

Globethics Repository

The logo for Globethics, featuring the word "Globethics" in white sans-serif font on a blue rectangular background.

Ensayos clínicos en países en desarrollo [Clinical Trials in Developing Countries]

This page was generated automatically upon download from the Globethics Repository.
More information on Globethics see <https://www.globethics.net>. Data and content policy of Globethics Repository see <https://repository.globethics.net/pages/policy>.

Item Type	Article
Authors	National Bioethics Advisory Commission
Publisher	Universidad de Navarra
Rights	Creative Commons Copyright (CC 2.5)
Download date	2026-07-16 19:59:56
Link to Item	http://hdl.handle.net/20.500.12424/214729



Universidad de Navarra

Centro de Documentación de Bioética

Departamento de Humanidades Biomédicas. Apartado 177. 31080 – Pamplona, España. ☎: +34 948 425600 ☎: +34 948 425630

🌐: <http://www.unav.es/cdb/> ✉: apardo@unav.es

Ensayos clínicos en países en desarrollo

Creación: National Bioethics Advisory Commission
Fuente: Universidad de Georgetown
Lengua original: Inglés
Copyright del original inglés: No

Traducción castellana: NBAC
Copyright de la traducción: No
Fecha: Abril de 2001
Comprobado el 12 de marzo de 2003

Ensayos clínicos en países en desarrollo

Clinical Trials in Developing Countries

Resumen ejecutivo

Introducción

Durante los años recientes, el aumento de la naturaleza mundial de la investigación sanitaria, y particularmente la realización de ensayos clínicos involucrando a participantes humanos,¹ ha subrayado varios temas éticos, especialmente en aquellas situaciones en donde los investigadores o los patrocinadores de investigación de un país desean llevar a cabo investigaciones en otro país. Los estudios en cuestión podrían simplemente ser una manera de ayudar al país anfitrión para tratar un problema de salud pública, o pueden reflejar la evaluación de un patrocinador de investigación para determinar que locación extranjera es más conveniente, o es un lugar menos problemático para realizar un ensayo clínico particular. Éstos también podrían representar un esfuerzo colectivo para tratar con una preocupación sanitaria importante enfrentada por ambas partes.

A medida que el paso y el campo de la investigación biomédica de colaboración internacional ha aumentado durante la década anterior, han vuelto a surgir las preguntas, ya existentes desde hace mucho tiempo, sobre la ética del diseño, la realización y el seguimiento de los ensayos clínicos internacionales. Algunos de estos temas han empezado a tomar una posición principal a causa de las inquietudes de las investigaciones realizadas por los científicos de países más prósperos en los países pobres que están más agobiados por enfermedades pueden, a veces, ser vistos como la imposición de cargas éticas inadecuadas sobre el país anfitrión y sobre los participantes de los ensayos clínicos. El potencial para tal explotación es motivo para realizar un esfuerzo concentrado para asegurar que las protecciones estén en su lugar para todas las personas participantes en los ensayos clínicos internacionales. Como con otros informes de la Comisión Nacional de Asesoramiento sobre la Bioética (NBAC), varios temas y actividades incitaron la decisión de la Comisión a tratar este tema. Primeramente, varios miembros del público sugirieron que el mandato de la NBAC para examinar la

Executive Summary

Introduction

In recent years, the increasingly global nature of health research, and in particular the conduct of clinical trials involving human participants,¹ has highlighted a number of ethical issues, especially in those situations in which researchers or research sponsors from one country wish to conduct research in another country. The studies in question might simply be one way of helping the host country address a public health problem, or they might reflect a research sponsor's assessment that the foreign location is a more convenient, efficient, or less trouble-some site for conducting a particular clinical trial. They might also represent a joint effort to address an important health concern faced by both parties.

As the pace and scope of international collaborative biomedical research have increased during the past decade, long-standing questions about the ethics of designing, conducting, and following up on international clinical trials have re-emerged. Some of these issues have begun to take center stage because of the concern that research conducted by scientists from more prosperous countries in poorer nations that are more heavily burdened by disease may, at times, be seen as imposing ethically inappropriate burdens on the host country and on those who participate in the research trials. The potential for such exploitation is cause for a concerted effort to ensure that protections are in place for all persons who participate in international clinical trials.

As with other National Bioethics Advisory Commission (NBAC) reports, several issues and activities prompted the Commission's decision to address this topic. First, several members of the public suggested that NBAC's mandate to examine the protection of the rights and welfare of human participants in research extends to international research conducted or sponsored by U.S. interests. In this respect, one particular dimension of research conducted internationally has attracted a great deal of attention, namely whether the existing rules and regulations

protección de los derechos y el bienestar de los participantes humanos en investigaciones sea extendido a las investigaciones internacionales realizadas o patrocinadas por los intereses de los EE.UU. En este aspecto, una dimensión particular de la investigación realizada internacionalmente ha atraído gran atención, específicamente si las reglas y regulaciones existentes que normalmente gobiernan la conducta de los investigadores Estadounidenses u otros sujetos a las regulaciones de los EE.UU. serían adecuadas en el contexto de una investigación internacional, o si éstas complican o frustran innecesariamente lo que de otra manera serían proyectos de investigación dignos y éticamente correctos.

Una segunda circunstancia — el campo de la investigación internacional en constante cambio— también es relevante. Cada vez más, los científicos de los países en desarrollo se están involucrando como colaboradores en las investigaciones, a medida que muchos de estos países de donde provienen los investigadores han desarrollado su capacidad para hacer contribuciones técnicas a los proyectos de investigación y para la adecuada reexaminación de la ética de los protocolos de investigación. Mientras que las fuentes de financiación para tales investigaciones de colaboración probablemente continuarán viniendo de los países más ricos y desarrollados, los colaboradores de los países en desarrollo están en búsqueda —justificadamente— de llegar a ser colegas más equitativos en el campo de investigación. Finalmente, el panorama de la investigación internacional también refleja la importancia del crecimiento de los ensayos clínicos efectuados por las compañías farmacéuticas, biotecnológicas y de fabricación de aparatos médicos.

Algunos observadores creen que las fuerzas del mercado han presionado a las compañías privadas para hacerse más eficientes en como éstas realizan sus investigaciones, lo cual — sin supervisión — compromete la protección de los participantes de la investigación. A pesar de esto, la relevancia y la fuerza de estas presiones son ampliamente discutidas, es claro que tales presiones pueden existir a pesar de las fuentes de financiación.

El campo de este informe

Este informe discute los temas éticos que surgen Cuando la investigación que está sujeta a las regulaciones Estadounidenses es patrocinada o realizada en los países en desarrollo, donde las habilidades técnicas locales y otros recursos claves están relativamente con un escaso abastecimiento. Dentro de este contexto, la atención de la Comisión fue enfocada sobre la conducta de los ensayos clínicos involucrando a adultos competentes, particularmente en aquellos ensayos —tales como la Fase III de estudios de medicamentos (Phase III drug studies)— los cuales pueden brindar nuevos y efectivos tratamientos. Las inquietudes complejas e importantes son probablemente más apremiantes en los ensayos clínicos que en muchos de los otros tipos de investigaciones; por lo tanto, el enfoque de este informe ha sido limitado en conformidad. Aunque mucha de la discusión en este informe es relevante a otros tipos de investigaciones, las características particulares de las tentativas de investigación fuera de los ensayos clínicos probablemente merecen su propia evaluación ética. Este informe está basado en los requi-

that normally govern the conduct of U.S. investigators or others subject to U.S. regulations remain appropriate in the context of international research, or whether they unnecessarily complicate or frustrate otherwise worthy and ethically sound research projects.

A second circumstance — the changing landscape of international research — also is relevant. Increasingly, scientists from developing countries are becoming more involved as collaborators in research, as many of the countries from which these investigators come have developed their capacity for technical contributions to research projects and for appropriate ethical review of research protocols. Although the source of funding for such collaborative research is likely to continue to be the wealthier, developed countries, collaborators from developing countries are seeking — justifiably — to become fuller and more equal partners in the research enterprise. Finally, the current landscape of international research also reflects the growing importance of clinical trials conducted by pharmaceutical, biotechnology, and medical device companies. Some observers believe that market forces have pressured private companies to become more efficient in the conduct of research, which may — absent vigilance — compromise the protection of research participants. Although the extent, relevance, and force of these pressures are widely debated, it is clear that such pressures can exist regardless of the funding source.

Scope of This Report

This report discusses the ethical issues that arise when research that is subject to U.S. regulation is sponsored or conducted in *developing* countries, where local technical skills and other key resources are in relatively scarce supply. Within this context, the Commission's attention was focused on the conduct of *clinical trials* involving competent adults, in particular those trials — such as Phase III drug studies — that can lead to the development of effective new treatments. Complex and important ethical concerns are likely to be more pressing in clinical trials than in many other types of research investigations; thus, the focus of this report has been limited accordingly. Although much of the discussion in this report is relevant to other types of research, the particular characteristics of research endeavors other than clinical trials probably merit their own ethical assessment.

This report centers on the principal ethical requirements surrounding the conduct of clinical trials conducted by U.S. interests abroad, and in particular the need for such trials to be directly relevant to the health needs of the host country. Other major topics addressed include ethical issues surrounding the choice of research designs, especially in situations where a placebo control is proposed when an established effective treatment is known to exist; issues arising in the informed consent process in cultures whose norms of behavior differ from those in the United States; what benefits should be provided to research participants and by whom after their participation in a trial has ended; and what benefits, if any, should be made available to others in the host community or country. Finally, it makes recommendations about the need for developed countries to assist developing countries in building the capacity to become fuller partners in international research.

sitos éticos principales que rodean los ensayos clínicos realizados por intereses de los EE.UU. en el extranjero, y Específicamente, la necesidad de tales ensayos para ser directamente relevante a las necesidades sanitarias del país anfitrión. Otros temas tratados incluyen los temas éticos en cuanto a la elección de los diseños de investigación, especialmente en las situaciones en donde un control de placebo es propuesto cuando un tratamiento efectivo establecido es existente; los temas que surgen en el proceso de la autorización informada en las culturas en donde las normas de conducta son distintas a aquellas en los EE.UU.; que beneficios deberían ser proporcionados a los participantes de la investigación y quien los proporcionarán una vez que la participación de éstos haya concluido; y que beneficios, si existiera alguno, deberían estar disponibles a otras personas en la comunidad o en el país anfitrión. Finalmente, este informe recomienda la necesidad de los países desarrollados de asistir a los países en desarrollo a mejorar la capacidad para producir colegas más completos en la investigación internacional. No obstante, hasta que esta meta sea alcanzada las recomendaciones son realizadas sobre cómo los Estados Unidos debe proceder en ambientes en donde los sistemas de protección para los participantes humanos equivalentes a aquellos de los Estados Unidos no han sido establecidos.

Requisitos esenciales para la conducta ética en los ensayos clínicos

Muchas de las inquietudes éticas sobre el tratamiento de los participantes humanos en la investigación internacional son similares a aquellas presentadas en conexión a las investigaciones realizadas en los Estados Unidos.² Estas incluyen, entre otras, el seleccionar adecuadamente la tesis y el diseño de la investigación; asegurar la reexaminación científica y ética en anticipación del protocolo propuesto; seleccionar los participantes equitativamente; obtener la autorización voluntaria informada; y proveer un tratamiento adecuado a los participantes durante y después del ensayo. Estas inquietudes son consistentes con los principios endosados por varios documentos sobre la ética en la investigación internacional.

La NBAC cree que dos tipos de requisitos éticos —substantivo y procesal— deben ser cuidadosamente considerados y distinguidos cuando una investigación humana es realizada, sin consideración de la locación. Los principios incorporados en el Informe de Belmont: Principios Éticos y Pautas para la Protección de los Sujetos Humanos en la Investigación (Belmont Report: Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research) sirven como una fundación para los requisitos substantivos éticos incorporados dentro del sistema de protección de los participantes humanos en los Estados Unidos. El Belmont Report prioriza tres principios éticos básicos, los cuales proveen una estructura analítica para entender muchos de los temas éticos que surgen de la investigación involucrando a los participantes humanos: respeto a las personas, beneficencia, y justicia. La NBAC cree que a fin de ser éticamente correcta, la investigación realizada con seres humanos, en lo mínimo, debe ser consistente con los principios éticos implícitos en el Belmont Report.

Adicionalmente, la investigación éticamente correcta debe satisfacer un número de requisitos procesales importan-

Until this goal can be met, however, recommendations are made regarding how the United States should proceed in settings in which systems for protecting human participants equivalent to those of the United States have not yet been established.

Essential Requirements for the Ethical Conduct of Clinical Trials

Many of the ethical concerns regarding the treatment of human participants in international research are similar to those raised in conjunction with research conducted in the United States.² They include, among others, choosing the appropriate research question and design; ensuring prior scientific and ethical review of the proposed protocol; selecting participants equitably; obtaining voluntary informed consent; and providing appropriate treatment to participants during and after the trial. These concerns are consistent with principles endorsed in many international research ethics documents.

NBAC believes that two types of ethical requirements — substantive and procedural — must be carefully considered and distinguished when human research is conducted, regardless of the location. The principles embodied in the *Belmont Report: Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research* serve as a foundation for the substantive ethical requirements incorporated into the system of protection of human participants in the United States. The *Belmont Report* sets forth three basic ethical principles, which provide an analytical framework for understanding many of the ethical issues arising from research involving human participants: respect for persons, beneficence, and justice. NBAC believes that in order to be ethically sound, research conducted with human beings must, at a minimum, be consistent with the ethical principles underlying the *Belmont Report*. In addition, ethically sound research must satisfy a number of important /procedural requirements/, including prior ethical review by a body that is competent to assess compliance with these substantive ethical principles. U.S. research regulations also set forth more specific rules to guide ethics review committees³ (and researchers) in their work. NBAC believes that when conducting clinical trials abroad, U.S. researchers and sponsors should comply with these substantive ethical requirements for the protection of human research participants.

