



Graduate School of Business
Máster en Dirección de Empresas

**Tesis para optar al grado de Máster de la Universidad de Palermo en
Dirección de Empresas**

***ÉTICA EN LOS NEGOCIOS Y BIOÉTICA: EL ROL DE LAS
“CONTRACT RESEARCH ORGANIZATIONS” (CRO) EN LA
INVESTIGACIÓN CLÍNICA***

Tesista: Héctor Alberto Repetto

Legajo: 0078949

Director de Tesis: Jorge Gatto

2016

Buenos Aires – Argentina

EVALUACIÓN DEL COMITÉ

AGRADECIMIENTOS

Quisiera agradecer a mi tutor de tesis, Jorge Gatto por dedicar su tiempo y darme un valioso *feedback* al guiarme en el proceso de desarrollo de la tesis; a mis amigos por su apoyo incondicional, a mis padres por enseñarme que el esfuerzo, el sacrificio y la humildad son las bases para avanzar; a mi hermana Carolina por hablar siempre claro y fuerte; a Sol por alegrar cada minuto de mi vida con su presencia y especialmente a mi esposa Noemí, por estar siempre a mi lado.

RESUMEN DE LA TESIS

El propósito de esta tesis es desarrollar la necesidad y la importancia de que una *Contract Research Organization* (CRO) cuente con una política de ética corporativa para que las actividades que le son delegadas por los patrocinadores se realicen de acuerdo a estándares apropiados de bioética, a fin de salvaguardar los derechos, la seguridad y el bienestar de los pacientes que participan en tales estudios, y para que los datos obtenidos de tales estudios sean logrados, manejados y conservados de manera íntegra.

La obtención de fuentes para el sustento de este trabajo, se realizó de la siguiente forma:

- Libros, artículos, documentos oficiales, guías de buenas prácticas y casos de estudio.
- Entrevistas a ejecutivos de una CRO líder en el mercado.
- Investigación de las perspectivas actuales y futuras del mercado de los ensayos clínicos para descubrir nuevo desafíos a enfrentar.

TABLA DE CONTENIDOS

PRÓLOGO	
RESUMEN DE LA TESIS	
INTRODUCCIÓN.....	8
1. Objetivos.....	11
1.1. Objeto y enfoque.....	11
1.1.1. Objeto.....	11
1.1.2. Enfoque.....	12
CAPÍTULO I: Marco Teórico.....	13
1. Historia de la Investigación Clínica.....	13
1.1. Primer Período: La investigación clínica fortuita y la ética de la beneficencia.....	14
1.2. Segundo Período: La investigación clínica diseñada y el principio de autonomía.....	15
1.3. Tercer Período: La investigación clínica regulada y la ética de la responsabilidad.....	22
2. Investigación y Desarrollo de Medicamentos – Situación Actual.....	26
3. Contract Research Organizations - Su rol actual.....	30
4. Ética de Negocios y Códigos de Ética para las Empresas.....	34
4.1. Ética y Ética de Negocios.....	34
4.2. Códigos de Ética para Empresas.....	36
CAPÍTULO II: Marco metodológico.....	39
1. Tipo de investigación.....	39
2. Modalidad.....	39
CAPÍTULO III: Análisis y presentación de resultados.....	41
1. Las CRO y su relación con los patrocinadores.....	41
2. Estilo Ético.....	42
3. El Código de Ética Corporativo de una CRO.....	45
CAPÍTULO IV: Conclusiones.....	49
BIBLIOGRAFIA.....	56
ANEXOS.....	59
CURRICULUM VITAE.....	94

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico #1: Ubicación de los principales campos de experimentación científicas con prisioneros.....	21
---	----

LISTA DE CUADROS

Cuadro #1: Número de Ensayos Clínicos por país – 2011.....	30
Cuadro #2: Servicios ofrecidos por las CRO en América del Norte.....	32

INTRODUCCIÓN

La industria farmacéutica ha ocupado tradicionalmente el papel de “villano” en la mente de las personas. Por citar un ejemplo, la opinión pública suele criticar a las compañías farmacéuticas por no liberar las patentes de los medicamentos que cada una comercializa. Estas críticas se realizan sin considerar que el desarrollo de un nuevo medicamento puede llevar más de quince años y tener un costo multimillonario en dólares. ¿Es incorrecto que la compañía quiera recuperar su inversión a través de una patente? Si fuera una compañía de *software*, esta pregunta ni siquiera se plantearía. Sin embargo, si hablamos de una compañía farmacéutica, muchas veces la pregunta no sólo se plantea sino que para algunos individuos resulta obvio que la respuesta es afirmativa: es incorrecto que una empresa lucre con la salud de la gente.

Lo expuesto anteriormente es potenciado en numerosas ocasiones por los medios audiovisuales: Si uno es adepto al cine, ya sea en la pantalla chica o en la grande puede encontrarse diversas series o películas que incluyen en sus tramas a compañías farmacéuticas ocultando efectos adversos de drogas para que las mismas se aprueben para su comercialización (*Law & Order*), modificando ligeramente su presentación comercial para cobrarlas a un precio más alto sin que en realidad representen una mejora para el tratamiento de los pacientes (*House M.D.*), sobornando a médicos para que adulteren los resultados de los ensayos clínicos (*The Fugitive*), asesinando a testigos incómodos (*The Constant Gardener*) o incluso experimentando con material genético extraterrestre en pacientes desprevenidos o ancianos en instituciones

geriátricas (*The X-Files*). Si Dante re-escribiera “La Divina Comedia” seguramente reservaría el octavo círculo de hielo del Infierno para las compañías farmacéuticas....

Por supuesto, ese tipo de ideas también son terreno fértil para la aparición de múltiples leyendas urbanas donde las farmacéuticas son acusadas sin sustento alguno de experimentar con humanos sólo en America Latina y África, porque los ciudadanos del primer mundo no se prestan a ser “Conejitos de Indias”, o son responsables de causar epidemias para luego vender la cura para la enfermedad causante de la epidemia, ya que la misma fue preparada de antemano y almacenada en algún recóndito almacén.

La realidad, sin embargo, es muy distinta a la que nos quieren vender los medios amarillistas y los fanáticos de las teorías de la conspiración. A saber:

- La industria farmacéutica en general y la investigación clínica en particular operan en ambientes estrictamente regulados y bajo una supervisión múltiple.
- La mayoría de los ensayos clínicos se realizan en países del llamado “Primer Mundo”. Si bien en las últimas décadas se ve una participación mayor de países periféricos, esto se debe a la necesidad de reducir costos, realizar pruebas con distintos grupos étnicos (no todas las razas reaccionan igual a un determinado fármaco), y ampliar el número de pacientes disponibles. Esta situación, por supuesto aporta desafíos adicionales para asegurar que los ensayos clínicos se realicen de acuerdo a las Buenas Prácticas, pero esto es una consecuencia y no la causa.
- Las compañías farmacéuticas son empresas y como tales su motivación es obtener ganancias. El desarrollo de nuevos fármacos se realiza por motivaciones médicas y de negocios. La provisión de los medicamentos

necesarios a los pacientes que no pueden costearla es, *a priori*, responsabilidad del estado. Sin embargo, y bajo distintos programas de Responsabilidad Social Empresaria (RSE) muchas compañías tienen programas para proveer gratuitamente medicación a aquellos que lo necesiten, entre otras acciones de RSE.

Dicho de otra manera, las compañías farmacéuticas son simplemente empresas como cualquier otra, con las mismas virtudes y las mismas posibilidades de mejora. En su afán por reducir costos, estas compañías suelen tercerizar algunas funciones relacionadas con la investigación clínica a empresas especializadas llamadas genéricamente *Contract Research Organizations* (CRO).

Las CRO tienen múltiples *stakeholders* al igual que muchas compañías y por supuesto, responden a la farmacéutica que la contrata (patrocinante o *sponsor*). Sin embargo, uno de los *stakeholders* adquiere importancia especial: los sujetos de prueba. Si bien cada centro de investigación tiene un comité de ética supervisando los aspectos generales de cada ensayo clínico, las CRO tienen la responsabilidad de realizar el monitoreo de los mismos, lo que las pone en una posición muy delicada entre las necesidades del patrocinante y la necesidad de salvaguardar los derechos, la salud y el bienestar de los sujetos de prueba. Es por eso que las CRO requieren códigos de ética corporativa muy estricta. Al mismo tiempo y debido a este motivo su relación con el patrocinante posee algunos matices particulares. Estos dos tópicos serán desarrollados a lo largo del presente trabajo.

1. Objetivos

El objetivo principal de esta tesis es definir los aspectos fundamentales de los códigos de ética corporativa de las empresas conocidas como *Contract Research Organizations* (CRO) con el fin de cumplimentar las premisas básicas de las buenas prácticas clínicas (también llamadas GCP: *Good Clinical Practices*)

- Asegurar los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de prueba
- Asegurar la integridad y validez científica de los datos obtenidos en los ensayos clínicos:

Se plantea definir el estilo ético que debe prevalecer en los empleados de dichas compañías con el fin de fundamentar las bases de los códigos de ética corporativa de las CRO. Asimismo, se detallarán las estrategias de comunicación y relaciones con los clientes con el fin de resolver posibles conflictos de intereses que puedan enfrentarse.

La amplitud del tema del presente proyecto hace necesaria una revisión histórica de la investigación clínica desde sus comienzos, así como la definición de sus aspectos particulares, los cuáles presentan desafíos exclusivos de ese mercado y que difícilmente se puedan presentar en otro tipo de empresas.

