



Dr hab. n. farm. Agnieszka Zimmermann

Zakład Prawa Medycznego i Farmaceutycznego
Wydział Nauk o Zdrowiu
z Oddziałem Pielęgniarstwa
i Instytutem Medycyny Morskiej i Tropikalnej
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Tuwima 15, 80-210 Gdańsk
agnieszka.zimmermann@gumed.edu.pl

Gdańsk, 1 kwietnia 2019 r.

RECENZJA

**rozprawy doktorskiej mgr Agaty Bloswick
pt. „Optymalizacja informacji dla uczestnika badań klinicznych”
napisanej pod kierunkiem dr hab. Agnieszki Skowron**

Ocena wyboru tematu

Badania kliniczne są procedurami eksperymentalnymi. Konstytucja RP w art. 39 wskazuje, że „*Nikt nie może być poddany eksperymentom naukowym, w tym medycznym, bez dobrowolnie wyrażonej zgody*”. Natomiast w art. 27 § 2 Kodeksu karnego ustawodawca podkreśla, że „*Eksperyment jest niedopuszczalny bez zgody uczestnika, na którym jest przeprowadzany, należyce poinformowanego o spodziewanych korzyściach i grożących mu ujemnych skutkach oraz prawdopodobieństwie ich powstania, jak również o możliwości odstąpienia od udziału w eksperymencie na każdym jego etapie*”.

Człowiek poddany eksperymentowi medycznemu staje się „obiektem badawczym” i niejako udostępnia siebie, zatem stawianie jego dobra ponad innymi wartościami, np. dobrem nauki czy dobrem społeczeństwa jest podstawową regułą wszystkich procedur naukowych. Zasada prymatu jednostki indywidualnej nad wyłącznym interesem

społeczeństwa lub nauki jest podstawową regułą obowiązującą przy planowaniu i prowadzeniu eksperymentów medycznych.

Uzyskanie zgody uczestnika badania klinicznego stanowi *conditio sine qua non* przeprowadzenia projektu badawczego. Właściwie wyrażona zgoda uczestnika badania klinicznego zaświadcza o legalności wszelkich procedur, które odbywają się z jego udziałem. Należy pamiętać o tym, że zgoda musi być świadoma, tj. wyrażona dopiero po uzyskaniu wyczerpującej i w pełni zrozumiałej informacji (sens poznawczy). Świadomość można rozumieć także jako stan. Zgodą wyrażoną w stanie nieświadomości będzie dla przykładu oświadczenie wyrażone w stanie pobudzenia, pod wpływem środków odurzających, w stanie szoku czy w stanie głębokiego bólu. Osoba, na której organizmie jest przeprowadzany eksperyment albo inny dysponent prawa do zgody (przedstawiciel ustawowy), zachowuje prawo do cofnięcia swojej decyzji w każdym stadium eksperymentu.

Przekazanie informacji w sposób nie budzący żadnych wątpliwości uczestnika badania jest niezwykle ważnym elementem postępowania badawczego. Poziom przekaz powinien być dostosowany do percepcji odbiorcy. Tymczasem okazuje się, że poziom *health literacy* Polaków jest niski, zwłaszcza w grupie osób starszych. Przekazując informację zdrowotną należy o tym pamiętać. Jak wykazała Doktorantka we wstępie, po dokonaniu przeglądu literatury, broszury informacyjne przeznaczone dla uczestników badań klinicznych napisane są zbyt trudnym językiem oraz są zbyt długie. Może to prowadzić do stworzenia mylnego obrazu przebiegu czy oczekiwanych efektów badania. Niezrozumiała, niepełna czy częściowo wyparta informacja może stworzyć bezpodstawne przekonanie o zindywidualizowanym sposobie traktowania osoby poddawanej eksperymentowi lub zawyżanie przez nią oceny korzyści jakie badanie jej przyniesie.

Informacje dla uczestnika badania i formularz jego świadomej zgody stanowią element wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego, który sponsor składa do Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (art. 37m ust. 1 i 2 pkt 3 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne - tekst jednolity Dz. U. z 2019 r. poz. 499). Przygotowuje się je standardowo jako jeden dokument. Poziom i kompletność pisemnej informacji wręczanej uczestnikowi badania klinicznego ocenia komisja bioetyczna wydając opinię o badaniu (art. 37r ustawy Prawo farmaceutyczne). Warto podkreślić rozbieżność polskich przepisów w zakresie informacji, jakie powinien otrzymać uczestnik eksperymentu medycznego lub badania klinicznego w stosunku do zakresu informacji zalecanych przez powszechnie akceptowane międzynarodowe wytyczne. Polskie regulacje zawierają węższy katalog informacji, które należy przekazać uczestnikowi badania.