Recommendation 1.1 lists protections that should be provided for individuals participating in U.S. government-sponsored clinical trials, whether conducted domestically or abroad.⁴ Although existing U.S. law and regulations impose limits on the extent to which non-federally funded research is subject to oversight, the Commission believes that these requirements should extend to all clinical trials, regardless of who sponsors or conducts them.

Recommendation 1.1: The U.S. government should not sponsor or conduct clinical trials that do not, at a minimum, provide the following ethical protections:*

- a) prior review of research by an ethics review committee(s);
- b) minimization of risk to research participants;
- c) risks of harm that are reasonable in relation to po-

tes, incluyendo la reexaminación ética en anticipación por un cuerpo competente para evaluar el cumplimiento de estos principios éticos substantivos. Las regulaciones de investigación Estadounidenses también delinean reglas específicas adicionales para guiar los comités de evaluación de ética³ (y los investigadores) en sus trabajos. La NBAC cree que cuando los ensayos clínicos son realizados en el extranjero, los investigadores y patrocinadores Estadounidenses deben cumplir con estos requisitos éticos substantivos para la protección de los participantes humanos de la investigación.

Recomendación 1.1 Provee una lista de las protecciones que deben ser proporcionadas a los individuos participantes en los ensayos clínicos patrocinados por el gobierno de los EE.UU., sean realizadas dentro del país o en el extranjero.⁴ A pesar de que las leyes y regulaciones existentes Estadounidenses imponen límites sobre el grado de supervisión dada a las investigaciones no financiadas por el gobierno federal, la Comisión cree que estos requisitos deberían ser extendidos a todos los ensayos clínicos, sin considerar quien los patrocina o realiza.

Recomendación 1.1: El gobierno de los EE.UU. no debe patrocinar o realizar ensayos clínicos que, por lo menos, no proporcionen las siguientes protecciones éticas:

- a) la reexaminación anterior de la investigación por comité(s) de evaluación de ética;**
- b) la mitigación del riesgo a los participantes de la investigación;**
- c) los riesgos razonables de daño en relación a los beneficios potenciales;**
- d) el cuidado y compensación adecuados para los participantes a causa de lesiones directamente recibidas durante la investigación;**
- e) la autorización informada individual de todos los participantes competentes adultos de la investigación;**
- f) la consideración igualitaria a todos los participantes; y**
- g) la distribución equitativa de las cargas y los beneficios de la investigación.**

Recomendación 1.2: La Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration) no debe aceptar datos obtenidos a través de ensayos clínicos que no proporcionen las protecciones éticas substantivas delineadas en la Recomendación 1.1.

Conformidad de la investigación a las necesidades sanitarias de la población

El patrocinio o la realización de investigaciones en los países en desarrollo frecuentemente presenta desafíos especiales que surgen a causa de los efectos combinados de las distintas historias, culturas, políticas, sistemas judiciales y situaciones económicas. Además, en los países en donde la pobreza extrema aflige a tantos, los servicios de sanidad primaria generalmente son inadecuados, y la mayor parte de la población es incapaz de obtener acceso

tential benefits;

d) adequate care of and compensation to participants for injuries directly sustained during research;

e) individual informed consent from all competent adult participants in research;

f) equal regard for all participants; and

g) equitable distribution of the burdens and benefits of research.

Recommendation 1.2: The Food and Drug Administration should not accept data obtained from clinical trials that do not provide the substantive ethical protections outlined in Recommendation 1.1.

Responsiveness of the Research to the Health Needs of the Population

Sponsoring or conducting research in developing countries often poses special challenges arising from the combined effects of distinctive histories, cultures, politics, judicial systems, and economic situations. In addition, in countries in which extreme poverty afflicts so many, primary health care services generally are inadequate, and a majority of the population is unable to gain access to the most basic and essential health products and services. As a result of these difficult conditions, the people in these countries are often more vulnerable in situations (such as clinical trials) in which the promise of better health seems to be within reach.

Whether the research sponsor is the U.S. government or a private sector organization, some justification is needed for conducting research abroad other than a less stringent or troublesome set of regulatory or ethical requirements. Moreover, when the United States (or any developed country) proposes to sponsor or conduct research in another country when the same research could not be conducted ethically in the sponsoring country, the ethical concerns are more profound, and the research accordingly requires a more rigorous justification.

To meet the ethical principle of beneficence, the risks involved in any research with human beings must be reasonable in relation to the potential benefits. Plainly, the central focus of any assessment of risk is the potential harm to research participants themselves (in terms of probability and magnitude), although risks to others also are relevant. The potential benefits that are weighed against such risks may include those that will flow to the fund of human knowledge as well as to those now and in the future whose lives may be improved because of the research. In addition, some of the benefits must also accrue to the group from which the research participants are selected. NBAC understands the principle of justice to require that a population, especially a vulnerable one, should not be the focus of research unless some of the potential benefits of the research will accrue to that group after the trial. Thus, in the context of international research – and particularly when the population of a developing country has been sought as a source of research participants — U.S. and international research ethics require not merely that research risks are reasonable in relation to potential benefits, but also that they respond to the health

a los servicios y productos sanitarios más básicos. Como resultado de estas condiciones dificultosas, las personas en estos países usualmente son más vulnerables en situaciones (tales como en los ensayos clínicos) en donde la promesa de obtener la mejoría de salud parece estar al alcance. Aunque la investigación sea patrocinada por el Gobierno Estadounidense o una organización del sector privado, otra justificación es necesaria para realizar investigaciones en el extranjero además de una serie de reglas menos estrictas o más problemática o requisitos éticos. Por otra parte, cuando los Estados Unidos (o cualquier otro país desarrollado) propone el patrocinio o la realización de una investigación en otro país cuando la misma podría ser realizada éticamente en el país patrocinador, las inquietudes éticas son más profundas, y la investigación por consiguiente requerirá una justificación más rigurosa.

Para alcanzar el principio ético de beneficencia, los riesgos involucrados con cualquier investigación que involucre a seres humanos debe ser razonable en relación a los beneficios potenciales. Claramente, el enfoque central de cualquier evaluación de riesgos es el daño potencial para los mismos participantes de la investigación (en términos de probabilidad y magnitud) a pesar de que los riesgos a las otras personas también son relevantes. En los beneficios potenciales que deben ser medidos contra dichos riesgos están incluidos los beneficios tales como el aumento del conocimiento humano así como también los beneficios a las personas, en el presente y el futuro, cuyas vidas podrían ser mejoradas a causa de la investigación. Adicionalmente, algunos de los beneficios también deberán ser acumulados para el grupo desde donde los participantes de la investigación fueron seleccionados. La NBAC entiende el principio de justicia para requerir que una población, especialmente una vulnerable, no deba ser el enfoque de investigaciones a no ser que algunos de los beneficios potenciales de la investigación sean acumulados para ese grupo después de los ensayos. De esta manera, en el contexto de la investigación internacional—y particularmente cuando la población de un país en desarrollo ha sido singularizada como una fuente para los participantes de la investigación— las éticas de investigación Estadounidenses e internacionales requieren no sólo que los riesgos sean razonables en relación a los beneficios potenciales, sino que también éstos respondan a las necesidades sanitarias de la población bajo estudio. Esto se debe a que, según los principios de beneficencia y justicia, Solamente las investigaciones sensibles a estas necesidades pueden ofrecer los beneficios relevantes a la población.

Recomendación 1.3: Los ensayos clínicos realizados en los países en desarrollo deben ser limitados a aquellos que sean sensibles a las necesidades sanitarias del país anfitrión.

Escoger un diseño de investigación y la relevancia de la rutina de cuidado

Realizar una determinación sobre el diseño adecuado para un ensayo clínico depende de varias consideraciones contextuales, por lo tanto lo que sería un diseño ético aceptable en una situación sería problemático en otra. Por ejemplo, puede ser no ético realizar un ensayo clínico pa-

needs of the population being studied. This is because, according to the principles of beneficence and justice, only research that is responsive to these needs can offer relevant benefits to the population.

Recommendation 1.3: Clinical trials conducted in developing countries should be limited to those studies that are responsive to the health needs of the host country.

Choosing a Research Design and the Relevance of Routine Care

Making a determination about the appropriate design for a clinical trial depends on various contextual considerations, so that what might be an ethically acceptable design in one situation could be problematic in another. For example, it might be unethical to conduct a clinical trial for a health condition in a country in which that condition is unlikely to be found. In comparison, the same trial might be quite appropriately conducted where the trial results could be important to the local population. A more challenging question is whether a research design that could not be ethically implemented in the sponsoring country can be ethically justified in a host country when the health problem being addressed is common to both nations.

In this report, NBAC is especially interested in exploring the following question: *Can a research design that could not be ethically implemented in the sponsoring, developed country be ethically justified in the country in which the research is conducted?* In all cases, there is an ethical requirement to choose a design that minimizes the risk of harm to human participants in clinical trials and that does not exploit them. Because the choice of a study design for any particular trial will depend on these and other factors, it would be inappropriate – indeed wrong – to prescribe any particular study design as ethical for all research situations. Nevertheless, under certain, specified conditions, one or another design can be held to be ethically preferable.

Recommendation 2.1: Researchers should provide ethics review committees with a thorough justification of the research design to be used, including the procedures to be used to minimize risks to participants.

Providing Established Effective Treatment as the Control

From the perspective of the protection of human participants in research, one of the most critical issues in clinical trial design concerns the use and treatment of control groups, which often are an essential component in methodologies used to guard against bias. Although placebos are a frequently used control for clinical trials, it is increasingly commonplace to compare an experimental intervention to an existing established effective treatment. These types of studies are called *active-control* (or positive control) *studies*, which are often extremely useful in cases in which it would not be ethical to give participants a placebo because doing so would pose undue risk to their health or well-being.

Within the context of active treatment concurrent controls, it is useful to consider whether, and if so under what circumstances, researchers and sponsors have an obligation

ra una condición de salud en un país en donde esta condición probablemente no es encontrada. En comparación, el mismo ensayo podría resultar muy adecuado si es realizado donde los resultados del ensayo podrían ser importantes para la población local. Otra pregunta más desafiante es si un diseño de investigación que no puede ser implementado éticamente en el país patrocinador podría ser justificado éticamente en un país anfitrión cuando el problema sanitario bajo estudio es común en ambas naciones.

En este informe, la NBAC está especialmente interesada en explorar la siguiente pregunta: ¿Puede un diseño de investigación que no puede ser implementado éticamente en el país desarrollado y patrocinador, ser justificado éticamente en el país en donde la investigación es realizada? En todos los casos, existe un requisito ético para seleccionar un diseño que minimice el riesgo de daño a los participantes humanos en los ensayos clínicos y que no los explote. Ya que la elección de un diseño de estudio para un ensayo particular depende de estos y de otros factores, sería inadecuado—efectivamente equivocado—recetar un diseño particular de estudio como ético para todas las situaciones de investigación. Sin embargo, bajo ciertas y específicas condiciones, un diseño u otro podría ser considerado como el preferido éticamente.

Recomendación 2.1: Los investigadores deben proveer a los comités de evaluación de ética una justificación completa del diseño de investigación que será utilizado, incluyendo los procedimientos a ser utilizados para minimizar los riesgos a los participantes.

Proporcionar un efectivo tratamiento establecido como el control

Desde la perspectiva de la protección de los participantes humanos de la investigación, uno de los temas más críticos en el diseño de los ensayos clínicos concierne el uso y el tratamiento de los grupos de control, los cuales frecuentemente son un componente esencial en las metodologías utilizadas para combatir el prejuicio. A pesar que los placebos son utilizados frecuentemente como control en los ensayos clínicos, es cada vez más común comparar una intervención experimental a uno ya existente. Estos tipos de estudios son llamados estudios de control activo (active-control studies) o estudios de control positivo, los cuales son extremadamente útiles en los casos en donde no sería ético dar a los participantes un placebo ya que al hacerlo presentaría un riesgo inapropiado para la salud y el bienestar de los mismos.

Dentro del contexto de los controles concurrentes de un tratamiento activo, es necesario considerar bajo qué circunstancias, los investigadores y patrocinadores tienen la obligación de proporcionar un efectivo tratamiento al grupo de control aunque este tratamiento no esté disponible en el país anfitrión. Este informe adopta la frase un efectivo tratamiento establecido en referencia a un tratamiento que ha sido establecido (ha obtenido la aprobación unánime por parte de la población médica mundial) y efectivo (tiene tanto éxito como cualquier otro tratamiento para la enfermedad o condición). No significa que el tratamiento esté actualmente disponible en ese país.

Los investigadores deben explicar cuidadosamente y los

to provide an established effective treatment to the control group even if it is not available in the host country. This report adopts the phrase an *established effective treatment* to refer to a treatment that is *established* (it has achieved widespread acceptance by the global medical profession) and *effective* (it is as successful as any in treating the disease or condition). It does not mean that the treatment is currently available in that country.

Investigators must carefully explain and ethics review committees must cautiously scrutinize the justification for the selection of the research design, including the level of care provided to the control group. If in a proposed clinical trial the control group will receive less care than would be available under ideal circumstances, the burden on the investigator to justify the design should be heavier. Furthermore, representatives of the host country, including scientists, public officials, and persons with the condition under study, should have a strong voice in determining whether a proposed trial is appropriate.