1.1 Objeto y enfoque

1.1.1. Objeto

El objeto de este trabajo son las CRO, que cómo se explicará en detalle durante este trabajo, son empresas en las cuales los patrocinadores (empresas farmacéuticas por lo general, pero también entes gubernamentales u universidades) delegan parte de las tareas (mas no las responsabilidades) relacionadas con el desarrollo de ensayos clínicos específicos.

1.1.2. Enfoque

El presente trabajo presenta un enfoque cualitativo y descriptivo e histórico, ya que los aspectos éticos, empresariales y bioéticos fueron evaluados a través de la recolección de información presente y pasada. Se pretende definir los aspectos relacionados con los códigos empresariales de las CRO que aseguren el cumplimiento de las GCP como así también el normal desarrollo del negocio y la saludable relación con los patrocinadores.

CAPITULO I: MARCO TEORICO

1. Historia de la investigación clínica:

Según el Profesor Diego Gracia (1998) la investigación clínica es aquella actividad encaminada a conocer el posible carácter diagnóstico o terapéutico de una intervención o un producto en los seres humanos. Tal como lo explica Aragón Palmero¹, “entendida sólo en un sentido puramente científico-técnico, verdad equivale a verificar o rechazar una hipótesis, construida a partir de la observación de la realidad” (p. 1). En la investigación clínica, la hipótesis consiste en afirmar que un determinado producto o intervención sirve para el diagnóstico o tratamiento de una determinada condición (enfermedad).

La investigación clínica sirve pues para verificar o rechazar la misma a través de la observación de la realidad (estado general del paciente, resultados de laboratorio, etcétera). Si esta hipótesis es verificada, entonces pueden realizarse los pasos administrativos, legales, burocráticos y regulatorios para poder comercializar el producto o la intervención y ponerlos de ese modo al alcance de aquellos que lo necesiten.

Gracia (1998) plantea la existencia de tres etapas de la investigación clínica a lo largo de la historia. Las mismas son las siguientes:

- 1) Primer Período (Desde Hipócrates hasta 1900): La investigación clínica fortuita y la ética de la beneficencia.

¹ Aragón Palmero, F. Dilemas éticos de la investigación clínica. Artículo publicado en el sitio web de Infomed, Red de Salud de Cuba (<http://www.sld.cu>), recuperado el 18/03/2015.

- 2) Segundo Período (1900 - 1947): La investigación clínica diseñada y el principio de autonomía.
- 3) Tercer Período (1947 hasta la actualidad): La investigación clínica regulada y la ética de la responsabilidad.

1.1 Primer Período: La investigación clínica fortuita y la ética de la beneficencia:

Como afirma Aragón Palmero citando a Gracia², en esta etapa “la investigación clínica se considera como algo “fortuito o casual” ya que “todo acto médico había de tener *per se* un carácter diagnóstico o terapéutico y sólo *per accidens* un carácter investigativo” (p. 1). Dicho de otro modo, cada conducta o intervención médica tenía que estar fundada en el objetivo principal producir un beneficio para el paciente. Como mencionan Outmuro *et al*³, “la investigación clínica se basaba en el principio del doble efecto: se investigaba mientras se diagnosticaba o curaba y siempre con la intención de ayudar al paciente. La investigación “pura” sólo podía hacerse en animales y en cadáveres” (p. 1).

La necesidad de actuar siempre en beneficio del paciente limitaba el campo de acción de los investigadores, ya que dejaba sólo un número limitado de opciones para recabar información. Según Outmuro *et al*.⁴:

“La investigación en esta etapa se basa en tres procedimientos: la analogía, el azar y la curación. Las observaciones hechas en animales son extrapoladas por analogía al hombre. Por su parte, los accidentes, las heridas de guerra y otras situaciones azarosas ofrecen la oportunidad de aprender la anatomía y la fisiología en un ser humano vivo. Finalmente, al médico le está permitido investigar en el proceso de curación de la

² Op. Cit.

³ Outmuro, D., Trujillo, J., Kohn Loncarica, A. Las desventuras éticas de la investigación clínica. Artículo publicado en el sitio web de la Asociación Argentina de Bioética (<http://www.aabioetica.org>), recuperado el 15/03/2015.

⁴ Op. Cit.

enfermedad ya que, cuando ha probado todo lo cocido puede ensayar otras alternativas en beneficio del enfermo (p. 1)”.

Outmuro *et al.* mencionan algunas excepciones a lo mencionado anteriormente tales como los “médicos dogmáticos”:

“Se trata de algunos médicos y biólogos alejandrinos del siglo III a.C., como Herófilo de Alejandría y Erasítrato de Calcedonia, quienes habrían realizado experimentos vivisectivos en humanos. No obstante, esta experiencia sólo podía hacerse si se cumplían algunos criterios, a saber: sólo en criminales condenados a muerte, cuando la investigación era esencial para el conocimiento y, finalmente, sobre la base de que el daño a unos pocos pudiera producir el beneficio de muchos. Nótese que se considera lícito experimentar con criminales y no con pacientes, lo que demuestra que su estatuto ontológico es considerado inferior. De ello se deduce que quien ha cometido actos tales cuyo castigo es la muerte, se ha colocado a sí mismo fuera de la comunidad moral y ha perdido sus derechos como persona”⁵.

1.2 Segundo Período (1900 - 1947): La investigación clínica diseñada y el principio de autonomía.

En esta etapa, se produce un cambio fundamental en el paradigma de la investigación clínica pues la ética de la misma migra del principio de beneficencia al principio de autonomía. En efecto, tal como menciona Aragón Palmero⁶, “Desde ese momento se comienza a señalar que solamente lo experimentado, lo “validado” tiene aplicación clínica”.

Según Outmuro *et al.*⁷:

“Este giro de ciento ochenta grados obedece a un cambio de paradigma epistemológico. La crisis del conocimiento empírico muestra que no hay leyes universales y necesarias por esta vía. Desde el Círculo de Viena (exponente del positivismo lógico) se abandona el inductivismo ingenuo y comienza a defenderse un inductivismo crítico que afirma que las leyes científicas son sólo probables. Más tarde, Popper dirá que las hipótesis no pueden ser verificadas sino tan sólo falsadas inaugurándose el falsacionismo. La provisionalidad del conocimiento científico, puesta

⁵ Op. Cit.

⁶ Op. Cit.

⁷ Op. Cit.

en evidencia por estas corrientes epistemológicas, obliga a revisar constantemente las teorías (p. 1)”.

Estos cambios en el paradigma epistemológico son lo que según Gracia (1998) llevan a concluir que “La validación o investigación en seres humanos tiene que ser posible *per se* y no sólo *per accidens*”

Outmuro *et al.* afirman que durante esta etapa “se vuelve esencial la necesidad de controlar el conocimiento fortuito” y que para lograr este propósito “se pasa del experimento casual, típico del período anterior, al diseño experimental”⁸. De este modo, se privilegian los estudios experimentales sobre los observacionales, los prospectivos sobre los retrospectivos, los que poseen un grupo control sobre los que trabajan sólo con un grupo activo, los aleatorios sobre los no randomizados, etc.

Cabe reconocer, que desde mediados del siglo 17 el principio de autonomía venía imponiéndose sobre el principio de beneficencia. Sirva como ejemplo el experimento de Edward Jenner en su búsqueda de encontrar un medio para prevenir la viruela humana:

“A mediados del siglo XVIII ya se reconocía que las mujeres que ordeñaban las vacas no sufrían de viruela humana, si se habían infectado con viruela vacuna. La viruela vacuna causaba ampollas en las ubres de las vacas. Muchas de las que ordeñaban vacas desarrollaban ampollas similares en sus manos y brazos, que no causaban gran enfermedad en los humanos. Cuando alguna población era atacada por una epidemia de viruela humana, eran estas mujeres las que no sufrían ninguna infección. Fue ese conocimiento popular lo que le dio la idea a Jenner de estudiar la veracidad de esa creencia y decidió probar su hipótesis de que la viruela vacuna protegía a las personas de la viruela humana. Su oportunidad llegó cuando en mayo de 1796, una ordeñadora llamada Sarah Nelmes desarrolló viruela vacuna a través del contacto con las vacas.

⁸ Op. Cit.

Jenner sacó fluido de una pústula de la mano de Nelmes e inoculó a James Phipps, un niño saludable de ocho años. Él hizo 2 cortes superficiales de media pulgada en el brazo del niño y aplicó el fluido. Seis semanas más tarde inoculó al niño con el virus vivo de la viruela humana, pero el niño no se enfermó. Este procedimiento se conoce como "variación." Meses más tarde Jenner volvió a exponer al niño al virus de la viruela humana a través de la variación, sin causar enfermedad. Aparentemente Jenner también expuso a varias personas que habían tenido viruela vacuna al virus de la viruela humana, sin causar infección en ellos. Estos experimentos y observaciones llevaron a Jenner a concluir que efectivamente el virus de la viruela vacuna protegía contra la viruela humana. Como resultado, el infectar a personas con el virus de la viruela vacuna se convirtió en la vacuna contra la viruela humana⁹.

El experimento de Jenner fue estrictamente empírico ya que en esa época aún no se había producido el cambio en el paradigma científico anteriormente citado, pero ilustra como el principio de autonomía comenzaba a ganar importancia en la mentalidad científica de la época. Efectivamente, Phipps era un niño sano y luego de la "variación" Jenner lo inoculó premeditadamente con la viruela humana. Aún sin hacer ningún juicio de valor al respecto de este hecho a fin de evitar una falacia presentista, queda claro que no había *a priori* ningún beneficio comprobado para Phipps. El razonamiento empírico de Jenner resultó correcto pero podría no haberlo sido. En cuyo caso Phipps hubiera sido un niño de ocho años contagiado de viruela.