Jednocześnie nie istnieje prosta zależność między zwiększaniem ilości informacji, które są przekazywane potencjalnym uczestnikom a lepszym ich poinformowaniem. W obszernym, zawierającym bardzo wiele różnych wiadomości formularzu trudno jest odnaleźć informacje najważniejsze. Dlatego też, nie negując zasadności poruszenia w formularzu informacji dla uczestnika badania wszystkich zagadnień, o których wspominają międzynarodowe wytyczne, należy zadbać o wyeksponowanie kwestii kluczowych¹.

Zgodnie z art. 37b ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne uczestnik badania klinicznego a w przypadku gdy osoba ta nie jest zdolna do wyrażenia świadomej zgody - jej przedstawiciel ustawowy musi zostać zapoznany się z celami, ryzykiem i niedogodnościami związanymi z tym badaniem klinicznym oraz warunkami, w jakich ma ono zostać przeprowadzone. Uczestnik badania (lub jego przedstawiciel ustawowy) musi być także poinformowany o przysługującym prawie do wycofania się z badania klinicznego w każdej chwili. Powinno to nastąpić podczas przeprowadzonej przed badaniem klinicznym rozmowy z badaczem lub z członkiem jego zespołu (ust. 2 pkt 2 ustawy Prawo farmaceutyczne). Rozmowa osoby poddawanej eksperymentom z badaczem powinna uwolnić ją od złudzenia terapeutycznego. Po poinformowaniu uczestnika o istocie, znaczeniu, skutkach i ryzyku badania klinicznego wyraża on świadomą zgodę na uczestniczenie w badaniu. Dokument potwierdzający wyrażenie świadomej zgody przechowuje się wraz z dokumentacją badania klinicznego (ust. 2 pkt 4). Za wyrażenie świadomej zgody uznaje się wyrażone na piśmie, opatrzone datą i podpisane oświadczenie woli o wzięciu udziału w badaniu klinicznym, złożone dobrowolnie przez osobę zdolną do złożenia takiego oświadczenia, a w przypadku osoby niezdolnej do złożenia takiego oświadczenia - przez jej przedstawiciela ustawowego. Oświadczenie to zawiera również wzmiankę, iż zostało złożone po otrzymaniu odpowiednich informacji dotyczących istoty, znaczenia, skutków i ryzyka związanego z badaniem klinicznym (art. 37f ust. 1 ustawy Prawo farmaceutyczne). W wyjątkowych przypadkach, jeżeli świadoma nie może być złożona na piśmie, za równoważną uznaje się zgodę wyrażoną ustnie w obecności co najmniej dwóch świadków. Zgodę tak złożoną odnotowuje się w dokumentacji badania klinicznego (art. 37f ust. 2 ustawy Prawo farmaceutyczne). Zgoda na udział w eksperymencie medycznym jest uzyskiwana tak naprawdę w trakcie procesu rozmawiania, wyjaśniania, odpowiadania na pytania. Nie może polegać na automatycznym podpisaniu formularza zgody.

¹ Marek Czarkowski: Problem świadomej zgody w praktyce komisji bioetycznych, <https://www.rpo.gov.pl/pliki/13584264060.pdf>

Doktorantka słusznie podjęła trud badawczy zbadania jak zawartość i zakres dokumentacji zawierającej informacje dla uczestnika badania klinicznego wpływa na zrozumienie przedmiotu i celu badania klinicznego, a także związanego z nim ryzyka. Tematyka poruszana przez Doktorantkę jest istotna i aktualna a uzyskane w pracy wyniki poza ich charakterem poznawczym mogą mieć znaczenie aplikacyjne ponieważ praca zaowocowała wypracowaniem zaleceń do wdrożenia przez komisje bioetyczne, firmy odpowiedzialne za przygotowywanie badań klinicznych oraz instytucje kontrolujące badania.

Ocena merytoryczna

Mgr Agata Bloswick przedstawiła pracę doktorską w formie broszury stanowiącej kompilację czterech artykułów opublikowanych w latach 2015 – 2019 w czasopismach: anglojęzycznym *Ethics&Medicine* oraz polskojęzycznym *Prawo i Medycyna*. Struktura opracowania obejmuje wstęp, uzasadnienie podjęcia tematu badawczego, cel, opis metod badawczych, omówienie wyników, podsumowanie, bibliografię, spis tabel i rycin, kserokopie monotematycznych publikacji oraz streszczenia w języku polskim i angielskim. Zawarto także informacje o innych publikacjach i doniesieniach konferencyjnych związanych z tematem pracy, stanowiących o dorobku naukowym Doktorantki. Do opracowania dołączono oświadczenia współautorów publikacji o ich udziale w pracach. Struktura pracy nie budzi zastrzeżeń.