Recommendation 2.2: Researchers and sponsors should design clinical trials that provide members of any control group with an established effective treatment, whether or not such treatment is available in the host country. Any study that would not provide the control group with an established effective treatment should include a justification for using an alternative design. Ethics review committees must assess the justification provided, including the risks to participants, and the overall ethical acceptability of the research design.

Community Involvement in Research Design and Implementation

Over the past three decades, researchers increasingly have deliberately involved communities in the design of research. In addition, research participants, health advocates, and other members of the communities from which participants are recruited have requested, and in some cases demanded, involvement in the design of clinical trials. By consulting with the community, researchers often gain insight about whether the research question is relevant and responsive to health needs of the community involved. In addition, community consultation can improve the informed consent process and resolve problems that arise in this process because of the use of difficult or unfamiliar concepts.

Such discussions can provide insight into whether the balance of benefits and harms in the study is considered acceptable and whether the interventions and follow-up procedures are satisfactory. Community consultation is particularly important when the researcher does not share the culture or customs of the population from which research participants will be recruited.

Recommendation 2.3: Researchers and sponsors should involve representatives of the community of potential participants throughout the design and implementation of research projects. Researchers should describe in their proposed protocol how this will be done, and ethics review committees should review the appropriateness of this process. When community representatives will not be involved, the proto-

comités de ética deben evaluar cuidadosamente la justificación para seleccionar el diseño de investigación, incluyendo el nivel del cuidado proveído al grupo de control. Si en un ensayo clínico propuesto, el grupo de control recibiera menos cuidado de lo que estaría disponible bajo las circunstancias ideales, la carga de los investigadores de justificar ese diseño debería ser más pesada. Además, los representantes del país anfitrión, incluyendo los científicos, funcionarios públicos y las personas con la condición bajo estudio deberían tener una voz potente en determinar si el ensayo propuesto es adecuado.

Recomendación 2.2: Los investigadores y patrocinadores deben diseñar los ensayos clínicos para proporcionar a los miembros de cualquier grupo de control un efectivo tratamiento establecido, aunque dicho tratamiento esté o no disponible en el país anfitrión. Todo estudio que no proporcione al grupo de control un efectivo tratamiento establecido debe incluir una justificación para el uso de un diseño alternativo. Los comités de evaluación de ética deben evaluar la justificación proveída, incluyendo los riesgos a los participantes y la aceptación mundial de la ética del diseño de investigación.

La participación comunitaria en el diseño de investigación y la implementación

Durante los últimos treinta años, cada vez más los investigadores han involucrado deliberadamente a las comunidades en el diseño de investigaciones. Adicionalmente, los participantes de la investigación, los partidarios de la salud, y otros miembros de las comunidades de donde los participantes son reclutados, han solicitado y en algunos casos demandado, la participación en el diseño de los ensayos clínicos. Al consultar con la comunidad, los investigadores usualmente obtienen conocimientos sobre la relevancia de la pregunta de la investigación y la sensibilidad de ésta a las necesidades de la comunidad involucrada. Además, la consulta con la comunidad puede mejorar el proceso de la autorización informada y resolver los problemas que surgen en este proceso a causa del uso de conceptos difíciles o desconocidos. Tales discusiones pueden proveer una perspectiva si el equilibrio entre los beneficios y daños en el estudio es considerado aceptable y si las intervenciones y los procedimientos de seguimiento son satisfactorios. La consulta con la comunidad es particularmente importante cuando el investigador no comparte la cultura o las costumbres de la población de donde serán reclutados los participantes.

Recomendación 2.3: Los investigadores y patrocinadores deben incluir a los representantes de la comunidad de los participantes potenciales a través del diseño y la implementación de los proyectos de investigación. Los investigadores deben describir en sus protocolos propuestos cómo éstos serán efectuados, y los comités de evaluación de ética deberán examinar la aptitud de este proceso. Cuando los representantes de la comunidad no serán involucrados, el protocolo presentado al comité de evaluación de ética deberá justificar porque tal participación no es posible o relevante.

Tratamiento imparcial y respetuoso de los participan-

col presented to the ethics committee should justify why such involvement was not possible or relevant.

Fair and Respectful Treatment of Participants

The requirement to obtain voluntary informed consent from human participants before they are enrolled in research is a fundamental tenet of research ethics. It was the first requirement proclaimed in the Nuremberg Code in 1947, and it has appeared in all subsequent published national and international codes, regulations, and guidelines pertaining to research ethics, including those in many developing countries.

Nevertheless, discussion is ongoing about the value and importance of particular procedural approaches to informed consent in other countries. Problems involving the interpretation and application of the requirement to obtain voluntary informed consent and its underlying ethical principles arise for researchers, ethics review committees, and others. In some countries, the methods used in U.S.-based studies for identifying appropriate groups for study, enrolling individuals from those groups in a protocol, and obtaining informed voluntary consent might not succeed because of different cultural or social norms. Meeting the challenge of developing alternative methodologies requires careful attention to the ethical issues involved in recruiting research participants and obtaining their consent, which is necessary in order to ensure justice in the conduct of research and to avoid the risk of exploitation.

Recommendation 3.1: Research should not deviate from the substantive ethical standard of voluntary informed consent. Researchers should not propose, sponsors should not support, and ethics review committees should not approve research that deviates from this substantive ethical standard.

Disclosure Requirements

The basic disclosure requirements for satisfying the informed consent provisions in U.S. research regulations focus on the information needed by a potential participant in order to decide whether or not to participate in a study. Requirements for disclosure of information in the research setting usually exceed those for disclosure in clinical contexts. Indeed, the extent of disclosure of medical information to patients in clinical settings differs among cultures and can influence judgments about the amount and kind of information that should be disclosed in research settings. In the United States, the requirements for disclosure of information to potential participants in research are specific and detailed (45 CFR 46.116). The Commission has found some evidence that disclosures relating to diagnosis and risk, research design, and possible post-trial benefits are not always clearly presented in clinical trials conducted in developing countries, even though the current U.S. regulations include such requirements. For example, one disclosure requirement in the U.S. regulations focuses on potential benefits: "a description of any benefits to the subject or to others which may reasonably be expected from the research" (45 CFR 46.116(a)(1)). Traditionally, such a disclosure has been required to ensure that potential participants understand whether there is any possibility that the intervention itself might benefit them while they are enrolled in the study. There is, however, no specific

tes

El requisito para obtener la autorización informada voluntaria de los participantes humanos antes de que éstos sean inscritos en la investigación es un principio fundamental de la ética de investigación. Éste ha sido el primer requisito proclamado en el Código Nuremberg en 1947 (Nuremberg Code), y ha aparecido en todos los códigos, reglamentaciones y pautas nacionales e internacionales publicados consecuentemente concerniente a la ética de investigación, incluyendo a varios países en desarrollo.

No obstante, la discusión es continua sobre el valor y la importancia de los enfoques de los procedimientos particulares para la autorización informada en otros países. Los problemas involucrados a la interpretación y aplicación del requisito para obtener la autorización informada voluntaria—y sus principios éticos implícitos—surgen para los investigadores, los comités de evaluación de ética y otros. En algunos países, los métodos utilizados en los estudios basados en los EE.UU. para identificar los grupos adecuados para el estudio, la inscripción de individuos de estos grupos en un protocolo, y la obtención de la autorización informada voluntaria podrían no tener éxito a causa de las distintas normas culturales o sociales. El enfrentar el desafío de desarrollar metodologías alternativas requiere la cuidadosa atención sobre los temas éticos involucrados en la búsqueda de los participantes de la investigación y la obtención de la autorización de los mismos, la cual es necesaria para asegurar la imparcialidad en la realización de la investigación y para evitar los daños de explotación.

Recomendación 3.1: La investigación no debe desviarse de la norma ética substantiva de la autorización informada voluntaria. Los investigadores no deben proponer, los patrocinadores no deben apoyar, y los comités de evaluación de ética no deben aprobar una investigación que se desvíe de esta norma ética substantiva.

Requisitos de divulgación

Los requisitos básicos de divulgación para satisfacer las provisiones de la autorización informada en las reglamentaciones de investigación en los EE.UU. están enfocados sobre la información que un participante potencial necesita para decidir su participación en el estudio. Los requisitos para la divulgación de información en el ambiente de investigación usualmente exceden aquellos para la divulgación en los contextos clínicos. En efecto, el grado de divulgación de información médica a los pacientes en los ambientes clínicos es diferente entre las culturas y pueden influenciar la decisión sobre la cantidad y el tipo de información que debería ser divulgada en los ambientes de investigación. En los Estados Unidos, los requisitos para la divulgación de información a los participantes potenciales de investigaciones son específicos y detallados (45 CFR 46.116). La Comisión ha encontrado evidencia que las divulgaciones en relación a la diagnosis y el riesgo, el diseño de la investigación y los posibles beneficios después de los ensayos no son siempre claramente presentados en los ensayos clínicos realizados en los países en desarrollo, aunque las actuales reglamentaciones Estadounidenses incluyen tales requisitos. Por

mention of any possible post-trial benefits in current U.S. regulations. The Commission believes that, because this information is relevant to participants' decisions to participate in the trial, prospective participants should be informed of the potential benefits, if any, that they might receive after the trial is over.

Recommendation 3.2: Researchers should develop culturally appropriate ways to disclose information that is necessary for adherence to the substantive ethical standard of informed consent, with particular attention to disclosures relating to diagnosis and risk, research design, and possible post-trial benefits. Researchers should describe in their protocols and justify to the ethics review committee(s) the procedures they plan to use for disclosing such information to participants.

Recommendation 3.3: Ethics review committees should require that researchers include in the informed consent process and consent documents information about what benefits, if any, will be available to research participants when their participation in the study in question has ended.

Ensuring Comprehension

In some cultures, the belief system of potential research participants does not explain health and disease using the concepts and terms of modern medical science and technology. However, despite this potential barrier to adequate understanding, if they are willing to devote the time and effort to do so, researchers often are able to devise creative measures to overcome this barrier. Despite the acknowledged difficulties of administering tests of understanding, NBAC supports the idea of incorporating these tests into research protocols.

Recommendation 3.4: Researchers should develop procedures to ensure that potential participants do, in fact, understand the information provided in the consent process and should describe those procedures in their research protocols.

Recommendation 3.5: Researchers should consult with community representatives to develop innovative and effective means to communicate all necessary information in a manner that is understandable to potential participants. When community representatives will not be involved, the protocol presented to the ethics review committee should justify why such involvement is not possible or relevant.

Recognizing the Role of Others in the Consent Process

In some cultures, investigators must obtain permission from a community leader or village council before approaching potential research participants. Yet, it is important to distinguish between obtaining permission to enter a community for the purpose of conducting research and for obtaining individual informed consent. In their reports, NBAC consultants all noted that the role of community leaders or elders is an integral part of the process of recruiting research participants. Although these reports typically use the terminology of consent to refer to the community's permission or a leader's authorization for the re-

ejemplo, un requisito de divulgación en las reglamentaciones de los EE.UU. está enfocado sobre los beneficios potenciales: "una descripción de todo detalle al sujeto o a otros el cual puede ser razonablemente esperado de la investigación" (45 CFR 46.116(a)(1)). Tradicionalmente, tal divulgación ha sido requerida para asegurar que los participantes potenciales entiendan si hay alguna posibilidad que la intervención misma pueda beneficiarlos mientras están inscritos en el estudio. No existe, no obstante, ninguna mención de beneficio alguno después del ensayo en las actuales reglamentaciones Estadounidenses. La Comisión cree que, ya que esta información es relevante a las decisiones de los participantes para participar en el ensayo, los presuntos participantes deben ser informados de los beneficios potenciales, de existir, los cuales ellos podrían recibir después de la finalización del ensayo.

Recomendación 3.2: Los investigadores deben desarrollar métodos culturalmente adecuados para divulgar la información necesaria para la observación de la norma ética substantiva de la autorización informada, prestando particular atención a las divulgaciones relacionadas a las diagnosis y riesgos, el diseño de la investigación y los posibles beneficios después del ensayo. Los investigadores deben describir en sus protocolos y justificar al (los) comité(s) de evaluación de ética los procedimientos que ellos planean utilizar para divulgar dicha información a los participantes.

Recomendación 3.3: Los comités de evaluación de ética deben requerir a los investigadores incluir en el proceso de autorización informada y en los documentos de autorización de información, cuales serían los beneficios, si éstos existen, estarán disponibles para los participantes de la investigación cuando su participación en el estudio haya terminado.

Asegurar el entendimiento

En algunas culturas, el sistema de creencia de los participantes potenciales de la investigación no explica la salud y la enfermedad utilizando los conceptos y la terminología utilizada por la ciencia moderna médica y tecnológica. No obstante, a pesar de esta barrera potencial para la comprensión adecuada, si ellos están dispuestos a dedicar el tiempo y poner el esfuerzo para hacerlo, los investigadores usualmente son capaces de crear medidas creativas para sobrepasar esta barrera. A pesar de las dificultades conocidas con la administración de pruebas de comprensión, la NBAC apoya la idea de incorporar estas pruebas en los protocolos de la investigación.

Recomendación 3.4: Los investigadores deben desarrollar procedimientos para asegurar que los participantes potenciales, de hecho, entiendan la información proporcionada en el proceso de la autorización y deben describir aquellos procedimientos en sus protocolos de investigación.