Es importante considerar que el principio de autonomía, si bien por un lado apuntaba a la obtención de datos experimentales sólidos, objetivos y reproducibles, también subrepticamente aumentaba la posibilidad de que se produjeran avances impropios sobre los derechos de los sujetos experimentales.

⁹ Información obtenida del sitio web <http://thebody.com>. Recuperado el 18/03/2015.

Según Outmuro *et al.*¹⁰: el potencial daño sobre el sujeto de investigación no es tenido en cuenta y hasta, de algún modo, se considera que el daño producido a unos pocos se justifica en pos del avance de la ciencia y del beneficio de la humanidad.

Sierra (2011) considera que “La investigación biomédica en Alemania entre 1900 y 1930 era considerada como la más avanzada del momento, no sólo en relación con los avances en distintos campos, sino también en relación con las normas y reglamentos éticos y legales”, opinión compartida por Outmuro *et al.* Nuevamente según Sierra (2011): “El Gobierno del Reich Prusiano promulgó, en 1900, una serie de normas éticas relativas a la experimentación en humanos con nuevas herramientas terapéuticas denominado Código Ético de Berlín”. Esta serie de normas se implementaron “tras el escándalo del denominado «caso Neisser», que había reconocido públicamente (1898) haber inoculado suero de sífilíticos a prostitutas con la excusa de estudiar la evolución de la lúes, provocando el contagio de la enfermedad a consecuencia”

Aragón Palmero menciona otros ejemplos que podrían haber contribuido a la implementación del Código Ético de Berlín: “Existieron casos de investigaciones en recién nacidos, embarazadas, pacientes quirúrgicos, subnormales, locos y moribundos.”

Además de dicho código ético, Sierra (2011) también menciona que en 1931:

“El Ministerio del Interior del Reich dictó unas «Directrices para nuevas terapias y experimentación en humanos» que recogían la doctrina legal del consentimiento informado, prohibiéndose la experimentación con moribundos y con necesitados económicos o sociales, respetar la proporcionalidad riesgo/beneficio y la necesidad de la experimentación previa en animales.”

¹⁰ Op. Cit.

Estas directrices representaban un avance sin precedentes desde el punto de vista ético, semejantes en muchos aspectos a las actuales normativas. Sin embargo, se produjo un lamentable retroceso en 1933, con la llegada al poder del Partido Nacionalsocialista de Adolf Hitler (NSDAP).

Dicho gobierno realizó una serie de cambios en la legislación alemana que desencadenó una ola de abusos sistemáticos que afectó originalmente a la mayoría de las poblaciones alemanas más vulnerables, pero que luego se expandió a la mayor parte de Europa. Algunas de las razones que, en opinión del autor, favorecieron el fenómeno anteriormente descrito se listan debajo:

- La naturaleza totalitaria del régimen nazi.
- La ocupación y anexamiento de territorios (en muchos casos países enteros) por parte del Tercer Reich, que dejaban a sus poblaciones nativas indefensas ante el autoritarismo y prepotencia de los colonizadores, quienes además, actuaban convencidos de su superioridad racial sobre los colonizados. Cabe destacar que esta situación no fue privativa de la Alemania Nazi, ya que también podría citarse la invasión japonesa a la región de Manchuria (China) en 1931 y que fue el inicio de la pesadilla que representó la Unidad 731, como se mencionará más adelante.
- La elevada incidencia de heridas en las tropas combatientes y la necesidad de curarlas en el menor tiempo posible para devolverlas al campo de batalla. En muchos casos el conocimiento científico necesario para el tratamiento de las mismas era muy reducido (congelaciones, quemaduras, hipoxia, radiaciones) y ante la necesidad de implementar nuevos tratamientos, la tentación de utilizar a los prisioneros de guerra y/o los pobladores de las zonas ocupadas era intensa. Además, como se expresó anteriormente, el estatus ontológico

de los pobladores de las zonas ocupadas era considerado inferior a ojos de los colonizadores. Nuevamente, el principio de autonomía justificaba el potencial daño en los sujetos de investigación.

Sierra (2011) proporciona una detallada lista de los experimentos que fueron producidos por los nazis durante la Segunda Guerra Mundial en los infames campos de concentración:

“Los experimentos médicos que se realizaron masivamente en los campos de concentración estaban orientados en tres direcciones: 1) investigaciones dirigidas a mejorar la supervivencia del ejército alemán frente a agentes bélicos (gases, bombas incendiarias, radiaciones) o a condiciones meteorológicas adversas (frío, altura); 2) experimentación de nuevos fármacos o técnicas quirúrgicas y 3) demostración de las teorías nacionalsocialistas de superioridad racial (antisemitismo, eugenesia). De todos modos, se realizaron otros experimentos sin sentido alguno con el único fin de provocar sufrimiento o exterminio. Algunos ejemplos de experimentos realizados en esta época:

- Investigación de tratamientos médicos de heridas de guerra. Se ocasionaban heridas en las que se introducía virutas y cristales, sobre-infectándolas con *Streptococcus* sp., *Clostridium perfringens* o *Clostridium tetani* y se trataban con sulfamidas para comprobar su eficacia (Ravensbrück, 1942-1943); se causaban heridas con gas mostaza (Sachsenhausen y Natzweiler, 1939-1945) o con fósforo para estudiar su evolución (Buchenwald, 1943- 1944).
- Estudios de sobrevivencia. Se calculaba cuántos días se podía resistir bebiendo sólo agua de mar (Dachau, 1944); congelación (Dachau y de Auschwitz, 1941); simulación de condiciones de altitud en cámaras de baja presión (Dachau, 1942).
- Eficacia de venenos orales y balas envenenadas (Buchenwald, 1943-1944).
- Inoculación de enfermedades transmisibles: fiebre amarilla, viruela, tifus, paratífus A y B, cólera y difteria (Buchenwald y Natzweiler, 1941-1944).
- Esterilización mediante rayos X, castración quirúrgica o inyección de diversas sustancias como formol o nitrato de plata en las trompas. (Auschwitz y Ravensbrück, 1941-1945). Muchos fueron irradiados sin darse cuenta, mientras rellenaban formularios.
- Experimentos en niños gemelos. Diseñados por el médico nazi Josef Mengele para mostrar las similitudes y diferencias en la genética y eugenesia de los gemelos, así como para ver si el cuerpo humano puede ser manipulado de forma antinatural. Se realizaron experimentos sobre más de 1.500 pares de gemelos presos, de los cuales menos de 200 individuos sobrevivieron tras los estudios.
- Programa para la eutanasia, Gnadentod («muerte caritativa»), que dio paso al exterminio sistemático con cámaras de gas de pacientes psiquiátricos. Posteriormente este método fue aplicado para intentar el genocidio de judíos, gitanos y otras etnias.”



Gráfico #1: Ubicación de los principales campos de experimentación científicas con prisioneros (2015)¹¹.

Un hecho menos conocido, pero igualmente aberrante, lo constituyen las prácticas realizadas por la llamada Unidad 731 en la región de Manchuria (China). Esta unidad fue establecida en la ciudad de Harbin en 1938, durante la ocupación japonesa de Manchuria. Su verdadero nombre fue “Departamento de Purificación de Agua y Prevención Epidémica del Ejército de Kwantung” pero pronto fue conocida simplemente como Unidad 731. Al mando de la misma se encontraba el Teniente General Shiro Ishii. El Profesor Tsuchiya (2006) menciona que Ishii era un médico y microbiólogo militar, formado en Japón, Europa y los Estados Unidos. Según dicho autor, desde 1925 Ishii venía presionando a sus superiores para implementar un programa de armas biológicas y químicas, pese a que las mismas estaban prohibidas por la Convención de Ginebra de 1920. Ishii imaginó una red de avanzados laboratorios médicos, equipados con la última tecnología de la época y donde se realizarían

¹¹ Información obtenida del sitio web <http://www.elholocausto.net>. Recuperado el 18/04/2015

investigaciones con seres humanos para mejorar la medicina militar de Japón. La invasión japonesa a Manchuria en 1931, favoreció la realización de esas ideas. Se estima que al menos 3000 civiles (incluyendo niños y mujeres embarazadas) y prisioneros de guerra murieron como consecuencia de los experimentos allí realizados, que incluían vivisecciones sin anestesia, experimentos con armas biológicas y químicas, así como pruebas de congelamiento y de presión para establecer los límites de la resistencia humana.

A diferencia de los científicos alemanes, que fueron juzgados y condenados en el Tribunal Internacional de Nüremberg, los científicos de la unidad 731 negociaron su libertad con los aliados a cambio de los datos recabados durante sus investigaciones. Muchos de ellos emigraron a los Estados Unidos y se desempeñaron como médicos, profesores o ejecutivos.

Si bien la existencia de regímenes totalitarios favorecían situaciones como las descritas anteriormente, es cierto que eso no era una condición *sine qua non* para los abusos en la investigación clínica, pero sí parece serlo el hecho de considerar a los sujetos de prueba como ontológicamente inferiores. Un caso emblemático de esta situación fue el Estudio de Tuskegee. Según Sierra (2011), dicho estudio clínico fue “llevado a cabo entre 1932 y 1972 en Tuskegee, Alabama (Estados Unidos), por los servicios públicos de salud americanos. En él, 399 aparceros negros, en su mayoría analfabetos, fueron estudiados para observar la progresión natural de la sífilis”.

Nuevamente según Sierra (2011):

“Este experimento generó mucha controversia y provocó cambios en la protección legal de los pacientes en los estudios clínicos. Los sujetos utilizados en este experimento no dieron su consentimiento informado, no fueron informados de su diagnóstico y fueron engañados al decirles que tenían «mala sangre» y que podrían recibir tratamiento médico gratuito, transporte gratuito a la clínica, comidas y un seguro de entierro en caso de fallecimiento si participaban en el estudio.