Doktorantka podzieliła projekt badawczy na trzy etapy. W początkowej fazie analizowano stosowany w praktyce klinicznej zestaw informacji przygotowanych dla uczestnika badań klinicznych, biorąc pod uwagę ich objętość i zawartość ewentualnych pomocy wizualnych, w zależności od grupy wiekowej adresata informacji. Zbadano także użycie skróconych formularzy lub formularzy informacji (ang. *assent*) dla pacjentów nieletnich. Następnie gromadzono opinie członków komisji bioetycznych oraz badaczy biorących udział w badaniach klinicznych na temat ocenianych i stosowanych broszur informacyjnych przeznaczonych dla uczestników badań klinicznych. Przeprowadzono wywiady z członkami 9 komisji bioetycznych w Polsce, co stanowi 16% wszystkich komisji w kraju. Zgodnie z deklaracjami są one odpowiedzialne za ocenę blisko 50% wszystkich badań klinicznych oraz formularzy informacji dla uczestników badań klinicznych rocznie. Badanych poproszono o ocenę wagi każdego z 20 elementów informacji dla uczestnika badań klinicznych, które wskazano w zasadach Dobrej Praktyki Klinicznej. Dążeniem było uzyskanie informacji o tym, które z elementów są najważniejsze dla pełnego poinformowania

uczestnika o badaniu i co za tym idzie starano się wykazać, które elementy informacji należałoby przedstawić w sposób najbardziej czytelny i wyeksponowany. Ponadto analizowano praktykę związaną z opiniowaniem i zatwierdzaniem pakietów informacji dla uczestników badań klinicznych przez niezależne komisje bioetyczne. Badani proponowali rozwiązania, które ich zdaniem powinny zapewnić zwiększenie czytelności dokumentów informacyjnych. Ostatni etap badań miał na celu ocenę wpływu proponowanych zmian na zrozumienie dokumentu „Informacja dla uczestnika badań klinicznych”, a także zaproponowanie rozwiązań gotowych do wprowadzenia do codziennego użytku w procesie oceny etycznej formularzy informacyjnych. Porównano czytelność formularza informacji dla uczestników badań klinicznych w wersji standardowej (18 stron) z wersją skróconą (11 stron, ilustrowaną) przy użyciu metodologii stosowanej do oceny czytelności ulotek produktów leczniczych leków dopuszczonych do obrotu. Badanie czytelności przeprowadzono w dwóch grupach uczestników – 10 uczestnikach dorosłych (18–65 lat) oraz 10 starszych (>65 lat). Konceptualizacja badań własnych i opis procedury badawczej jest klarowny i nie pozostawia wątpliwości. Badania są przemyślane, zaplanowano je dokładnie i logicznie.

W pracy zastosowano metodykę badań jakościowych. W pierwszym etapie projektu przeprowadzono analizę dokumentów z przeprowadzonych badań klinicznych. Materiał badawczy (140 formularzy) pochodził z lat: 2001–2014. W fazie drugiej projektu, prowadzonej od września 2016 roku do czerwca 2017 roku, wykorzystano kwestionariusze ankiet zawierające pytania otwarte oraz przeprowadzono indywidualne wywiady nieustrukturyzowane, w których uczestnicy mogli swobodnie wyrażać swoją opinię. W badaniu wzięło udział 10 przedstawicieli różnych instytucji zajmujących się opiniowaniem formularzy

zawierających informacje dla uczestnika badań klinicznych – 9 członków komisji bioetycznych (16% wszystkich komisji w Polsce) oraz 1 przedstawiciel Urzędu Rejestracji Produktów Medycznych i Wyrobów Biobójczych. Pięć badanych komisji miało charakter ciał uniwersyteckich, 3 były powołane przy okręgowej izbie lekarskiej a jedna przy instytucie naukowym. Komisje te głównie opiniują badania kliniczne prowadzone dla wszystkich grup wiekowych, a jedna z badanych komisji zajmuje się opiniowaniem badań wyłącznie pediatrycznych. Trzeci etap badania był randomizowanym badaniem jakościowym z udziałem dwóch grup uczestników: osób dorosłych oraz starszych, którym przedstawiono formularze informacyjne przeznaczone dla uczestnika badania w formacie obecnie używanym oraz po proponowanych zmianach. Randomizacja do grup badanych odbywała się w proporcji 1:1. Metody pozyskiwania danych, zastosowane metody badawcze oraz analityczne dobrano

właściwie. Przedstawione w publikacjach wyniki badań świadczą o rzetelności badawczej i o zrealizowaniu założonego celu.