Recomendación 3.5: Los investigadores deben consultar con los representantes de la comunidad para desarrollar formas innovadoras y efectivas para comunicar la información necesaria de tal manera que sea comprensible para los participantes potenciales. Cuando los representantes de la comunidad no son involucrados, el protocolo presentado al comité de

searchers to approach individuals, NBAC will use this term to refer to the permission or authorization given by the individual being recruited as a research participant.

The need to obtain permission from a community leader before approaching individuals does not need to compromise the ethical standard requiring the individual's voluntary informed consent to participate in research. Gaining permission from a community leader is no different, in many circumstances, from the common requirement in this country of obtaining permission from a school principal before involving pupils in research or from a nursing home director before approaching individual residents. An ethical problem arises only when the community leader exerts pressure on the community in a way that compromises the voluntariness of individual consent. In NBAC's view, if the political system in a country or the local situation makes it impossible for individuals' consent to be voluntary and that fact is known in advance, then, because U.S. researchers cannot adhere to the substantive ethical standard of informed consent, it would be inappropriate for them to choose such settings.

Recommendation 3.6: Where culture or custom requires that permission of a community representative be granted before researchers may approach potential research participants, researchers should be sensitive to such local requirements. However, in no case may permission from a community representative or council replace the requirement of a competent individual's voluntary informed consent.

Recommendation 3.7: Researchers should strive to ensure that individuals agree to participate in research without coercion or undue inducements from community leaders or representatives.

Family Members

It is customary although not required in some societies for other members of a potential research participant's family to be involved in the informed consent process. For example, in cultures in which men are expected to speak for their unmarried adult daughters and husbands are expected to speak for their wives, a woman may not be permitted to consent on her own behalf to participate in research. In most instances, the need to involve the family is not intended as a substitute for individual consent, but rather as an additional step in the process. In many cases, family members may be approached before an individual is asked directly to participate in a research project. However, seeking permission from family members without engaging the potential research participants at all clearly departs from the ethical standard of informed consent. On the other hand, potential participants might also choose to involve others, such as family members, in the consent process. Indeed, involving family or community members in the informed consent process need not diminish, and might even enhance, the individual's ability to make his or her own choices and to give informed consent (or refusal).

It is often possible to obtain individual informed consent, which may require and indeed benefit from the involvement of family or community Members, while at the same time preserving cultural norms. Such involvement ranges from providing written information sheets for potential par-

evaluación de ética debe justificar porque tal participación no es posible o relevante.

Reconocer el papel de otros en el proceso de la autorización

En algunas culturas, los investigadores deben obtener el permiso de un líder comunitario o el consejo del pueblo antes de acercarse a los participantes potenciales de la investigación. Aún así, es importante distinguir entre la obtención del permiso para entrar a la comunidad para realizar la investigación y la obtención de la autorización informada individual. En sus informes, todos los consultores de la NBAC notaron que el papel de los líderes comunitarios es una parte integral del proceso de reclutamiento de los participantes de la investigación. A pesar que estos informes típicamente utilizan la terminología de autorización para referirse al permiso de la comunidad o del líder para que los investigadores se aproximen a los individuos, la NBAC utilizará este término para referirse a la autorización otorgada por el individuo siendo reclutado como un participante de la investigación.

La necesidad de obtener la autorización del líder de la comunidad antes de acercarse a los individuos no necesita comprometer la norma ética requiriendo la autorización informada voluntaria del individuo para tomar parte en la investigación. El obtener la autorización del líder de la comunidad no es diferente, en muchas circunstancias, del requisito comúnmente hecho en este país de obtener la autorización de un director de escuela antes de incluir a alumnos en una investigación o de obtener el permiso de un director de un hogar de ancianos antes de acercarse a los residentes individuales. Un problema ético surge sólo cuando el líder comunitario pone presión sobre la comunidad de manera de comprometer la voluntad de la autorización individual. En la opinión de la NBAC, si el sistema político en un país o la situación local hace imposible que la autorización de los individuos sea voluntaria y ese hecho es conocido con anticipación, entonces debido a que los investigadores Estadounidenses no pueden observar la norma ética substantiva de la autorización informada, sería inadecuado que los investigadores utilicen este ambiente.

Recomendación 3.6: Donde la cultura o las costumbres requieren que la autorización de un representante comunitario sea otorgada antes de que los investigadores puedan acercarse a los participantes potenciales para la investigación, los investigadores deben ser sensibles a tales requisitos locales. No obstante, en ningún caso la autorización del representante de la comunidad o del consejo podrá reemplazar la autorización informada voluntaria de un individuo competente.

Recomendación 3.7: Los investigadores deben hacer el esfuerzo para asegurar que los individuos concuerden participar en la investigación sin la coerción o persuasión inadecuada de los líderes o los representantes comunitarios.

Miembros de la familia

Es costumbre, aunque no es requerido, en algunas sociedades que otros miembros de la familia de un participante

participants to take home and discuss with family members to holding community meetings during which information is presented about the research and community consensus is obtained. When the potential participant wishes to involve family members in the consent discussion, the researcher should take appropriate steps to accommodate this desire.

Recommendation 3.8: When a potential research participant wishes to involve family members in the consent process, the researcher should take appropriate steps to accommodate this wish. In no case, however, may a family member's permission replace the requirement of a competent individual's voluntary informed consent.

Consent by Women

A strict requirement that a husband must first grant permission before researchers may enroll his wife in research treats the woman as subordinate to her husband and as less than fully autonomous. In reality, it may be impossible to conduct some research on common, serious health problems that affect only women without involving the husband in the consent procedures. In such cases, a likely consequence would be a lack of knowledge on which to base health care decisions for women in that country. The prospect of denying such a substantial benefit to all women in a particular culture or country calls for a narrow exception to the requirement that researchers use the same procedures in the consent process for women as for men, one that would allow for obtaining the permission of a man in addition to the woman's own consent.

Recommendation 3.9: Researchers should use the same procedures in the informed consent process for women and men. However, ethics review committees may accept a consent process in which a woman's individual consent to participate in research is supplemented by permission from a man if all of the following conditions are met:

- 1. it would be impossible to conduct the research without obtaining such supplemental permission; and**
- 2. failure to conduct this research could deny its potential benefits to women in the host country; and**
- 3. measures to respect the woman's autonomy to consent to research are undertaken to the greatest extent possible.**

In no case may a competent adult woman be enrolled in research solely upon the consent of another person; her individual consent is always required.

Minimizing the Therapeutic Misconception

One barrier to understanding the relevant, important aspects of any proposed research is what has been called the *therapeutic misconception*. This term refers to the belief that the purpose of a clinical trial is to benefit the individual patient rather than to gather data for the purpose of contributing to scientific knowledge. The therapeutic misconception has been documented in a wide range of developing and developed countries.

It is important to distinguish the confusion that arises from

potencial de la investigación tome parte en el proceso de la autorización informada. Por ejemplo, en las culturas en donde los hombres se suponen hablan por sus hijas adultas solteras y los maridos se suponen hablan por sus esposas, una mujer no podría obtener dar autorización por sí misma para participar en la investigación. En muchos casos, la necesidad de incluir a la familia no es sustituto para la autorización individual, sino que es un paso adicional en el proceso. En muchos casos, los miembros de la familia pueden ser aproximados antes de que un individuo sea invitado directamente para participar en la investigación. No obstante, el buscar el permiso de los miembros de la familia sin ningún contacto a los potenciales participantes de la investigación claramente es un desvío de la norma ética de la autorización informada. Por otra parte, los participantes potenciales también podrían incluir a otros, tales como los miembros de la familia, en el proceso de autorización. Efectivamente, el incluir a miembros de la familia o de la comunidad en el proceso de la autorización informada no necesita disminuir, y hasta podría aumentar, la habilidad del individuo para decidir sus propias elecciones y otorgar la autorización informada (o el rechazo).

Frecuentemente es posible obtener la autorización informada individual, la cual puede ser requerida así como también beneficiada por la participación de miembros de la familia o de la comunidad, mientras que al mismo tiempo preserva las normas culturales. Tal participación puede abarcar desde la provisión de las hojas escritas de información para que los participantes potenciales los lleven a sus casas y los discutan con sus familiares hasta la realización de reuniones comunitarias en donde es presentada la información sobre la investigación y en donde el consenso comunitario es obtenido. Cuando el participante potencial desea incluir a los miembros de su familia en la discusión sobre la autorización, el investigador debe tomar los recaudos necesarios para cumplir con este deseo.

Recomendación 3.8: Cuando un participante potencial desea incluir a los miembros de su familia en el proceso de autorización, el investigador debe tomar los recaudos necesarios para cumplir con este deseo. En ningún caso, no obstante, el permiso de un miembro de la familia reemplazará el requisito de la autorización informada voluntaria de un individuo.

Autorización otorgada por una mujer

El estricto requisito que un marido debe primeramente otorgar el permiso antes que los investigadores puedan inscribir a la esposa en la investigación, trata a la mujer como una subordinada de su marido y por lo tanto menos autónoma. En realidad, algunas investigaciones sobre los problemas comunes y serios que afectan solamente a las mujeres serían imposible de realizar sin incluir a los maridos en los procedimientos de autorización. En dicho caso, una de las consecuencias probables sería la falta de conocimiento sobre la cual se basarían las decisiones sanitarias para las mujeres en ese país. La prospectiva de rechazar semejante beneficio substancial para todas las mujeres dentro de una cultura o un país en particular requiere una excepción limitada al requisito que los investigadores utilicen los mismos procedimientos en el proceso de autorización para las mujeres como para los hombres;

the therapeutic misconception from a related consideration. In the research setting, participants often receive beneficial clinical care. In some developing countries, the type and level of clinical care provided to research participants may not be available to those individuals outside the research context. It is not a misconception to believe that participants probably will receive good clinical care during research. But it is a misconception to believe that the purpose of clinical trials is to administer treatment rather than to conduct research. Researchers should make clear to research participants, in the initial consent process and throughout the study, which activities are elements of research and which are elements of clinical care.

Recommendation 3.10: Researchers working in developing countries should indicate in their research protocols how they would minimize the likelihood that potential participants will believe mistakenly that the purpose of the research is solely to administer treatment rather than to contribute to scientific knowledge (see also Recommendation 3.2).

Addressing Procedural Requirements in the Consent Process

A number of issues may arise during the process of obtaining informed consent that require careful scrutiny before determining whether voluntary informed consent can be obtained. These include, for example, determining when it is necessary to obtain written consent and when oral consent should be permitted; when, if ever, it is appropriate to withhold important and relevant information from potential participants; the need in some cultures to obtain a community leader's or a family member's permission before seeking an individual's consent; and standards of disclosure for research participants in cultures in which people lack basic information about modern science or reject scientific explanations of disease in favor of traditional nonscientific beliefs.

In light of the cultural variation that might arise in international clinical trials, the Commission was especially interested in problems that may arise from expecting researchers in developing countries to adhere strictly to the substantive and procedural imperatives of the U.S. requirements for informed consent. NBAC was particularly interested in exploring ways of dealing with the situation that arises when cultural differences between the United States and other countries make it difficult or impossible to adhere strictly to the U.S. regulations that stipulate particular procedures for obtaining informed consent from individual participants. In general, it is important to distinguish procedural difficulties from those that reflect substantive differences in ethical standards. Clearly, more research is needed in this area.

Recommendation 3.11: U.S. research regulations should be amended to permit ethics review committees to waive the requirements for written and signed consent documents in accordance with local cultural norms. Ethics review committees should grant such waivers only if the research protocol specifies how the researchers and others could verify that research participants have given their voluntary informed consent.

una excepción que permitiría la obtención de la autorización de un hombre además de la autorización de la misma mujer.

Recomendación 3.9: Los investigadores deben utilizar los mismos procedimientos en el proceso de la autorización informada para las mujeres y los hombres. No obstante, los comités de evaluación de ética pueden aceptar un proceso de autorización en el cual la autorización individual de una mujer para participar en la investigación es suplida por el permiso otorgado por un hombre, si las siguientes condiciones son cumplidas:

a) sería imposible realizar la investigación sin obtener dicho permiso suplemental; y

b) la falta de realización de esta investigación podría negar los potenciales beneficios a las mujeres en el país anfitrión; y

c) todas las medidas para respetar la autonomía de la mujer para dar su consentimiento a la investigación serán intentadas al máximo.

En ningún caso una mujer adulta competente será inscrita en la investigación solo con la autorización de otra persona; la autorización del individuo mismo siempre será requerida.

Minimizar la interpretación terapéutica errónea

Una barrera para el entendimiento de los aspectos relevantes e importantes de cualquier investigación propuesta es lo que se llama la interpretación terapéutica errónea (therapeutic misconception). Este significado se refiere a la creencia que el propósito de un ensayo clínico es de beneficiar al paciente individual en vez de recopilar los datos para el propósito de contribuir al conocimiento científico. La interpretación terapéutica errónea ha sido documentada en varios países en desarrollo y desarrollados.

Es importante distinguir la confusión que surge de la interpretación terapéutica errónea desde el punto de vista de una consideración relacionada. En el ambiente de investigación, los participantes frecuentemente reciben un cuidado clínico beneficioso. En algunos países en desarrollo, el tipo y el nivel del cuidado clínico proporcionado a los participantes de la investigación podría no estar disponibles para aquellos individuos fuera del contexto de la investigación. No es una interpretación errónea creer que los participantes probablemente recibirán un buen cuidado clínico durante la investigación. Pero es una interpretación errónea creer que el propósito de los ensayos clínicos es de suministrar un tratamiento en lugar de realizar una investigación. Los investigadores deben aclarar a los participantes de la investigación, durante el proceso de autorización inicial y durante la investigación, cuales son las actividades que forman los elementos de la investigación y cuales son los elementos del cuidado clínico.