En 1932, cuando empezó el estudio, los tratamientos para la sífilis eran tóxicos, peligrosos y de efectividad cuestionable (Salvarsan, sales de bismuto y pomadas mercuriales). Parte de la intención del estudio era determinar si los beneficios del tratamiento compensaban su toxicidad y reconocer las diferentes etapas de la enfermedad para desarrollar tratamientos adecuados a cada una de ellas. Los doctores reclutaron a 399 hombres negros, supuestamente infectados con sífilis, para estudiar el progreso de la enfermedad durante los 40 años siguientes. Un grupo control de 201 hombres sanos fue también estudiado para establecer comparaciones.

En 1943, se introdujo la penicilina para el tratamiento de la enfermedad. Era un tratamiento seguro que se generalizó a partir de 1948, pero inexplicablemente el estudio de Tuskegee continuó hasta 1972. Los responsables del experimento no sólo ocultaron la información sobre la penicilina para continuar estudiando cómo la enfermedad se diseminaba y acababa provocando la muerte, sino que llegaron a advertir a los sujetos para que evitaran el tratamiento con penicilina, que ya estaba siendo utilizada con otros enfermos del lugar.

El estudio Tuskegee no era un experimento secreto y sus resultados se publicaron en diversas ocasiones en la prensa médica. En 1972 finalizó el experimento, tras ser denunciado en la prensa diaria. De los 399 participantes, habían muerto 28 de sífilis y otros 100 de complicaciones médicas relacionadas. Además, 40 mujeres de los sujetos resultaron infectadas y 19 niños contrajeron la enfermedad al nacer.”

1.3 Tercer Período (1947 hasta la actualidad): La investigación clínica regulada y la ética de la responsabilidad.

Como consecuencia de los hechos ocurridos durante la Segunda Guerra Mundial que fueron detallados arriba, en 1947 se redactó el “Código De Nüremberg” (Ver Anexo I). Según Sierra (2011) “sus autores fueron los médicos Leo Alexander y Andrew Ivy, que se basaron en los criterios usados para la condena de 24 médicos nazis en el Juicio de Nüremberg (1945-1946)”. Dicho código consiste en 10 puntos que deben ser tenidos en cuenta para realizar una investigación con seres humanos, entre los cuales se destaca la necesidad del

consentimiento voluntario, sin coerción de ningún tipo, por parte del sujeto de prueba y el derecho del mismo de retirarse de la investigación en cualquier momento. Asimismo se enfatiza en que la investigación a realizarse debe ser provechosa para la humanidad en su conjunto y que ningún experimento llevará a la muerte o al daño permanente de los sujetos de prueba.

Sierra (2011) argumenta que, a pesar de la importancia de estos principios, “el Código de Nüremberg, no tuvo aceptación general sobre los aspectos éticos de la investigación humana, por lo que se constituyó la Asociación Médica Mundial (AMA) en Londres, 1946”. En 1964, la AMA emitió la declaración de Helsinki – Principios éticos para las Investigaciones Médicas en Seres Humanos (ver Anexo II). La misma ha sido enmendada en múltiples ocasiones, pero los principios básicos de la misma se han mantenido. Entre ellos Sierra (2011) menciona los siguientes:

“El respeto por el individuo (Art. 8), su derecho a la autodeterminación y el derecho a tomar decisiones informadas (consentimiento informado) (Art. 20, 21 y 22) incluyendo la participación en la investigación, tanto al inicio como durante el curso de la investigación. El deber del investigador es solamente hacia el paciente (Art. 2, 3 y 10) o el voluntario (Art. 16 y 18), y mientras exista necesidad de llevar a cabo una investigación (Art. 6), el bienestar del sujeto debe estar siempre por encima de los intereses científicos o sociales (Art. 5) y las consideraciones éticas deben tomarse de acuerdo a las leyes y regulaciones (Art. 9)”.

Otro hito relevante, al respecto la definición de los estándares éticos, lo constituyó la creación del “Reporte Belmont” (ver Anexo III) en 1979. Este reporte fue producido por “*The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research*” (Comisión Nacional para la Protección de Sujetos Humanos en la Investigación Biomédica y de Comportamiento) como consecuencia del Estudio de Tuskegee. El objetivo de

dicha comisión fue “*identify the basic ethical principles that should underlie the conduct of biomedical and behavioral research involving human subjects and to develop guidelines which should be followed to assure that such research is conducted in accordance with those principles*” (identificar los principios éticos básicos que deberían guiar la realización de las investigaciones biomédicas y de comportamiento que involucren a sujetos humanos y desarrollar guías que deberán ser seguidas para asegurar que las investigaciones se realicen de acuerdo a dichos principios). El reporte establece los siguientes principios fundamentales:

1. Respeto por las personas
2. Beneficencia
3. Justicia

También hace hincapié en la necesidad de un consentimiento informado por parte del sujeto de prueba, la voluntariedad de los mismos y la necesidad de evaluar continuamente los riesgos a los que estarán expuestos los sujetos de prueba contra el beneficio a obtener por la población general.

Sobre la base de estos tres documentos, en 1996 la Conferencia Internacional de Armonización de Requerimientos Técnicos para el Registro de Farmacéuticas para Uso Humano (ICH) elaboró un documento llamado “*Guideline for Good Clinical Practices*”, llamado genéricamente GCP. Las GCP, de acuerdo a la propia definición del documento, “constituyen un estándar de calidad ética y científica para el diseño, la conducción, el registro y el reporte de estudios que involucren a seres humanos”. Este documento está “alineado con la Declaración

de Helsinki” y su cumplimiento “asegura al público que los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de prueba están protegidos”.

Los principios fundamentales de las GCP se listan debajo:

1. Los ensayos clínicos deben realizarse de acuerdo a los principios éticos originados en la declaración de Helsinki.
2. Un ensayo clínico debe llevarse a cabo solo si los beneficios esperados justifican los riesgos.
3. Los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos de prueba son de la mayor consideración y deben prevalecer sobre cualquier otro interés científico o de la sociedad.
4. La información pre-clínica y clínica deben apoyar a cualquier ensayo clínico propuesto.
5. Los ensayos clínicos deben ser científicamente sólidos y debe estar descrito en un protocolo claro y detallado.
6. El ensayo clínico deberá realizarse de acuerdo al protocolo, luego que éste ha sido revisado y aprobado por un comité de revisión institucional (IRB) y por comités de ética independientes (IEC).
7. El cuidado médico y las decisiones relacionadas, debe ser llevados a cabo por un médico calificado.
8. Cada individuo que cumpla tareas relacionadas con un ensayo clínico debe estar calificado por educación, entrenamiento y experiencia para cumplir con dichas tareas.
9. Libre consentimiento informado debe obtenerse de cada sujeto de prueba antes de su participación en un ensayo clínico.

10. Toda la información de un ensayo clínico debe ser registrada, manejada y almacenada de manera de asegurar su adecuado reporte, interpretación y verificación.
11. La confidencialidad de los registros que permitan identificar a los sujetos de prueba debe ser protegida, de manera de respetar la privacidad y las reglas de confidencialidad determinadas por las regulaciones vigentes.
12. Los productos de investigación (IP), deben ser manufacturados, manejados, y almacenados de acuerdo con las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP). Su uso deberá limitarse al protocolo aprobado.
13. Deberán implementarse sistemas y procesos que aseguren la calidad de cada aspecto del ensayo clínico.

Las GCP se han transformado en la base de todas las leyes y regulaciones nacionales e internacionales, que rigen a los ensayos clínicos. En nuestro país, dichas regulaciones están conformadas por las Resoluciones de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) números 6677/10 y 1480/11.

2. Investigación y Desarrollo de Medicamentos – Situación Actual:

Dimachkie Masri *et al* (2011) explica algunos datos relevantes: “El proceso de aprobación de una droga es un proceso largo y costoso” y “Las compañías farmacéuticas invierten en Investigación y Desarrollo (R&D) en promedio 5 veces más que otras empresas de manufactura en relación a las ventas”¹².

¹² Dimachkie Masri, M., Ramirez, B., Popescu, C., Reggie, E. Contract Research Organizations: An Industry Analysis. Artículo publicado en el sitio web de GuideStar (<http://www.guidestarclinical.com>), recuperado el 30/05/2015.

Dichos autores a su vez definen cuatro etapas para dicho proceso:

1. Descubrimiento de la droga
2. Investigación preclínica
3. Investigación clínica
4. Revisión de las autoridades regulatorias (FDA, ANMAT, etcétera)

En promedio, y siempre según los autores nombrados, por cada 10.000 drogas descubiertas en la etapa 1, 250 llegarán a la etapa 3, y 1 será aprobada para su uso en humanos. El tiempo de desarrollo puede durar hasta 15 años.

Si nos detenemos en la etapa 3 (investigación clínica), los ensayos clínicos pueden clasificarse de distintas maneras, pero la más frecuentemente utilizada es aquella que los clasifica en 4 fases sucesivas:

- Fase I: Los ensayos de esta fase constituyen la primera aplicación de un nuevo producto de investigación (IP) en seres humanos. Como se explicó anteriormente, son precedidos por ensayos pre-clínicos (modelos experimentales “*in-vitro*” y ensayos en animales) y tienen como fin conocer la farmacocinética y la farmacodinamia (metabolismo y acciones farmacológicas) del IP y obtener información sobre su seguridad (efectos adversos). Se realiza en un pequeño número de individuos sanos (entre 10 y 20 individuos, raramente más de 30) que reciben una compensación pecuniaria por su participación. Estos ensayos se realizan en instalaciones especiales, donde los pacientes permanecen internados y bajo cercana y estricta supervisión por parte de médicos y enfermeros.