Do bezdyskusyjnych osiągnięć Doktorantki w ocenianej pracy doktorskiej zaliczyć można:

- wskazanie, że populacja pacjentów powyżej 65. roku życia powinna zostać objęta szczególną ochroną przy projektowaniu formularzy informacji dla uczestnika w badaniach klinicznych. Obecnie stosowane formularze nie biorą pod uwagę specjalnych potrzeb osób starszych;

- wskazanie przydatnych narzędzi językoznawczych i pomocy wizualnych, których użycie zwiększa czytelność informacji przekazywanej uczestnikom badania. W niektórych sytuacjach przeprowadzanie testu mającego na celu potwierdzenie, że potencjalny uczestnik prawidłowo zrozumiał przekazane informacje wręcz zalecają *International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects*. Niewątpliwym elementem nowatorskim pracy jest dokonana w pracy analiza czytelności formularza informacyjnego przeznaczonego dla uczestników badania klinicznego;

- wykazanie potrzeby ujednoczenia procedur oceny etycznej dokumentów dotyczących sfery informacyjnej adresowanych do uczestników badania klinicznego przez komisje bioetyczne.

Oceniana praca doktorska jest spójna, posiada walory nie tylko naukowe ale charakteryzuje się również dużymi walorami praktycznymi.

Uwagi i sugestie

Doktorantka w opracowaniu mylnie posługuje się terminem „pacjent” zamiast użycia określenia „uczestnik badania”. Pacjent w myśl definicji legalnej, zawartej w ustawie z dnia 6 listopada 2008 r. o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta (tekst jednolity Dz. U. z 2017 r. poz. 1318) to osoba zwracająca się o udzielenie świadczeń zdrowotnych lub korzystająca ze świadczeń zdrowotnych udzielanych przez podmiot udzielający świadczeń zdrowotnych lub osobę wykonującą zawód medyczny (art. 3 ust. 1 pkt 4). Rozdział 2a ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne definiuje „uczestnika badania klinicznego”. Podobnie rozdział 6 ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych (tekst jednolity Dz. U. z 2019 r. poz. 175) podaje definicję i warunki dotyczące „uczestnika badania klinicznego wyrobu medycznego lub aktywnego wyrobu medycznego do implantacji”. Uczestnik badania klinicznego musi mieć świadomość eksperymentalnej natury procedur, którym jest

poddawany. Nie może doświadczać, tzw. złudzenia terapeutycznego. Dlatego też używanie pojęcia „pacjent” w odniesieniu do osoby poddawanej eksperymentom medycznym w rozprawie dotyczącej badań klinicznych nie jest trafne.

Doktorantka nie uwzględniła w pracy badań klinicznych wyrobów medycznych. Rządzą się one tymi samymi prawami, co badania kliniczne produktów leczniczych jednak w temacie pracy nie zawężono pola badawczego do eksperymentów z zastosowaniem tylko leków. W żadnym z etapów badania nie wskazano na zainteresowanie badawcze badaniami klinicznymi wyrobów medycznych.

Brakuje jasno wyłuszczonej i jednoznacznej hipotezy badawczej, które precyzowałyby drogi poszukiwania badawczego i uwypuklały realizację procesu poznania naukowego. Tworzenie hipotezy jest formą przejścia od wiedzy już istniejącej do wiedzy nowej. Doktorantka nie wyeksponowała także wniosków końcowych jako wyraźnego stwierdzenia i oceny stopnia osiągnięcia zakładanego celu badań.

Podsumowanie

W podsumowaniu oceny stwierdzam, że praca doktorska mgr Agaty Bloswick pt. „*Optymalizacja informacji dla uczestnika badań klinicznych*” zaświadcza o umiejętności prowadzenia badań naukowych przez Doktorantkę. Doktorantka wykazała, że prezentuje odpowiednią wiedzę teoretyczną pozwalającą na zrealizowanie procesu badawczego. Praca posiada oryginalną wartość poznawczą. Ustawowe wymogi stawiane pracom doktorskim zostały osiągnięte i wnioskuję do Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego o kontynuowanie dalszych etapów przewodu doktorskiego

Kierownik
Zakładu Prawa Medycznego i Farmaceutycznego

dr hab. Agnieszka Zimmermann