Recomendación 3.10: Los investigadores que trabajan en los países en desarrollo deben indicar en sus protocolos de investigación cómo ellos minimizarán la probabilidad de que los participantes potenciales creerán equivocadamente que el propósito de la investigación es solamente la suministración de un tra-

Recommendation 3.12: The National Institutes of Health, the Centers for Disease Control and Prevention, and other U.S. departments and agencies should support research that addresses specifically the informed consent process in various cultural settings. In addition, those U.S. departments and agencies that conduct international research should sponsor workshops and conferences during which international researchers can share their knowledge of the informed consent process.

Access to Post-Trial Benefits

Discussions of the ethics of research with human beings usually center on issues regarding research design and approval and how individuals' rights and welfare are protected when they are enrolled in research protocols. The same has been true of the U.S. regulations, which only tangentially address what happens after a research project has ended by requiring that research participants must be informed in advance about what compensation, if any, will be provided if they are injured during the course of the research. Other questions about what should happen after a trial is completed are left unaddressed by U.S. guidelines.

Thus, central questions in the context of international research include the following: What benefits (in the form of a proven, effective medical intervention) should be provided to research participants, and by whom, after their participation in a trial has ended, and what, if anything, should be made available to others in the host community or country? Although these questions are relevant in terms of the ethical assessment of research? regardless of where the research is conducted? they are being posed with special force, especially regarding serious diseases that affect large numbers of people in developing countries. Therefore, the question of what benefits, if any, research sponsors should make available to participants or others in the host country at the conclusion of a clinical trial is particularly significant for those who live in developing countries in which neither the government nor the vast majority of the citizenry can afford the intervention resulting from the research. Of course, this is especially germane when a drug is proven to be effective in a clinical trial.

An ethically relevant feature that distinguishes most developing from developed countries is the lack of access to adequate health care by a large majority of the population. Many developed countries have long provided universal access to primary health care through a national health service or government-based insurance system. However, in the developing world, especially in the poorest countries in Africa and Asia, substantially fewer health care services are available (if any), and where they are available, access is severely limited. Access to health care is an important issue in research ethics, because an ethically appropriate clinical trial design requires an assessment of the level and nature of care or treatment available outside the research context, as well as any possible future health benefits that might arise from the research.

Recognizing that it is sometimes difficult to distinguish research from treatment when routine health care is inade-

tamiento en lugar de una contribución al conocimiento científico (véase también la Recomendación 3.2).

Tratar con los requisitos procesales en el proceso de autorización

Varios temas pueden surgir durante el proceso para obtener la autorización informada que requiere una inspección minuciosa antes de determinar si la autorización informada voluntaria puede ser obtenida. Estos incluyen, por ejemplo, cuando sería necesario obtener una autorización escrita y cuando una autorización oral debería ser permitida; cuando, si alguna vez, es adecuado retener información importante y relevante de los participantes potenciales; la necesidad en algunas culturas de obtener el permiso de un líder comunitario o de un miembro de la familia antes de buscar la autorización del individuo; las normas de divulgación para los participantes de investigación en las culturas en donde las personas carecen de la básica información sobre la ciencia moderna y rechazan las explicaciones científicas de enfermedades a favor de las creencias tradicionales no científicas.

En luz de la variación cultural que puede surgir en los ensayos clínicos internacionales, la Comisión estuvo especialmente interesada en los problemas que pueden presentarse a causa de la expectativa que los investigadores en los países en desarrollo observen estrictamente los imperativos substantivos y procesales de los requisitos Estadounidenses para la autorización informada. La NBAC estuvo particularmente interesada en explorar las maneras de tratar la situación que se presenta cuando las diferencias culturales entre los Estados Unidos y otros países hacen difícil o imposible la observación estricta de las reglamentaciones Estadounidenses que estipulan procedimientos particulares para obtener la autorización informada de los participantes individuales. En general, es importante distinguir las dificultades procesales de aquellas que reflejan las diferencias substantivas en las normas éticas. Claramente, una mayor investigación será necesaria en este área.

Recomendación 3.11: Las reglamentaciones Estadounidenses deben ser modificadas para permitir a los comités de evaluación de ética exonerar los requisitos para los documentos de autorización escritos y firmados según las normas culturales locales. Los comités de evaluación de ética deben otorgar dichas exoneraciones solamente si el protocolo de investigación especifica cómo los investigadores y otras personas podrán verificar que los participantes de la investigación han otorgado la autorización informada voluntariamente.

Recomendación 3.12: Los Institutos Nacionales de la Salud (The National Institutes of Health) los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (Centers for Disease Control and Prevention) y otros departamentos y agencias de los EE.UU. deben apoyar las investigaciones que tratan específicamente con el proceso de autorización informada en distintos ambientes culturales. Adicionalmente, aquellos departamentos y agencias Estadounidenses que realizan investigaciones internacionales deben patrocinar talleres y conferencias durante los cuales los investiga-

quate or nonexistent, it cannot be denied that it may be difficult for participants, whose health status may be altered by their participation in a clinical trial, to distinguish between participating in research and receiving clinical care. Consequently, if all interventions by the research team cease at the end of a trial, participants may experience a loss and feel that the researchers in their clinical role have abandoned them. This sense of loss can take several forms, the starkest of which arises when participants are left worse off at the conclusion of the trial than they were before the clinical trial began. Being worse off does not mean that they were harmed by the research. It can simply mean that their medical condition has deteriorated because they were in what turned out to be the less advantageous arm of the protocol. Such an outcome—particularly when participants are worse off than they would have been had they received standard treatment or if they had been in the other arm of the trial—underlines the extent to which any research project can depart from the Hippocratic goal of “first, do no harm,” despite the best intentions and efforts of all concerned. When such a result occurs, efforts to restore participants at least to their pretrial status could be regarded as attempts to reverse a result that would otherwise be at odds with the ethical principles of nonmaleficence and beneficence.

Ironically, people who have benefited from an experimental intervention may also experience a loss if the intervention is discontinued when the project ends. It might be said that this is a risk the participant accepted by enrolling in the trial. But participants who are ill when they enter the research protocol may not be able to appreciate fully how they will feel when they face a deterioration in their medical condition (once the trial is completed) after having first experienced an improvement, even if the net result is a return to the status quo ante. One of the ways to mediate or reduce the burden of such an *existential loss* (the experience of loss as perceived by the research participant) and to sustain an appropriate level of trust between potential participants and the research enterprise is to continue to provide to research participants an intervention that has been shown to be efficacious in the clinical trial if they still need it once the trial is over.

Recommendation 4.1: Researchers and sponsors in clinical trials should make reasonable, good faith efforts before the initiation of a trial to secure, at its conclusion, continued access for all participants to needed experimental interventions that have been proven effective for the participants. Although the details of the arrangements will depend on a number of factors (including but not limited to the results of a trial), research protocols should typically describe the duration, extent, and financing of such continued access. When no arrangements have been negotiated, the researcher should justify to the ethics review committee why this is the case.

Providing Benefits to Others

Once it is recognized that research projects should sometimes arrange to provide post-trial benefits to participants, a question arises about the justice of differentiating between former trial participants and others in the host community who need similar medical treatments. *Is the*

dores internacionales pueden compartir sus conocimientos sobre el proceso de la autorización informada.

Acceso a los beneficios después del ensayo

Las discusiones de ética de investigación involucrando a seres humanos usualmente enfocan los temas que conciernen el diseño y la aprobación de la investigación y cómo los derechos y el bienestar de los individuos serán protegidos cuando éstos están involucrados en los protocolos de la investigación. Lo mismo ocurre con las regulaciones Estadounidenses, las cuales sólo tratan sobre lo que sucede después de que una investigación haya terminado, requiriendo que los participantes de la investigación sean informados con anticipación sobre que tipo de compensación, de existir alguna, será proporcionada si éstos son lesionados durante el curso de la investigación. Otras preguntas sobre que debería suceder después de que un ensayo es cumplimentado no han sido tratadas por las regulaciones Estadounidenses.

De este modo, las preguntas centrales en el contexto de la investigación internacional incluyen las siguientes: *¿Cuales son los beneficios (en la forma de una intervención médica efectiva y comprobada) que deberían ser proporcionados a los participantes de la investigación, y por quién, después que la participación de éstos en el ensayo haya terminado, y que, si algo, debería estar disponible para otras personas en la comunidad o el país anfitrión?* A pesar de que estas preguntas son relevantes en términos de la evaluación ética de la investigación—sin considerar dónde se realiza la investigación—estas preguntas son hechas con una fuerza especial, especialmente concerniente a las enfermedades serias que afectan a grandes números de personas en países en desarrollo.

Por lo tanto, la pregunta sobre que beneficios, de existir alguno, los patrocinadores de la investigación deberían poner a la disponibilidad de los participantes u otras personas en el país anfitrión a la conclusión de un ensayo clínico, es particularmente significativa para aquellas personas residiendo en los países en desarrollo donde ni el gobierno o la gran mayoría de los ciudadanos pueden pagar por la intervención resultante de la investigación. Por supuesto, esto es especialmente pertinente cuando un medicamento es comprobado que es efectivo durante un ensayo clínico.

Una característica éticamente relevante que distingue a la mayoría de los países en desarrollo de los países desarrollados es la falta de acceso por la gran parte de la población a un cuidado médico adecuado. Muchos países desarrollados proveen desde hace mucho tiempo el acceso al cuidado de la salud primario por medio de un servicio de sanidad nacional o un sistema de seguro basado en el gobierno. No obstante, en el mundo en desarrollo, especialmente en los países más pobres de África y Asia, pocos servicios de sanidad están disponibles (de existir alguno) y cuando éstos están disponible, el acceso es severamente limitado. El acceso al cuidado sanitario es un tema importante en la ética de la investigación, ya que un diseño éticamente adecuado para un ensayo clínico requiere la evaluación del nivel y la naturaleza del cuidado o tratamiento disponible fuera del contexto de la investiga-

distinction between former research participants and those who were not merely arbitrary? Applying a competing concept of justice, typically referred to as the principle of fairness—*treat like cases alike, and treat different cases differently*—to this situation requires a consideration of whether family members (or others) who suffer from the same illness as the participants should be treated as “like cases” with respect to receiving an effective treatment. Similarly, are the claims to treatment of people who were eligible for and willing to participate in a clinical trial but who for any number of reasons were not selected comparable to the claims of those who were selected? Or are such cases not sufficiently similar because participants undertook the risks and experienced the inconveniences of the research?

In NBAC’s view, the relevant distinction between research participants and these other groups of individuals is that research participants are exposed to the risks and inconveniences of the study. Moreover, a special relationship exists between participants and researchers that does not exist for others. These are the ethical considerations that support the argument to provide effective interventions to research participants after a trial is completed.

On what basis then can one justify an ethical obligation to make otherwise unaffordable (or undeliverable) effective interventions available to members of the broader community or host country? Given that global inequities in wealth and resources are so vast, expecting governmental or industrial research sponsors to seek to redress this particular global inequity is unfair and unrealistic, especially when no such requirement exists in other spheres of international relationships. Typically, it is not the primary purpose of clinical trials to seek to redress these inequities.

Recommendation 4.2: Research proposals submitted to ethics review committees should include an explanation of how new interventions that are proven to be effective from the research will become available to some or all of the host country population beyond the research participants themselves. Where applicable, the investigator should describe any pre-research negotiations among sponsors, host country officials, and other appropriate parties aimed at making such interventions available. In cases in which investigators do not believe that successful interventions will become available to the host country population, they should explain to the relevant ethics review committee(s) why the research is nonetheless responsive to the health needs of the country and presents a reasonable risk/benefit ratio.

These concerns prompt the question of whether research sponsors should consider implementing arrangements, such as *prior agreements* (arrangements made before a clinical trial begins that address the posttrial availability of effective interventions to the host community and/or country after the study has been completed), that would allow some of the fruits of research to be available in the host country when the research is over. Such arrangements would be responsive to the health needs of the host country. The parties to these agreements usually include some combination of producers, sponsors, and potential users

ción, así como también todos los posibles beneficios de salud que pueden surgir a causa de la investigación.

Reconocer que a veces es difícil de distinguir la investigación del tratamiento cuando el cuidado sanitario rutinario es inadecuado o inexistente. No se puede negar que puede ser difícil para los participantes, cuyo estado de salud puede ser alterado por su participación en un ensayo clínico, distinguir entre la participación en la investigación y el recibo del cuidado clínico. Por consecuencia, si todas las intervenciones por el equipo de investigación terminan al fin del ensayo, los participantes pueden sufrir una pérdida y sentir que los investigadores en sus papeles clínicos los han abandonado. Esta sensación de pérdida puede tomar diferentes formas, el más estricto de éstos se presenta cuando los participantes quedan peor a la conclusión del ensayo en comparación de cómo se encontraban antes que el ensayo clínico haya empezado. Estar peor no significa que estas personas fueron dañadas por la investigación. Puede decir simplemente que la condición médica de ellos se ha deteriorado porque se encontraron en lo que resultó ser una parte menos ventajosa del protocolo. Tal resultado— particularmente cuando los participantes quedan peor de lo que hubiesen quedado si hubiesen recibido el tratamiento normal o si ellos hubiesen estado en la otra parte del ensayo—recalca el grado al cual toda investigación puede partir de la meta Hipocrática de “primeramente, no hacer daño,” a pesar de las mejores intenciones y los esfuerzos de todas las personas involucradas. Cuando tales resultados ocurren, los esfuerzos de restaurar a los participantes al mínimo del estado previo al ensayo pueden ser considerados como atentos de revertir un resultado que de lo contrario estaría en desacuerdo con los principios éticos de no maleficio y de beneficencia.