- Fase II: Esta fase se realiza en pacientes que poseen la enfermedad o condición médica que pretende tratarse con el IP y se busca obtener información acerca de la eficacia y la seguridad del IP. El beneficio para los pacientes está dado por el tratamiento de su enfermedad y por lo tanto no reciben compensaciones pecuniarias. Habitualmente, el número de pacientes oscila entre unas pocas centenas (200, 300 pacientes). Los pacientes no permanecen internados, pero tienen un estricto cronograma de visitas al médico investigador para su monitoreo y control.

- Fase III: Al igual que la fase II, esta fase a cabo con pacientes que poseen la enfermedad o condición médica a tratarse con el IP. Se busca obtener información complementaria acerca de la eficacia y la seguridad, especialmente en distintos grupos etarios o étnicos. También se monitorean efectos adversos poco frecuentes. En este caso, el número de pacientes involucrados es de unos pocos miles (2000, 3000 pacientes). Nuevamente, los pacientes no permanecen internados pero tienen un estricto cronograma de visitas al médico investigador para su monitoreo y control. Una vez terminada la Fase III, el IP está en condiciones de ser presentado ante las agencias regulatorias locales (FDA, ANMAT, ANVISA, EMEA) para su comercialización. Habitualmente, el IP se envía primero a la FDA (Estados Unidos) y EMEA (Comunidad Económica Europea), y una vez aprobado en esos países se presenta en las autoridades regionales de otros países.

- Fase IV: estudios llevados a cabo luego de aprobada la comercialización del IP y su función fundamental es monitorear la aparición de efectos colaterales muy poco frecuentes (con una posibilidad menor a 1 por mil).

Se conocen también como estudios de fármaco-vigilancia.

De acuerdo al James Lind Institute¹³:

“El mercado farmacéutico global se estima en 427 mil millones de dólares, de los cuales 60 a 65 mil millones corresponden a Investigación y Desarrollo (I&D). El mercado global de ensayos clínicos ha crecido durante la última década a un ritmo sin paralelo y se ha reconocido como un fenómeno global. Se estima que el *market share* de los ensayos clínicos globales está por encima de los 45 mil millones de dólares y la industria emplea más de 2 millones de personas, sólo en los Estados Unidos.

Si bien Estados Unidos y Canadá han conducido el mayor número de ensayos clínicos, durante los últimos años también se ha visto un rápido incremento en la participación de países periféricos y en vías de desarrollo, especialmente en América, Asia y la India. Estos países tienen distintas poblaciones étnicas y un rango amplio de enfermedades, desde Malaria hasta Cáncer. Esta diversidad étnica, asociado a menores costos y un adecuado nivel profesional de los médicos de esos países han hecho a estos países muy atractivos para la investigación clínica” (p. 1).

Country	Number of Clinical Trials
United States	56,981
Canada	8,745
Germany	8,002
France	6,820
United Kingdom	5,867
Italy	4,461
Spain	3,920
Netherlands	3,635
Belgium	3,378
Israel	3,190
Australia	3,049
South Korea	2,800
Denmark	2,799
China	2,460
Brazil	2,448
Poland	2,405
Switzerland	2,376
Taiwan	2,341
Sweden	2,320
Austria	2,125
Japan	2,014

Cuadro #1: Número de Ensayos Clínicos por país – 2011. Fuente: US *National Institutes of Health*, citado por Dimachkie Masri *et al.*¹⁴

¹³ Información obtenida del sitio web: http://www.jliedu.com/research_industry. Recuperado el 30/05/2015.

Dimachkie Masri *et al.* (2011) afirman que el proceso de Investigación y Desarrollo genera nuevos desafíos para las compañías farmacéuticas:

“Las grandes compañías farmacéuticas utilizan cada vez más seguido estrategias de “*downsizing*” para ser capaces de concentrar sus recursos en habilidades y conocimientos clave. De esta manera, se tercerizan procesos relacionados con el desarrollo de medicamentos, manufactura y marketing. Existen varias razones para tercerizar, entre las que se incluyen falta de capacidad interna, deficiencias de procesos y control de costos. Sin embargo, la principal razón es la presión creciente para asegurar los márgenes de ganancia de las compañías mediante la reducción de costos. Considerando que esta presión continuará aumentando en el futuro, Las “*contract research organizations*” (CRO) se están volviendo un socio estratégico importante para las compañías farmacéuticas”¹⁵.

3. Contract Research Organizations - Su rol actual:

Las GCP definen a la *Contract Research Organization* (CRO) como a una persona o una organización (comercial o académica) contratada por un patrocinador para realizar una o más de las responsabilidades y funciones propias del patrocinador. El patrocinador es un individuo, compañía, institución u organización responsable por la iniciación, manejo y/o financiamiento de un ensayo clínico. Habitualmente el patrocinador es una compañía farmacéutica. Según la sección 5 de las GCP, la transferencia de responsabilidades y funciones del patrocinador hacia la CRO debe realizarse por escrito, pero la responsabilidad final por la integridad y la calidad de los datos de un ensayo clínico siempre recae sobre el patrocinador.

De acuerdo al James Lind Institute, “Las principales CRO a nivel global incluyen a Quintiles, Covance, Parexel, PPD y Kendle”¹⁶. Sin embargo, dicho instituto provee una lista de más de 50 CRO sólo en Estados Unidos de Norteamérica, incluyendo algunas compañías farmacéuticas que tienen su propia CRO, (Astra Zeneca, Bristol-

¹⁴ Op. Cit.

¹⁵ Op. Cit.

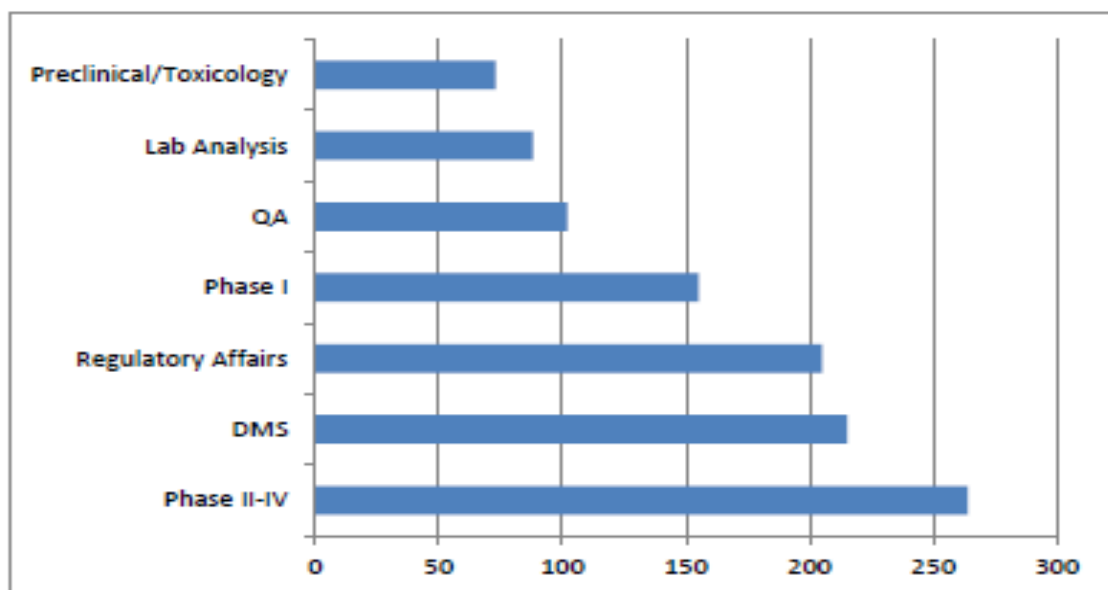
¹⁶ Op. Cit.

Myers Squibb, Eli Lilly and Company, Novo Nordisk A/S), otras CRO internacionales pero de menor impacto en el mercado (ICON, Cognizant) y algunas con presencia local sólo en ese país (Dr. Reddy's).

Nuevamente, según Dimachkie Masri *et al* (2011):

“Las primeras CRO ofrecían a las compañías farmacéuticas un limitado número de servicios. Estas actividades subcontratadas eran moderadamente especializadas e incluían consultorías en bioestadística o actividades de monitoreo. Al día de hoy, las CRO ofrecen un amplio rango de servicios que incluyen la selección de investigadores y centros de investigación, asistencia con el reclutamiento de sujetos de prueba, farmacovigilancia y reporte, auditoría de centros, manejo de datos y bioestadística” (p. 1).

Además de las actividades mencionadas, las CRO más importantes ofrecen también servicios de *Marketing* Farmacéutico, Almacenamiento de IP (*Investigational Product*, que no es otra cosa que el fármaco, droga o vacuna experimental), Actividades de Fase 1 y Laboratorio Central.



Cuadro #2: Servicios ofrecidos por las CRO en América del Norte. Fuente: Biopharm Knowledge Publishing, The Contract Research Annual Review 2006, citado por Dimachkie *et al*¹⁷.

¹⁷ Op. Cit.

La más relevante de las acciones delegadas que llevan a cabo las CRO es el monitoreo del ensayo clínico. Las GCP definen al monitoreo como “el acto de supervisor el progreso de un estudio clínico y asegurar que el mismo es conducido, registrado y reportado de acuerdo con el protocolo, los procedimientos operativos estándar (SOP), las GCP y los requerimientos regulatorios aplicables.”. Esta tarea es llevada a cabo por los *Contracts Research Associates* (CRA) o “Monitores”. Los CRA suelen ser profesionales de la salud (Médicos, Bioquímicos, Farmacéuticos, Enfermeros, Nutricionistas, etcétera), que han completado un curso de formación como monitores. Su tarea los pone en contacto diario con representantes del patrocinador y con el personal de los centros de investigación donde se va a llevar a cabo el estudio, dado que, de hecho, las GCP los considera como en punto primario de comunicación entre el centro y el patrocinador.

Las funciones primarias de los monitores han sido claramente definidas en la sección 5.18 de las GCP (Ver Anexo 4). Algunas de las más relevantes son las siguientes:

1. Verificar que el Investigador de cada centro tiene calificaciones y recursos adecuados para conducir el estudio.
2. Verificar que el IP es almacenado adecuadamente y que las cantidades del mismo son suficientes para las necesidades del centro a lo largo de la vida del estudio.
3. Verificar que el IP es suministrado sólo a los pacientes que son elegibles para ello en las dosis especificadas en el protocolo del estudio.
4. Verificar que el investigador sigue el protocolo aprobado.
5. Verificar que cada paciente consintió por escrito para participar en el estudio.

La sección 4.8 de las GCP provee múltiples guías acerca del proceso de

Consentimiento Informado, incluyendo como proceder en caso de pacientes particularmente vulnerables tales como niños, iletrados, comatosos o mentalmente incapaces para consentir.

6. Verificar la precisión y completitud de todos los documentos relativos incluyendo al CRF (*Case Report Form*), que representa la historia clínica del sujeto de prueba a lo largo del estudio.
7. Determinar que cualquier efecto adverso (AE) sea reportado adecuadamente y en los tiempos definidos por las GCP, el Protocolo, el Patrocinador, el Comité de Ética y los requerimientos regulatorios.
8. Comunicar cualquier desviación del Protocolo, SOP, GCP o cualquier requerimiento regulatorio y tomar cualquier acción apropiada para prevenir la re-ocurrencia de dicha desviación.

De acuerdo a las GCP, “la determinación de la extensión y la naturaleza del monitoreo para un estudio determinado debe ser hecha considerando el objetivo, propósito, diseño y complejidad del estudio”. En general, esto representa periódicas visitas de monitoreo “*on-site*” que serán cuidadosamente registradas en reportes preparados por el monitor al final de las mismas. Recientemente las CRO líderes del mercado han establecido análisis de riesgo para definir la frecuencia y profundidad de las visitas de monitoreo. Este procedimiento es genéricamente llamado “*Risk-based Monitoring*” y sus implicancias éticas serán tratadas más adelante.

Es importante no confundir a una visita de monitoreo con una auditoría de calidad. Las GCP describen a las auditorías como “Una examinación sistemática e independiente de las actividades relacionadas a un ensayo clínico para determinar que las mismas se llevaron a cabo y que los datos fueron registrados, analizados y

reportados de acuerdo al protocolo, los procedimientos operativos, las GCP y los requerimientos regulatorios.”

Si bien las mismas forman parte de las acciones de calidad que el patrocinador debe llevar a la práctica durante el desarrollo de un ensayo clínico, las mismas suelen tener un enfoque y una periodicidad distinta a las visitas de monitoreo. Las visitas de monitoreo forman parte de las actividades regulares de supervisión de los centros de investigación mientras que las auditorías de calidad sirven para determinar si todas las actividades relacionadas con el estudio (incluyendo aquellas relacionadas con el monitoreo) se llevaron a cabo de acuerdo a los estándares en vigencia.

4. Negocios y Códigos de Ética para las empresas

4.1 Ética y Ética de los Negocios

Tal como afirma De Michele (1998) “se suele aceptar que las reglas éticas expresan principios que se refieren a que debemos hacer, que es lo correcto para nuestra propia vida o como debemos evaluar el carácter de justo o bueno de una acción o conducta”.

Sin embargo, la definición de la ética como tal es compleja. A efectos de este trabajo, asumiremos la definición de John Ladd (1990), tal como es citada por De Michele *Op. Cit.*: la ética es básicamente una actividad intelectual, abierta, reflexiva y crítica. También es esencialmente problemática y controversial tanto respecto de los principios a los que se refiere como a su aplicación. La ética consiste en cuestiones que deben ser examinadas, exploradas, discutidas, deliberadas y argumentadas. Los principios éticos sólo pueden establecerse como resultado de una deliberación y argumentación, no son el tipo de objetos o de hechos que pueden ser resueltos por decreto o por autoridad. Pensar que esto es posible es confundir la ética con la creación de leyes, reglamentos o políticas y otras formas de toma de decisión.

Ramírez (2008) afirma que, si bien la preocupación por la dimensión ética de los negocios tiene sus orígenes en Aristóteles y fue reforzada por grandes pensadores y teólogos en la Edad Media, la ética de los negocios (*business ethics*) fue puesta en boga recién en la década de 1980 y la siguiente. En ese entonces como consecuencia del divorcio entre la ética y los negocios se producían numerosos abusos. Según dicho autor: personas que violan la leyes, engañan al consumidor, contaminan el ambiente, roban a los accionistas, hacen trampas contables, omiten pagar derechos de autor, utilizan mano de obra infantil o arriesgan la salud de sus empleados usando tóxicos en la elaboración de sus productos.

Ortiz y de Mulder (2001) refuerzan este concepto al explicar que en el último cambio de milenio se produjo un ascenso de la ética como concepto de uso empresarial. Según dichos autores: la vieja ética, habitualmente relegada al mundo de lo clásico y lo utópico, de lo filosófico e intimista, al plano de la conciencia, reaparece con fuerza y actualidad como el mejor navegador de los comportamientos correctos en las relaciones de convivencia para transitar por la globalización.

De esta manera, la ética paso de ser “un adorno intimista a pasar a ser una necesidad estratégica de las empresas”.

Diversos autores, proponen distintas razones por las cuales la ética de negocios ha cobrado la importancia que tiene en la actualidad. Ramírez las engloba en tres tesis principales:

1. La falta de ética provoca pérdidas a las empresas y a los mercados. Sin embargo, ésta tesis es discutible, ya que abundan ejemplos donde actitudes no éticas o fraudes al consumidor significan grandes ganancias.

2. La ética es un buen negocio: Eleva las ventas, mejora la imagen corporativa, fortalece la lealtad y el compromiso de los empleados, impide la sobreregulación del mercado, evita perder negocios y brinda mejor acceso al financiamiento, entre otras ventajas.
3. La ética de los negocios es una aplicación de la ética en un área específica de la actividad humana y en esa medida expresa un interés general.

Ortiz y de Mulder (2001) afirman que los valores éticos son un componente estratégico de diferenciación y que dichos valores deben “constituir la señal de identidad de su carisma corporativo”, dado que “en un mundo globalizado, donde el estado nacional no puede regular las transacciones globales, no existen tratados internacionales sustitutorios e imperativos” y por lo tanto la ética “constituye la única guía posible de crecimiento para garantizar que la actualización en un presente turbulento anticipa un mejor posicionamiento en el futuro”.

Un concepto importante para este trabajo es mencionado por Ramírez cuando afirma que “La falta de una fuerte conciencia ética, combinada con la práctica de subcontratar operaciones a quien ofrezca mayores ahorros en costo de mano de obra, es fuente de innumerables abusos”. Volveremos con este concepto durante la discusión de este trabajo.

4.2 Los códigos de ética en las empresas

Según Ramírez (2008), “la tendencia mundial es establecer un compromiso mínimo con los principios que defienden los organismos internacionales de mayor solvencia moral. La expresión escrita de este compromiso son los llamados códigos globales”. Éstos son “compendios de principios más o menos amplios” que “han servido de base a las principales corporaciones mundiales para la elaboración de sus propios códigos”.

De Michelle (1998) define a los códigos de ética empresarial como sistemas establecidos con el propósito general de guiar el comportamiento de los integrantes de la organización y de aquellos con los cuales ésta interactúa habitualmente: Clientes, Proveedores y Contratistas. Sin embargo, esta definición es limitada pues no contempla a otros *stakeholders* que pueden interactuar con la compañía, tales como empleados, accionistas, comunidades y en el caso particular de los ensayos clínicos, los sujetos de prueba.

Dicho autor expande esa definición cuando afirma que son sistemas de reglas que se originan en la máxima autoridad de la organización con el propósito de guiar el comportamiento de los integrantes de la empresa y que suelen estar respaldadas por alguna forma de sanción. Sin embargo, también aclara que para algunos autores, esto constituye un motivo suficiente para afirmar que es un error hablar de códigos de ética. Se supone que la adopción de una regla ética debe estar fundada en razones, no en la posibilidad de un castigo. Este argumento es también sostenido por Ladd (1990): debemos recordar que, históricamente, el término “ética” fue introducido meramente para indicar que el código del *Royal College of Physicians* no debía ser considerado como un código criminal (un código legal). En este sentido, ético significa, simplemente, no perteneciente al sistema legal.

Nuevamente según De Michelle (1998), los sistemas de reglas de las empresas llamados códigos de ética y la ética como actividad racional buscan el mismo fin: guiar y justificar acciones y decisiones” y de esa manera “ofrecer alternativas prácticas frente a conflictos concretos.

De Michelle (1998) afirma que los códigos de ética en las empresas pretenden ser un instrumento que facilite reconocer conflictos concretos y resolverlos de acuerdo a los objetivos buscados por aquellos que conducen la organización. No pretender ser “enunciados de buenas intenciones en abstracto, sino que buscan tener un impacto concreto y práctico en la gestión de los negocios”. En la mayoría de los casos son manifestaciones del perfil de la organización y de la particular cultura de cada empresa y su contenido se define en base a las necesidades de cada organización, sus objetivos, su propia cultura y el contexto en el que se actúa.