Irónicamente, las personas que han sido beneficiadas por una intervención experimental pueden también sentir una pérdida si la intervención es discontinuada cuando el proyecto termina. Podría decirse que este es un riesgo que el participante aceptó al inscribirse en el ensayo. Pero los participantes que están enfermos cuando entran en el protocolo de la investigación pueden ser incapaces de apreciar completamente cómo ellos se sentirían cuando deben enfrentar una deterioración en su condición de salud (una vez que el ensayo haya sido completado) después de haber sentido primeramente un mejoramiento, aunque si el resultado neto es un retorno al estado anterior. Una de las maneras de mediar o reducir la carga de tales pérdidas existenciales (la experiencia de pérdida como es percibida por el participante de la investigación) y de sostener un nivel adecuado de confianza entre los participantes potenciales y el equipo de investigación es continuar proporcionando a los participantes de la investigación una intervención que haya sido demostrada como eficaz en el ensayo clínico si ellos todavía lo necesitan una vez que el ensayo termine.

Recomendación 4.1: Los investigadores y patrocinadores en los ensayos clínicos deben hacer esfuerzos razonables y de buena fe antes del inicio de un ensayo para asegurar, a la conclusión de éste, el continuo acceso para todos los participantes a las intervenciones experimentales necesarias que hayan sido com-

of research products. Although only a limited number of prior agreements, either formal (legally binding) or informal, are in place in international collaborative research today, it is useful to consider what role such agreements should play in the future.

Recommendation 4.3: Wherever possible, preceding the start of research, agreements should be negotiated by the relevant parties to make the effective intervention or other research benefits available to the host country after the study is completed.

Mechanisms to Ensure the Protection of Research Participants in International Clinical Trials

The two principal approaches used to ensure the protection of human participants in international clinical trials are 1) relying on assurance processes and reviews by U.S. Institutional Review Boards (IRBs) to supplement and enhance local measures for determining that a host country or host country institution has a system of protections in place that is at least equivalent to that of the United States and 2) helping host countries build the capacity to independently conduct clinical trials and to conduct their own scientific and ethical review. In addition, a regulatory provision permits the substitution of foreign procedures that afford protections to research participants that are “at least equivalent” to those provided in the Common Rule. Clarification of the scope and limits of these mechanisms and their use would increase public confidence that a valid system of protections is in place for participants in clinical trials conducted abroad.

Negotiating Assurances of Compliance

U.S. researchers or sponsors and their collaborators often encounter difficulties with some of the procedural and administrative aspects of the U.S. research regulations or their implementation and at times perceive U.S. regulations as unnecessarily rigid. Among the many concerns NBAC heard were those relating to the process of negotiating assurances. An assurance is a document that commits an institution to conduct research ethically and in accordance with U.S. federal regulations. An approved assurance is a prerequisite to federally conducted or sponsored research.

In December 2000, the U.S. Office of Human Research Protections (OHRP) launched a new Federalwide Assurance (FWA) and IRB registration process. The process for filing institutional assurances with OHRP for protecting human research participants has been simplified by replacing Single, Multiple, and Cooperative Project Assurances with the FWA, one for domestic research and one for international research. Each legally separate institution must obtain its own FWA, and assurances approved under this process would cover all of the institution's federally supported human research. The proposed system eliminates the assurance documents now in place and replaces them with either a Federalwide Domestic Assurance or a Federalwide International Assurance, covering all federally supported human research.

NBAC was encouraged that OHRP is taking these steps to revise and simplify the current assurance process. It is not clear at this writing, however, whether the new FWA

probadas efectivas para los participantes. A pesar de que los detalles de los acuerdos dependerán de varios factores (incluyendo pero no limitados a los resultados del ensayo) los protocolos de la investigación típicamente deberán describir la duración, el grado y el financiamiento de dicho acceso continuado. Cuando ningún acuerdo haya sido negociado, el investigador deberá notificar al comité de evaluación de ética porque éste es el caso.

Proporcionar beneficios a otras personas

Una vez que sea reconocido que los proyectos de investigación de vez en cuando deben hacer acuerdos para proporcionar beneficios después del ensayo a los participantes, una pregunta surge sobre la justicia de diferenciar entre los participantes de un ensayo anterior y otras personas en la comunidad anfitriona que necesitan tratamientos médicos similares. ¿Es la distinción entre los ex participantes de una investigación y aquellos que no lo fueron simplemente arbitraria? La aplicación de un concepto de justicia en competencia, típicamente referido como el principio de imparcialidad—tratar los casos similares de la misma manera y tratar los casos diferentes diferentemente—a esta situación requiere considerar si los miembros de la familia (u otros) que sufren de la misma enfermedad que los participantes, deberían ser tratados como “casos similares” con respecto al recibir un tratamiento efectivo. Similarmente, ¿son comparables los reclamos a tratamientos de las personas que fueron calificadas y dispuestas a participar en un ensayo clínico pero quienes por alguna razón no fueron seleccionadas a los reclamos de aquellas quienes fueron seleccionadas? O ¿son tales casos suficientemente similares ya que los participantes emprendieron los riesgos y sufrieron las inconveniencias de la investigación?

En la opinión de la NBAC, la distinción relevante entre los participantes de la investigación y aquellos grupos de individuos es que los participantes de la investigación están expuestos a los riesgos y las inconveniencias del estudio. Además, existe una relación especial entre los participantes y los investigadores que no existe entre los otros. Estas son las consideraciones éticas que apoyan el argumento de proveer intervenciones efectivas a los participantes de la investigación después que el ensayo haya terminado.

¿Sobre que bases uno puede justificar una obligación ética para realizar intervenciones efectivas, lo que de otra manera serían intervenciones económicamente inaccesibles (o sin cumplimiento) a la mayor parte de la comunidad o del país anfitrión? Dada la gran desigualdad mundial de riquezas y recursos, la esperanza que los patrocinadores gubernamentales o del sector de la investigación industrial de tratar de remediar esta desigualdad global es injusta y no realista, especialmente cuando no existen tales requisitos en otras esferas de relaciones internacionales. Típicamente, no es el propósito fundamental de los ensayos clínicos de remediar estas desigualdades.

Recomendación 4.2: Las propuestas de investigación presentadas a los comités de evaluación de ética deben incluir una explicación de cómo las nuevas intervenciones serán comprobadas como efectivas por

process will eliminate the problems and inconsistencies that exist among agencies such as the Department of Health and Human Services (DHHS), the Agency for International Development, and the Food and Drug Administration (FDA), or the difficulties expressed by researchers who are familiar with the previous assurance system. Moreover, it should be noted that the assurance process itself does not provide a failsafe system of protections. Because weaknesses in this system have been noted in failures at U.S. research institutions, care should be taken not to rely too heavily on this single mechanism to achieve protections abroad, especially when it is not clear that OHRP will provide a visible presence in the host country (through, for example, site visits). However, it will be important to evaluate the success of these new initiatives.

Recommendation 5.1: After a suitable period of time, an independent body should comprehensively evaluate the new assurance process being implemented by the Office for Human Research Protections.

Ethics Review

It is now widely accepted that research involving human participants should be conducted only after an appropriate ethics review has occurred. When research is sponsored or conducted in accordance with U.S. research regulations (and within the boundaries of these regulations), an appropriately constituted and designated IRB is empowered to make these assessments. However, spokespersons from developing countries have maintained that those who live in the countries in which the research is to be conducted are in the best position to decide what is appropriate, rather than those who may be unfamiliar with local health needs and culture. It is argued that committees that are familiar with the researchers, institutions, potential participants, and other factors associated with a study are likely to provide a more careful and fully informed review than a committee or other group that is geographically displaced or distant and that only local committees can exercise the kind of balanced and reasoned judgment required to review research protocols. The concept of local review has been a cornerstone of the U.S. system for protecting human participants. Whether this standard can or should be applied to research sponsored or conducted abroad was a focus of Commission deliberations.

NBAC found that the requirement for local review is occasionally tested and sometimes weakened when research is conducted in developing countries. In some cases, review by a local committee raises the potential for conflict of interest—or at least a heightened interest in approving research—when it means that valuable research funds would flow to a local institution. Although several developing countries have instituted national research ethics guidelines, and in some countries, ethics review is becoming more established, many difficulties and challenges to local review remain, including lack of experience with and expertise in ethics review principles and processes; conflict of interest among committee members; lack of resources for maintaining the committees; the length of time it can take to obtain approvals; and problems involved with interpreting and complying with U.S. regulations.

In NBAC's view, efforts to enhance collaboration in re-

medio de la investigación estarán a la disponibilidad de una parte o de toda la población del país anfitrión más allá de los mismos participantes de la investigación. Donde sea aplicable, el investigador deberá describir toda negociación previa a la investigación con los patrocinadores, los funcionarios del país anfitrión, y otras partes pertinentes con el propósito de hacer dichas intervenciones disponibles. En los casos en donde los investigadores no creen que las intervenciones exitosas serán hechas disponibles a la población del país anfitrión, ellos deberán explicar al (los) comité(s) de evaluación de ética relevante(s) porque la investigación es, sin embargo, sensible a las necesidades sanitarias del país y presenta una proporción de riesgo a beneficio razonable.

Estas inquietudes incitan a la pregunta si los patrocinadores de la investigación deben considerar la implementación de los acuerdos, tales como acuerdos previos (acuerdos efectuados antes que un ensayo clínico empiece los cuales tratan con la disponibilidad de las intervenciones efectivas después del ensayo para la comunidad y / o el país anfitrión una vez que el estudio sea finalizado) que permitirían la disponibilidad de algunos de los frutos de la investigación en el país anfitrión cuando la investigación se termine. Tales acuerdos serían sensibles a las necesidades sanitarias del país anfitrión. Las partes de estos acuerdos usualmente incluyen una combinación de productores, patrocinadores y utilizadores potenciales de los productos de la investigación. A pesar de que sólo un número limitado de acuerdos previos, formales (legalmente vinculados) o informales, están en vigencia actualmente en investigaciones en colaboración internacional, es útil considerar que papel deberían tener dichos acuerdos en el futuro.

Recomendación 4.3: Cuando sea posible, antes del inicio de la investigación, los acuerdos deben ser negociados por las partes relevantes para hacer disponible la intervención efectiva u otros beneficios de la investigación al país anfitrión después de que el estudio sea completado.

Mecanismos para asegurar la protección de los participantes de la investigación en los ensayos clínicos internacionales

Los dos métodos utilizados para asegurar la protección de los participantes humanos en los ensayos clínicos internacionales son 1) contar con los procesos de garantía y las reexaminaciones de las Juntas de Auditores de Revisiones Institucionales de los EE.UU. (U.S. Institutional Review Boards - IRBs) para suplementar y aumentar las medidas locales o determinar si una institución del país anfitrión posee un sistema de protecciones que es por lo menos equivalente a aquellos de los EE.UU. y 2) ayudar a los países anfitriones a obtener la capacidad de realizar independientemente los ensayos clínicos y de realizar su propia evaluación científica y ética. Adicionalmente, una provisión reguladora permite la substitución de los procedimientos extranjeros que proporcionan las protecciones a los participantes de la investigación los cuales son "por lo menos equivalente" a aquellos proporcionados por la Regla Común (Common Rule). La aclaración del alcance y los límites de estos mecanismos y sus usos aumentarían

search must take into account the capacity of ethics review committees in developing countries to review research and the need for U.S. researchers and sponsors to ensure that their research projects, at the very least, are conducted according to the same ethical standards and requirements applied to research conducted in the United States. This has led NBAC to conclude that when clinical trials involve U.S. and foreign interests, these protocols must still be reviewed and approved by a U.S. IRB and by an ethics review committee in the host country, unless the host country or host country institution has in place a system of equivalent substantive ethical protections. Ideally, equivalent (although not necessarily identical) systems for providing protections to research participants in developing countries would exist at both the national and institutional levels. In countries in which a system equivalent to the U.S. system exists at the national level, some institutions may be incapable of conducting research in accordance with that system. However, it is difficult to conceive of institutional systems being declared equivalent in the absence of an equivalent national system, although it may be possible in a few extremely rare cases. When multiple sponsors are participating in research, possibly all from developed countries, determining which ethics review committees (and how many) are required poses additional complexities. Because there may be legitimate reasons to question the capacity of host countries to support and conduct prior ethics review, NBAC believes that with respect to research sponsored and conducted by the United States, it will be necessary for an ethics review committee from the host country and a U.S. IRB to conduct a review. The FDA's regulatory provisions for accepting foreign studies not conducted under an investigational new drug application or an investigational device exemption do not address whether the foreign nation's system must meet U.S. ethical standards.

Recommendation 5.2: The U.S. government should not sponsor or conduct clinical trials in developing countries unless such trials have received prior approval by an ethics review committee in the host country /and/ by a U.S. Institutional Review Board. However, if the human participants protection system of the host country or a particular host country institution has been determined by the U.S. government to achieve all the substantive ethical protections outlined in Recommendation 1.1, then review by a host country ethics review committee alone is sufficient.

Recommendation 5.3: The Food and Drug Administration should not accept data from clinical trials conducted in developing countries unless those trials have been approved by a host country ethics review committee /and/ a U.S. Institutional Review Board. However, if the human participants protection system of the host country or a particular host country institution has been determined by the U.S. government to achieve all the substantive ethical protections outlined in Recommendation 1.1, then review by a host country ethics review committee alone is sufficient.

Lack of Resources as a Barrier to Ethics Review

Ethics review committees in developing countries may have difficulty complying with U.S. regulations because

la confianza pública que un sistema válido de protecciones está en lugar para los participantes de los ensayos clínicos realizados en el extranjero.

Negociar las garantías de sumisión

Los investigadores y patrocinadores Estadounidenses y sus colaboradores frecuentemente encuentran dificultades con algunos aspectos procesales y administrativos de las reglamentaciones de investigación Estadounidenses o la implementación de éstas y a veces perciben que las reglamentaciones de los EE.UU. son innecesariamente rígidas. Entre las muchas inquietudes que la NBAC ha escuchado se encuentran aquellas relacionadas al proceso de la negociación de garantías. Una garantía es un documento que compromete a una institución de efectuar investigaciones éticamente y de acuerdo con las regulaciones federales de los EE.UU. Una garantía aprobada es un pre-requisito para las investigaciones realizadas o patrocinadas a nivel federal.

En diciembre 2000, la Oficina de Protecciones en Investigaciones Humanas de los EE.UU. (U.S. Office of Human Research Protections - OHRP) lanzó un nuevo proceso Garantía Federalwide (Federalwide Assurance o FWA) y un proceso de registro de la IRB. El proceso para registrar garantías institucionales con la OHRP para proteger los participantes humanos de investigaciones ha sido simplificado reemplazando las Garantías de Proyectos Simples, Múltiples y Cooperativos con la FWA, un proceso para las investigaciones domésticas y otro para las investigaciones internacionales. Cada institución, las cuales están legalmente separadas, debe obtener su propia FWA, y las garantías aprobadas bajo este proceso cubrirían todas las investigaciones humanas de la institución que sean apoyadas por el gobierno federal. El sistema propuesto elimina los documentos de garantía actualmente en uso y los reemplaza con una Garantía Local Federalwide (Federalwide Domestic Assurance) o una Garantía Internacional Federalwide (Federalwide International Assurance), cubriendo todas las investigaciones humanas apoyadas a nivel federal.

La NBAC fue animada que la OHRP está tomando estos pasos para reexaminar y simplificar el proceso actual de garantías. No está claro en el momento de la escritura de este documento, no obstante, si el nuevo proceso FWA eliminará los problemas y las inconsistencias que existen entre las agencias tales como el Departamento de la Salud y Servicios Humanos (Department of Health and Human Services - DHHS), la Agencia para el Desarrollo Internacional (Agency for International Development) y la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration - FDA), o las dificultades expresadas por los investigadores que están familiarizados con el previo sistema de garantía. Además, debe ser mencionado que el proceso de garantía no proporciona un sistema de protecciones autoprotectivo. A causa de las debilidades en este sistema que han sido mencionadas como fallas en las instituciones de investigación Estadounidenses, precauciones deben ser tomadas para no contar demasiado con sólo este tipo de mecanismo para obtener las protecciones en el extranjero, especialmente cuando no está claro que la OHRP proporcionará una presencia visible en el país anfitrión (por ejemplo, mediante visitas al si-

they lack the funds necessary to carry out their responsibilities. In previous reports, NBAC has recognized that there are costs to providing protection to human participants in research, and researchers and institutions should not be put in the position of having to choose between conducting research and protecting participants. Therefore, an additional means of enhancing international collaborative research is to make the necessary resources available for conducting ethics reviews.

Recommendation 5.4: Federal agencies and others that sponsor international research in developing countries should provide financial support for the administrative and operational costs of host country compliance with requirements for oversight of research involving human participants.

Equivalent Protections

Although many countries have promulgated extensive regulations or have officially adopted international ethical guidelines invoking high standards for research involving human participants, the former Office for Protection from Research Risks (OPRR) never determined that any guidelines or rules from other countries—even countries such as Australia and Canada, where research ethics requirements closely parallel (and to some extent exceed) those of the United States—afford protections equal to those provided by U.S. regulations. If these variations cannot be mediated by joint efforts, difficulties may arise in international research that will prevent important and ethically sound research from going forward.

In June 2000, OHRP became the agency responsible for making determinations of equivalent protections for DHHS. However, to date, OHRP has not provided criteria for determining what constitutes equivalent protections or made any such determinations about other countries' guidelines. In lieu of having developed a process for making equivalent protections determinations, in the past OPRR relied on its usual process for negotiating assurances with foreign institutions to ensure the adequate protection of human participants.

Because the number of U.S.-sponsored studies undertaken in collaboration with other countries is increasing (including many studies that have different procedural requirements), there is a need to enhance the efficiency of those efforts through increased harmonization and understanding, without compromising the protection of research participants. A way must be found to adhere to widely accepted substantive ethical principles while at the same time avoiding the undue imposition of regulatory procedures that are peculiar to the United States.

Recommendation 5.5: The U.S. government should identify procedural criteria and a process for determining whether the human participants protection system of a host country or a particular host country institution has achieved all the substantive ethical protections outlined in Recommendation 1.1.

Building Host Country Capacity to Review and Conduct Clinical Trials

A unique feature of international collaborative research is the degree to which economically more prosperous coun-

tio de la investigación). No obstante, será importante evaluar el éxito de estas nuevas iniciativas.

Recomendación 5.1: Después de un periodo de tiempo adecuado, un cuerpo independiente debe evaluar ampliamente el nuevo proceso de garantía implementada por la Oficina para las Protecciones en Investigaciones Humanas.

Evaluaciones de la ética

Hoy en día es aceptado ampliamente que las investigaciones involucrando a participantes humanos deberían ser realizadas sólo después de que una evaluación ética adecuada haya ocurrido. Cuando la investigación es patrocinada o realizada de acuerdo con las reglamentaciones de investigación de los EE.UU. (y dentro de los límites de estas reglamentaciones), una IRB adecuadamente constituida y designada es autorizada para realizar estas evaluaciones. No obstante, los portavoces de los países en desarrollo han mantenido que aquellas personas que residen en países en donde la investigación será realizada se encuentran en la mejor posición de decidir lo que es adecuado, en vez de aquellas personas que podrían estar no familiarizadas con las necesidades sanitarias locales y la cultura. Es discutido que los comités familiarizados con los investigadores, los participantes potenciales y otros factores asociados con un estudio probablemente son capaces de proporcionar una reexaminación más cautelosa y bien informada que un comité u otro grupo que esté geográficamente desplazado o lejos y que solamente los comités locales pueden ejercitar el tipo de juicio equilibrado y razonado requerido para evaluar los protocolos de investigación. El concepto de una evaluación local ha sido el pilar del sistema Estadounidense para la protección de los participantes humanos. Ha sido un enfoque de las deliberaciones de la Comisión si esta norma puede o debe ser aplicada a la investigación patrocinada o realizada en el extranjero.

La NBAC encontró que el requisito de la evaluación local es ocasionalmente puesto bajo prueba y a veces debilitada cuando la investigación es realizada en países en desarrollo. En algunos casos, la evaluación por los comités locales presenta el potencial para un conflicto de interés—o por lo menos un interés intensificado en la aprobación de la investigación—cuando significa que los valiosos fondos de la investigación irán a una institución local. A pesar de que varios países en desarrollo han instituido pautas de ética, y en algunos países, la evaluación de ética está volviéndose más establecida, muchas dificultades y desafíos a la evaluación local permanecen, incluyendo la falta de experiencia y práctica en los principios y procesos de la evaluación de ética; el conflicto de interés entre los miembros del comité; la falta de recursos para mantener los comités; el período de tiempo que puede tomar la obtención de las aprobaciones; y los problemas involucrados con la interpretación y el cumplimiento de la regulaciones Estadounidenses.

En la opinión de la NBAC, los esfuerzos para mejorar la colaboración en las investigaciones deben tomar en consideración la capacidad de los comités de evaluación de ética en los países en desarrollo para reexaminar las investigaciones y la necesidad de los investigadores y los

tries can enhance and encourage further collaboration by leaving the host community or country better off as a result. The kinds of benefits that could be realized as a result of the collaboration would depend on local health conditions, the state of economic development, and the scientific capabilities of the particular host country. The provision of post-trial benefits to participants or others in the form of effective interventions is one option. The appropriateness of providing a benefit other than the intervention will depend on the nature of the benefit and on the economic and technological state of development of the host country. In most cases, offering assistance to help build local research capacity is another viable option. These two options are not, of course, mutually exclusive. But no matter what form the benefit takes, the ultimate goal of providing it is to improve the welfare of those in the host country.

Approaches to capacity building are related to, but not fully dependent on, the clarification and improvement of current U.S. procedures for ensuring the protection of research participants in international clinical trials. Progress can and should occur simultaneously in both realms. Capacity building to conduct research could include activities undertaken by investigators or sponsors during a clinical trial to enhance the ability of host country researchers to conduct research (e.g., training and education) or to provide research infrastructure (e.g., equipment) so that future studies might proceed. Building capacity to conduct scientific and ethics review of studies, on the other hand, is primarily a matter of providing training and helping to establish systems designed to review proposed protocols and sustain mutually beneficial partnerships with other more experienced review bodies, including U.S. IRBs.

To enhance research collaborations between developing and developed nations, it is important to increase the capacity of resource-poor countries to become even more meaningful partners in international collaborative research. Making the necessary resources available for improving the technical capacity to conduct and sponsor research, as well as the ability to carry out prior ethics review, is one way to move forward in this effort.

Recommendation 5.6: Where applicable, U.S. sponsors and researchers should develop and implement strategies that assist in building local capacity for designing, reviewing, and conducting clinical trials in developing countries. Projects should specify plans for including or identifying funds or other resources necessary for building such capacity.

Recommendation 5.7: Where applicable, U.S. sponsors and researchers should assist in building the capacity of ethics review committees in developing countries to conduct scientific and ethical review of international collaborative research.

Conclusions

The ethical standards that NBAC is recommending for conducting research in other countries are minimum standards. Host countries might find it worthwhile to adopt human research participant protections that go beyond the protections that are currently provided under the U.S. system if these higher standards further promote the

patrocinadores Estadounidenses de asegurar que los proyectos de investigación de éstos, al menos, sean realizados de acuerdo con las mismas normas y requisitos éticos aplicados a las investigaciones realizadas en los Estados Unidos. Esto ha llevado a la NBAC a concluir que cuando los ensayos clínicos involucran los intereses de los EE.UU. y extranjeros, estos protocolos aún deben ser evaluados y aprobados por una IRB de los EE.UU. y por un comité de evaluación de ética en el país anfitrión, a no ser que el país o la institución anfitriona tenga en su lugar un sistema equivalente de protecciones éticas substantivas. Idealmente, los sistemas equivalentes (aunque no necesariamente idénticos) para proporcionar las protecciones a los participantes de la investigación en los países en desarrollo existiría en ambos niveles, nacional e institucional. En los países en donde un sistema equivalente al sistema Estadounidense existe a nivel nacional, existen algunas instituciones que podrían ser incapaces de realizar la investigación de acuerdo con ese sistema. No obstante, es difícil de concebir la declaración de sistemas institucionales equivalentes en la ausencia de un sistema equivalente nacional, aunque pueda ser posible en pocos y extremadamente raros casos. Cuando existe la participación de múltiples patrocinadores en la investigación, posiblemente todos provenientes de países desarrollados, la determinación de que comités de evaluación de ética (y cuantos) son los requeridos, presenta complejidades adicionales.

Debido a que podrían existir razones legítimas para cuestionar la capacidad de los países anfitriones para apoyar y realizar una evaluación de ética de antemano, la NBAC cree que con respecto a las investigaciones patrocinadas y realizadas por los Estados Unidos, será necesario que sea efectuada una reexaminación por un comité de evaluación de ética del país anfitrión y por la U.S. IRB. Las provisiones reguladoras de la FDA para la aceptación de los estudios extranjeros no realizados bajo una aplicación para la investigación de un nuevo medicamento o un plan de exención de investigación no se dirigen al tema si el sistema de la nación extranjera cumple con las normas de ética de los EE.UU..

Recomendación 5.2: El gobierno de los EE.UU. no debería patrocinar o realizar ensayos clínicos en los países en desarrollo a no ser que dichos ensayos hayan recibido la aprobación anticipada por un comité de evaluación de ética en el país anfitrión y por la Junta de Auditores de Revisiones Institucionales de los EE.UU. No obstante, si el gobierno de los EE.UU. ha determinado que el sistema de protección para los participantes humanos del país anfitrión o una institución particular del país anfitrión ha cumplido con todas las protecciones substantivas de ética delineadas en la Recomendación 1.1, entonces solo la reexaminación efectuada por el comité de evaluación de ética del país anfitrión será suficiente.

Recomendación 5.3: La Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration) no debe aceptar los datos de los ensayos clínicos realizados en los países en desarrollo a no ser que estos ensayos hayan sido aprobados por el comité de evaluación de ética del país anfitrión y por una Junta de

rights, dignity, and safety of research participants as well as the credibility of research results.

Ethical behaviors and commitments are not barriers to the research enterprise. Indeed, ethical behavior is not only an essential ingredient in sustaining public support for research, it is an integral part of the process of planning, designing, implementing, and monitoring research involving human beings. Just as good science requires appropriate research design, consideration of statistical factors, and a plan for data analysis, it must also be based on sound ethical principles. Only then can research succeed in being efficient and cost-effective, while at the same time embodying appropriate protections for the rights and welfare of human participants. Researchers and sponsors should strive to conduct research in the United States and abroad in a way that furthers these aspirations, even though, regrettably, financial, logistical, and public policy obstacles often stand in the way of immediately achieving this goal.