De Michelle (1998) también menciona los tópicos que más frecuentemente se hacen referencia en los códigos de ética:

1. Conflictos de Interés
2. Regalos y Premios
3. Protección de los datos de la empresa
4. Discriminación
5. Acoso Sexual
6. Retornos
7. Comportamiento general
8. Robo
9. Uso adecuado de los bienes de la Organización.

Otros tópicos pueden sumarse a estos dependiendo del tipo de producto o servicio que la compañía ofrece.

De Michelle afirma también que la existencia del código en sí mismo no resuelve el problema de las prácticas consideradas inaceptables: “Es necesario reconocer las mismas y luego desarrollar una política para que las reglas elegidas sean utilizadas efectivamente en la gestión de negocios, desplazando las prácticas que consideramos inaceptables.”

CAPITULO II: MARCO METODOLÓGICO

1. Tipo de investigación

La metodología de esta investigación es cualitativa, siendo uno de sus principales objetivos adquirir conocimientos preliminares sobre los problemas y oportunidades que se plantean durante las actividades diarias de una CRO y cómo los mismos deben manejarse con el objetivo de velar continuamente por el cumplimiento de las premisas fundamentales de las Buenas Prácticas Clínicas (GCP).

2. Modalidad

Desde el punto de vista de la dimensión temporal, esta investigación presenta aspectos históricos y descriptivos. Se estudió la historia de la investigación clínica a través de la revisión de la bibliografía existente y la reconstrucción de los acontecimientos de mayor relevancia que llevaron al desarrollo de los criterios bioéticos modernos que se relacionan con la investigación clínica (Código de Núremberg, Declaración de Helsinki, Guía de Buenas Prácticas Clínicas). Asimismo, se estudió la situación actual a través de la revisión bibliográfica de aspectos relacionados con el mercado actual de la investigación clínica, los códigos de ética corporativa y las características del servicio prestado por las CRO.

2.1 Hipótesis planteada

La política de ética corporativa de una CRO requiere un desarrollo cuidadoso con el fin de cumplimentar las premisas básicas de las buenas prácticas clínicas (asegurar los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de prueba y asegurar la integridad y validez científica de los datos obtenidos en los ensayos

clínicos), pero a su vez necesita tener en cuenta en todo momento la relación con el cliente de manera de asegurar la sustentabilidad de la compañía y la realización de futuros negocios.

CAPÍTULO III: ANÁLISIS Y PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

1. Las CRO y su relación con los patrocinadores

Las *Good Clinical Practices* definen a las *Contract Research Organizations* (CRO) como “como a una persona o una organización (comercial o académica) contratada por un patrocinador para realizar una o más de las responsabilidades y funciones propias del patrocinador”. Como ya hemos explicado, esa delegación de responsabilidades se realiza por escrito y no libera de responsabilidad al patrocinador. Esto representa una particularidad si consideramos lo que la “tercerización” representa en el común de las empresas. Ramírez (2008) asegura que la tercerización favorece actos cuestionables desde el punto de vista de la ética de negocios. Sin embargo, en el mercado de los ensayos clínicos, la realidad es distinta como consecuencia del elevado nivel de regulación existente. El patrocinador es responsable de monitorear a la CRO para asegurar la calidad del trabajo de la misma. Cualquier incidente que ponga en riesgo la salud, los derechos o el bienestar de los sujetos de prueba o que ponga en tela de juicio la integridad de los datos generados durante un estudio clínico tendrá para el patrocinador un fuerte impacto negativo a nivel de marketing (imagen de la compañía y su reputación), a nivel legal (podrían levantarse cargos criminales y civiles) y financiero (las multas aplicables a estos casos suelen ser multimillonarias en dólares). Pero además, si consideramos a quienes hemos definido como *stakeholders*, tendrá un impacto en la salud de la población mundial como un todo al retrasarse o cancelarse la aprobación de un nuevo

medicamento que podría ayudar al tratamiento de miles de pacientes. Como consecuencia, las CRO operan en todo momento de acuerdo a las GCP y a las regulaciones locales y su trabajo es monitoreado de cerca por los departamentos de calidad de los patrocinadores. Además, las CRO son pasibles de inspecciones regulatorias por parte de la FDA a nivel global (si un ensayo clínico se lleva a cabo en los Estados Unidos, la FDA tiene la potestad de auditar el ensayo en cualquier otro país del mundo) y por parte de las autoridades regulatorias locales, como por ejemplo el ANMAT en la República Argentina o el ANVISA en la República Federativa del Brasil.

Como ya se ha mencionado, la participación de países periféricos en ensayos clínicos ha aumentado en la última década, principalmente a expensas del continente asiático y Europa del Este. Dimachkie Masri (2011) afirma que si bien esto ha permitido reducir los costos, aumentar el número de pacientes disponibles y permitir la participación de diferentes grupos étnicos, esto ha traído nuevos desafíos. Entre ellos, asegurar que el desarrollo de los ensayos clínicos se realice de acuerdo a los estándares éticos vigentes. En este punto es muy importante la acción de las CRO al realizar el monitoreo de los centros de investigación en cada uno de los países involucrados.

Como consecuencia de lo expuesto anteriormente, la relación entre una CRO (proveedor de servicios) y el patrocinador (cliente), difiere de las relaciones habituales entre cliente y proveedor de servicios. Los estándares tradicionales de la ética de negocios establecen claramente que el proveedor debe cumplir con los requerimientos del cliente, siempre y cuando los mismos no sean ilegales o reñidos con la ética (“El

cliente siempre tiene razón”). En el caso considerado, esto no se cumple estrictamente. Antes de desarrollar esta idea, me gustaría introducir el concepto de “estilo ético”.

2. Estilo Ético:

La elección de los valores a partir de los cuales se justifica la elección de un curso de acción se resuelve de acuerdo a la particular posición ética y filosófica que adoptemos. Robert Solomon (1993) encaró este tema con el concepto de “estilo ético”. Según dicho autor, así como hablamos en teoría de estilos de *Management*, es posible hablar de estilos Éticos.

Solomon identifica siete estilos principales:

1. Estilo principista (“*Rule bound*”): La persona le otorga un valor fundamental al respeto a las reglas y los principios, sin considerar las posibles consecuencias de esta obediencia.
2. Estilo utilitarista: Centra su atención en las consecuencias de una determinada acción (ya sea que favorezca a los accionistas, a los clientes o al mismo agente). Para Solomon, en esta posición los principios son accesorios al cálculo del beneficio.
3. Estilo Lealista: centra las decisiones en el respeto al grupo, la profesión, la empresa o al propio jefe.
4. Estilo Prudencial: La persona actúa para garantizar en el mediano y largo plazo la estabilidad de su situación y la de su organización.
5. Estilo Virtuoso: Se apoya en criterios particulares que pueden ser reconocidos como positivos para algún grupo o sector, como los que hacen a los rasgos de una profesión particular.

6. Estilo Intuitivo: Se apoya en procesos espontáneos y poco reflexivos, pero que se fomentan a partir de la confianza que sienten algunas personas dada su experiencia y sus aciertos pasados.
7. Estilo empático: Se basa en la capacidad de tomar decisiones a través de un proceso de reconocimiento de la situación de los demás, dentro y fuera de la organización.

Si analizamos los distintos *stakeholders* a quienes responde una CRO, encontraremos que entre ellos están los sujetos de pruebas. Como ya hemos visto, las GCP le otorgan prioridad absoluta al bienestar, los derechos y la seguridad de los mismos. Todas las agencias regulatorias del mundo, actúan como fieles guardianes de este principio. Las mismas están atentas a cualquier acto que potencialmente pueda tener un impacto sobre los factores anteriormente mencionados y también sobre la integridad de los datos de los estudios clínicos. Teniendo en cuenta estos factores considero que los empleados de una CRO deben tener un estilo ético principista y que el código de ética de una CRO debe estar redactado de forma tal que este estilo se vea claramente definido. Dejando de lado las conductas antiéticas o ilegales, también debe evitarse cualquier acto que pudiera interpretarse de manera inadecuada. Tal como se mencionó en la introducción, la industria farmacéutica en general y la de los ensayos clínicos en particular suelen tener mala prensa y ser blanco fácil de la prensa (amarillista o no) y de los amantes de la teoría de la conspiración, quienes encuentran terreno fértil en las redes sociales y en la web. Por lo tanto, cualquier incidente menor puede tener una repercusión importante, que dañará la reputación del sponsor, la de la CRO e impactará a la larga en otros *stakeholders*. Es por esta razón, es que cualquier requerimiento hecho por un patrocinador, debe ser evaluado cuidadosamente y

analizado de acuerdo al código de ética de la CRO. Si se comprueba que el cumplimiento de lo solicitado puede dar lugar a una situación gris, la decisión que mejor cuidará de los intereses del sponsor es negarse a cumplir con ese requerimiento, explicar claramente cuáles son los riesgos en los que se incurriría en caso de cumplir con la misma y proponer alternativas que permitan resolver la cuestión. De acuerdo a una alta ejecutiva de una de las CRO líderes del mercado (C. Kennedy, entrevista personal 2015) es fundamental cumplir en todo momento con el código de conducta corporativa. Sin embargo, hay que ser cuidadoso para no dificultar la relación con el patrocinador y arriesgar posibles oportunidades de negocio. Es importante explicar la posición de la CRO y fundamentar cuidadosamente porqué esa posición fue adoptada. También deben presentarse alternativas que permitan satisfacer la necesidad del patrocinador. Kennedy define los siguientes pasos a seguir:

1. Discutir con el patrocinador el requerimiento de manera de entender claramente que es lo que se solicita.
2. Discutir el tópico con las personas adecuadas (Aseguramiento de Calidad, Corporate, Legales, Finanzas)
3. Investigar estándares y regulaciones nacionales e internacionales relacionadas con el requerimiento
4. Explicar al patrocinador claramente cuál es el fundamento de la respuesta a su requerimiento.
5. Buscar alternativas que satisfagan la necesidad del cliente, manteniendo en todo momento el código de conducta corporativo.