Although the recommendations in this report focus principally on clinical trials conducted by U.S. researchers or sponsors in developing countries, it will be important to consider their application to other areas of research. However, even though many ethical issues that arise in clinical trials also arise in other types of research, the relevance, scope, and implications of NBAC's recommendations in other types of studies may be very different. Similarly, many of the issues and recommendations discussed in this report may equally apply to research conducted in the United States.

The relationships and, ultimately, the level of trust established among individuals, institutions, communities, and countries are determined by complex and often contradictory social, cultural, political, economic, and historical factors. It is essential, therefore, that sponsors, the countries from which they come, and researchers work together to enhance these collaborations by creating an atmosphere that is based on trust and respect. Finally, because attention will continue to focus on the ethical and policy issues that arise in international research in general and regarding clinical trials in particular, this report provides another opportunity for ongoing public dialogue about how to provide appropriate protection to all research participants.

Notes

¹ In past reports, the Commission has used the term *human subject* to describe an individual enrolled in research. This term is widely used and is found in the Federal Policy for the Protection of Human Subjects (45 CFR 46). For many, however, the term *subject* carries a negative image, implying a diminished position of those enrolled in research in relation to the researcher. NBAC recognizes that merely changing terminology cannot achieve the desired goal of true participation by individuals who volunteer for research, and NBAC does not imply that a truly participatory role is always the case. Nevertheless, for purposes of simplicity and from a desire to encourage a more equal role for research volunteers, in this report the term *participants* is adopted to describe those who are enrolled in research.

Audidores de Revisiones Institucionales de los EE.UU. No obstante, si el gobierno de los EE.UU. ha determinado que el sistema de protección para los participantes humanos del país anfitrión o una institución particular del país anfitrión ha cumplido con todas las protecciones substantivas de ética delineadas en la Recomendación 1.1, entonces solo la reexaminación por el comité de evaluación de ética del país anfitrión será suficiente.

Falta de recursos como una barrera para la evaluación de ética

Los comités de evaluación de ética en los países en desarrollo pueden tener dificultades con el cumplimiento de las reglamentaciones Estadounidenses debido a que éstos carecen de los fondos necesarios para efectuar sus responsabilidades. En informes anteriores, la NBAC ha reconocido que existen costos para proporcionar la protección a los participantes humanos en investigaciones, y los investigadores y las instituciones no deben ser puestos en la posición de tener que escoger entre llevar a cabo la investigación y proteger a los participantes. Por lo tanto, maneras adicionales de mejorar la investigación internacional de colaboración es poner los recursos necesarios disponibles para efectuar las evaluaciones de ética.

Recomendación 5.4: Las agencias federales y otras que patrocinan la investigación internacional en los países en desarrollo deben proveer el apoyo económico para los costos administrativos y operacionales del país anfitrión para que éste cumpla con los requisitos de observación de la investigación que involucra a participantes humanos.

Protecciones equivalentes

A pesar de que varios países han promulgado reglamentaciones extensivas o han adoptado oficialmente las pautas de ética que invocan las altas normas para las investigaciones involucrando a los participantes humanos, la precedente Oficina para la Protección contra los Riesgos de las Investigaciones (Office for Protection from Research Risks - OPRR) nunca determinó que ninguna pauta o regla de otros países— aún países tales como Australia y Canadá, donde los requisitos de ética de investigación son paralelos (y en algunos sentidos sobrepasan) a aquellas de los Estados Unidos—proporciona las protecciones iguales a aquellas proporcionadas por las reglamentaciones Estadounidenses. Si estas variaciones no pueden ser mediadas por los esfuerzos colectivos, las dificultades pueden presentarse en las investigaciones internacionales que prevendrán el adelanto de las investigaciones importantes y éticamente correctas.

En junio 2000, la OHRP se convirtió en la agencia responsable para realizar las determinaciones de las protecciones equivalentes para DHHS. No obstante, hasta la fecha, la OHRP no ha proporcionado los criterios para determinar que constituye protecciones equivalentes o realizó dichas determinaciones sobre las reglamentaciones de otros países. En lugar de desarrollar un proceso para efectuar las determinaciones de protecciones equivalentes, anteriormente la OPRR dependía de su proceso usual para negociar las garantías con las instituciones extranjeras para asegurar la protección adecuada para los

² An upcoming NBAC report on the oversight of research conducted with human participants in the United States will address the implications of the findings and conclusions of this report in the context of domestic research.

³ In the United States, committees that review the ethics of human research protocols are referred to in regulation and practice as Institutional Review Boards (IRBs). In other countries, different names might be used, such as research ethics committees or ethics review committees. In this report, references and recommendations that are specific to the United States will refer to these committees as IRBs. References and recommendations that refer to such committees generally regardless of their geographic location will call them ethics review committees.

⁴ Although these protections are generally meant to apply to all research involving more than minimal risk, there are exceptions in certain guidelines for informed consent to be waived in research involving minimal risk.

participantes humanos.

Ya que la cantidad de estudios patrocinados por los EE.UU. hechos en colaboración con otros países está aumentando (incluyendo varios estudios que poseen distintos requisitos procesales), existe la necesidad de mejorar la eficiencia de estos esfuerzos a través de un aumento en armonización y entendimiento, sin comprometer la protección de los participantes de la investigación. Debe ser encontrada una manera para observar los principios éticos substantivos que son ampliamente aceptados mientras que al mismo tiempo evitar la imposición inadecuada de los procedimientos reguladores que son peculiares a los Estados Unidos.

Recomendación 5.5: El gobierno de los Estados Unidos debe identificar los criterios procesales y un proceso para determinar si el sistema de protección para los participantes de investigaciones de un país anfitrión o de una institución en el país anfitrión ha cumplido con todas las protecciones éticas substantivas delineadas en la Recomendación 1.1.

Promover la capacidad del país anfitrión para evaluar y realizar los ensayos clínicos

Una característica original de la investigación de colaboración internacional es el nivel al cual los países más prósperos económicamente pueden mejorar y estimular más colaboraciones al dejar la comunidad o el país anfitrión en mejores condiciones como resultado.

Los tipos de beneficios que podrían ser realizados como resultado de una colaboración dependerían de las condiciones sanitarias locales, el estado de desarrollo económico, y las capacidades científicas del país anfitrión particular. La proporción de los beneficios después del ensayo a los participantes y a otros en la forma de intervenciones efectivas es una opción. La aptitud de proporcionar un beneficio fuera de la intervención dependerá de la naturaleza del beneficio y del estado de desarrollo económico y tecnológico del país anfitrión. En la mayoría de los casos, el ofrecer asistencia para promover la capacidad local para las investigaciones es otra opción viable. Estas dos opciones no son, por supuesto, mutuamente exclusivas. Pero no importa que forma de beneficios son necesarios, la meta fundamental es mejorar el bienestar de aquellas personas en el país anfitrión.

Las propuestas de promover la capacidad son relacionadas a, pero no totalmente dependientes, la aclaración y el mejoramiento de los procesos actuales Estadounidenses para asegurar la protección de los participantes de investigaciones en los ensayos clínicos internacionales. El progreso puede y debe ocurrir simultáneamente en ambos sitios. La formación de la capacidad para realizar investigaciones puede incluir las actividades emprendidas por los investigadores o patrocinadores durante un ensayo clínico de manera de mejorar la habilidad de los investigadores del país anfitrión para realizar las investigaciones (por ejemplo, la capacitación y educación) o de proveer una infraestructura de investigación (por ejemplo, los equipos) para que futuros estudios puedan proceder. La formación de la capacidad para realizar la evaluación científica y ética de los estudios, por una parte, es primariamente cuestión de proporcionar la capacitación y asis-

tencia para establecer los sistemas designados para evaluar los protocolos propuestos y sostener asociaciones mutuamente beneficiosas con otros cuerpos de evaluación con más experiencia, incluyendo las IRBs de los EE.UU.

Para mejorar las colaboraciones de investigación entre las naciones en desarrollo y aquellas desarrolladas, es importante aumentar la capacidad de los países pobres en recursos para hacerse socios aún más significantes en las investigaciones de colaboración internacional. Al hacer disponible los recursos necesarios para mejorar la capacidad técnica para la realización y el patrocinio de investigación, así como también la habilidad de efectuar las evaluaciones de ética de antemano, es una manera de ir hacia adelante en este esfuerzo.

Recomendación 5.6: Donde sea aplicable, los patrocinadores e investigadores Estadounidenses deben desarrollar e implementar las estrategias que asisten en la edificación de la capacidad local para diseñar, evaluar y realizar los ensayos clínicos en los países en desarrollo. Los proyectos deben especificar los planes para incluir o identificar los fondos u otros recursos necesarios para edificar dicha capacidad.

Recomendación 5.7: Donde sea aplicable, los patrocinadores e investigadores Estadounidenses deben asistir en la formación de la capacidad de los comités de evaluación de ética en los países en desarrollo para realizar la evaluación científica y ética de las investigaciones de colaboración internacional.

Conclusiones

Las normas éticas que la NBAC recomienda realizar investigaciones en otros países con normas mínimas. Los países anfitriones podrían encontrar una utilidad al adoptar protecciones para los participantes de investigaciones que vayan más allá de las protecciones proporcionadas bajo el sistema Estadounidense actual si estas normas más elevadas promulgan aún más los derechos, la dignidad y la seguridad de los participantes de investigaciones así como también la credibilidad de los resultados de las investigaciones.

Las conductas y obligaciones éticas no son barreras a la iniciativa de la investigación. En efecto, la conducta ética no solamente es un ingrediente esencial para sostener el apoyo público de la investigación, sino que es una parte integral del proceso de planificación, diseño, implementación y verificación de la investigación involucrando a seres humanos. Ya que la buena ciencia requiere un diseño de investigación adecuado, consideración de factores estadísticos y un plan para el análisis de datos, también debe ser basada sobre principios éticos correctos. Solamente entonces la investigación puede tener éxito en ser eficiente y efectiva económicamente, mientras que al mismo tiempo incorpora las protecciones adecuadas de los derechos y el bienestar de los participantes humanos. Los investigadores y patrocinadores deben esforzarse a realizar investigaciones en los Estados Unidos y en el extranjero de manera que aumenten estas aspiraciones, aunque lamentablemente, los obstáculos económicos, logísticos y de política pública frecuentemente obstaculizan el camino para alcanzar esta meta.

A pesar de que las recomendaciones en este informe están enfocadas principalmente sobre los ensayos clínicos realizados por investigadores y patrocinadores Estadounidenses en los países en desarrollo, será importante tomar en consideración la aplicación de las mismas a las otras áreas de investigación. No obstante, aunque varios temas éticos que surgen en los ensayos clínicos también surgen en otros tipos de investigaciones, la relevancia, el alcance y las implicaciones de las recomendaciones de la NBAC para que otros tipos de estudios pueden ser muy diferentes. Similarmente, muchos de los temas y las recomendaciones discutidas en este informe pueden ser aplicadas igualmente a las investigaciones realizadas en los Estados Unidos. Las relaciones y, finalmente, el nivel de confianza establecido entre individuos, instituciones, comunidades y países son determinados por factores complejos y frecuentemente contradictorios, sociales, culturales, políticos, económicos e históricos. Es esencial, por lo tanto, que los patrocinadores, los países de donde éstos provienen, y los investigadores trabajen juntos para mejorar estas colaboraciones creando un ambiente basado sobre la confianza y el respeto. Finalmente, debido a que la atención continuará enfocando los temas de ética y política, este informe proporciona otra oportunidad para un dialogo público corriente sobre cómo proporcionar la protección adecuada a todos los participantes de investigaciones.

Notas

¹ En informes pasados, la Comisión ha utilizado el término sujeto humano (human subject) para describir a un individuo inscrito en una investigación. Este término es utilizado ampliamente y es encontrado en la Política Federal para la Protección de Sujetos Humanos (Federal Policy for the Protection of Human Subjects - 45 CFR 46). Para muchos, no obstante, el término sujeto lleva una imagen negativa, implicando una posición disminuida de aquellas personas inscritas en la investigación en relación al investigador. La NBAC reconoce que solo cambiando la terminología no puede llevar a cabo la meta deseada de la verdadera participación de individuos que voluntariamente participan en la investigación, y la NBAC no implica que un verdadero papel participe es siempre el caso. No obstante, con el propósito de simplificar y con un deseo de estimular un papel más equitativo para los voluntarios de la investigación, en este informe el término participantes es adoptado para describir a aquellas personas inscritas en la investigación.

² Un próximo informe de la NBAC sobre la supervisión de las investigaciones realizadas con participantes humanos en los Estados Unidos tratará las implicaciones de los hallazgos y las conclusiones de este informe en el contexto de la investigación local.

³ En los Estados Unidos, los comités que evalúan la ética de los protocolos de investigación humana son referidos en reglamentación y práctica como las Juntas de Auditores de Revisiones Institucionales (Institutional Review Boards o IRBs). En otros países, otros nombres pueden ser utilizados, tales como los comités de ética de investigación o comités de evaluación de ética. En este informe, las referencias y recomendaciones que son específicas a los Estados Unidos se referirán a estos comités como



IRBs. Las referencias y recomendaciones que se refieren a dichos comités generalmente, sin considerar la ubicación geográfica, serán llamados comités de evaluación de ética.

⁴ Aunque estas protecciones son en general, supuestamente, a ser aplicadas a todas las investigaciones involucrando más que un mínimo riesgo, existen excepciones en ciertas pautas para que la autorización informada sea exonerada en una investigación involucrando los riesgos mínimos.