Si bien es cierto que esta línea de conducta podría generar rispideces, es la más apropiada para evitar futuros inconvenientes con las agencias regulatorias y los

comités de ética a la hora de lograr la aprobación para comercializar el producto. La CRO debe acompañar y apoyar a los empleados que adopten este estilo de trabajo, y en este punto es vital, la forma en que el código de ética de la CRO debe estar redactada.

3. El código de ética corporativo de una CRO:

Un tópico discutido durante la entrevista mencionada anteriormente, fue la dificultad que enfrentan las compañías multinacionales en general y las CRO en particular es la dificultad de definir estándares globales de conducta ética. Esto se debe a que debido a diferencias culturales, una práctica de negocios considerada como poco ética en un país puede ser una práctica perfectamente normal y hasta requerida (por ejemplo: pagos extraoficiales). Como se ha definido, los códigos de conducta de las CRO deberían redactarse de manera de propiciar el estilo ético definido como “*Rule Bound*” ya que es el que asegurará el bienestar y los derechos de los sujetos de prueba. Sin embargo, se plantea una dificultad: Es imposible plantear un set de reglas que cubra absolutamente todas las posibles situaciones laborales que puedan surgir a lo largo de la historia de una CRO. Entonces: ¿Cómo cumplir con los requerimientos de guiar y justificar acciones y decisiones y de esa manera ofrecer alternativas prácticas frente a conflictos concretos? Kennedy explicó que lo primero es obtener información de todos aquellos departamentos con injerencia en el tema, tales como Calidad, Recursos Humanos, Legales, Finanzas y Corporate. Una aproximación útil es basar el código de conducta en principios, no reglas. Definidos los mismos, se pueden desarrollar reglas para explicitar las conductas que se relacionan con cada uno de los principios, sin que represente una lista excluyente. La compañía debe proveer

múltiples métodos de contacto (*Line Management*, Recursos Humanos, Líneas Éticas) para que sus empleados puedan consultar en caso de duda.

En general, los tópicos a desarrollarse en el código de ética de una CRO son aquellos definidos por De Michelle (1998) y mencionados en la sección 4.2 del presente trabajo. Sin embargo, es importante añadir aspectos relacionados con la seguridad, los derechos y el bienestar de los sujetos de prueba así como aquellos relacionados con la integridad de los datos de un ensayo clínico. Los mismos deben ser redactados en forma restrictiva, debido a su importancia. El código debe dejar bien en claro la “tolerancia cero” de la empresa en cuanto a violaciones de los mismos. Si bien un código de ética corporativo no debería ser punitivo, la importancia de los aspectos mencionados requiere alguna forma de control.

Sin embargo, ninguna acción punitiva debe tomarse a la ligera: En adición a la definición de las mismas en el código de conducta, es importante que la compañía entrene detenida y concienzudamente a su personal en cuanto a los principios y estándares éticos y que aquellas personas con responsabilidades gerenciales enseñen con el ejemplo y velen por el cumplimiento de los mismos.

En este punto es importante el rol de los líderes de la organización, tanto a nivel alto como intermedio. Una compañía multinacional con oficinas en múltiples países enfrentará conflictos entre sus empleados debido a diferencias culturales, étnicas, religiosas, pero también en cuanto a prácticas de negocios. La importancia de los líderes en transmitir y enseñar el código de conducta, así como inspirar a su personal con el ejemplo es fundamental para lograr la cohesión de toda la compañía en pos de

los objetivos precedentemente expuestos. Franchi (2009) menciona que el lugar formal de autoridad “es un lugar de obligaciones y de mucha responsabilidad por la influencia y trascendencia que tiene sobre un conjunto más amplio de personas”. Con esta definición en mente, es necesario que la compañía forme a sus líderes no sólo para que puedan transmitir a sus reportes directos lo que la compañía espera de ellos en cuanto a comportamiento ético sino para que también puedan inspirarlos. Por supuesto, esto requiere líderes con visión, coraje y capaces de dirigir el cambio organizacional necesario para la paulatina asimilación de los estándares éticos de la compañía. Los mismos deben ser incorporados en la psique de los empleados, para que siempre estén presentes en todos los procesos de toma de decisión y se reduzcan al mínimo las desviaciones.

En adición a los aspectos mencionados, y tal como lo menciona De Michele (1998), es condición necesaria, aunque no suficiente, que la máxima autoridad de la organización avale al código de ética corporativo, aunque este aval no debe ser meramente declarativo, sino que debe estar apoyado en todo momento con hechos. En este punto, De Michele (1998) cita a Day y Lord cuando afirma que Ninguna cantidad de reglas y lineamientos pueden sustituir a un líder experimentado que pueda tomar decisiones rápidas y eficaces.

CONCLUSIONES

Aristóteles en su libro “Ética Nicomaquea” afirmó que el fin de las acciones del hombre es la felicidad, y que la verdadera felicidad consiste en hacer las cosas “conforme a recta razón” (bien). La gran problemática de la ética es definir, que es el “bien”. Obviamente, la definición de “bien” puede adoptar distintos significados en distintos ámbitos. Dentro de la ética de negocios, para una empresa de negocios podría definirse que “bien” es “cumplir con los requerimientos del cliente”. Por supuesto, esta definición es limitada. Cualquier empresa respetuosa de la ley y comprometida con el planeta y la comunidad podría ampliar esta definición a “cumplir con los requerimientos del cliente, siempre que los mismos no entren en conflicto con las leyes, las necesidades de la comunidad y del medio ambiente”. Dicho en otras palabras, la definición de lo que se considera correcto, debe incluir a los múltiples stakeholders con los que una empresa interactúa.

En el caso particular de las CRO, que como se ha visto también son empresas de servicio, existe un *stakeholder* particular: los sujetos de prueba. Si bien la CRO no interactúa en forma directa con los mismos, su función incluye asegurar el bienestar, la seguridad y el bienestar de los mismos. Esta tarea le es delegada por el patrocinador, quién mantiene la responsabilidad primaria por ella, y es compartida por otros organismos privados o estatales, tales como los comités de ética independiente y las autoridades regulatorias de cada país.

Para asegurar el cumplimiento de esta tarea, todos los involucrados cuentan desde 1996 con un aliado fundamental: las Buenas Prácticas Clínicas (GCP), que establecen una serie de normas para asegurar el desarrollo ético de los ensayos clínicos y que han servido de base para la mayoría de las leyes que regulan la investigación clínica en la mayoría de los países. Si bien cada país tiene aspectos particulares en su legislación que deben ser tenidos en cuenta en todo momento, es fundamental que los empleados de una CRO tengan un conocimiento práctico de las GCP que sea acorde a sus responsabilidades profesionales. Sólo por poner un ejemplo, la CRO que emplea al autor de esta tesis, requiere que todo su personal operativo (salvo asistentes administrativos, recepcionistas, etc.) esté certificado en GCP (a nivel básico o experto, según sus responsabilidades primarias) por una tercera compañía, habilitada para dichas certificaciones. Así, podría decirse que lo que se entiende como “bien” para una CRO podría definirse como “aquello que el cliente requiera, salvo que entre en conflicto con la ley, los requerimientos del medio ambiente y la comunidad o las GCP”. Considerando que las GCP tienen como función principal velar por la seguridad, los derechos y el bienestar de los sujetos de prueba, así como por la integridad y validez de los datos obtenidos a través de ensayos clínicos, podríamos reescribir nuestra definición anterior como “aquello que el cliente requiera, salvo que entre en conflicto con la ley, los requerimientos del medio ambiente y la comunidad o con la seguridad, los derechos y el bienestar de los sujetos de prueba, así como por la integridad y validez de los datos obtenidos”.

De la definición antedicha, podemos argumentar que el código de ética de una CRO debe estar redactado de manera de incluir todos los aspectos genéricos de un código

de ética empresarial estándar más algunos aspectos particulares, que se detallan a continuación:

1. Leyes y Estándares Éticos
2. Protección de sujetos de prueba
3. Integridad de datos experimentales.
4. Competencia justa
5. Conflictos de Interés
6. Pagos Inapropiados y Retornos
7. Regalos y Premios
8. Protección de los datos de la empresa y/o de los sujetos de prueba.
9. Ambiente laboral adecuado (Discriminación, Acoso laboral, Seguridad y Salud)
10. Comportamiento general
11. Robo
12. Uso adecuado de los bienes de la Organización.
13. Responsabilidad Social Empresaria (Sustentabilidad, Comunidad y Medio Ambiente)

Algunos aspectos fundamentales a tener en cuenta durante el desarrollo del código de ética son los siguientes:

1. El Código de Ética debe ser avalado en actos y palabras por las máximas autoridades de la compañía.

2. Es imposible predecir todas las situaciones a enfrentar en el futuro. Por lo tanto el código de ética no debe ser sólo una colección de normas, sino más bien una declaración de principios.
3. Debe haber tolerancia cero para desviaciones intencionales del código. Por supuesto, se excluyen errores honestos.
4. Deben establecerse cuidadosamente los aspectos punitivos del código.
5. Deben establecerse múltiples canales de contacto para consulta o reporte de situaciones sospechosas. Asimismo debe existir una eficaz política de no retaliación contra quienes reporten una situación potencialmente irregular de buena fe.
6. Debe definirse un programa sistémico y sostenido de entrenamiento para todo el personal. Sin embargo, es necesario tener presente que el mismo no será suficiente para lograr la internalización del código de ética entre los empleados.
7. Para lograr dicha internalización, el papel de los líderes medios y altos es fundamental, motivando e inspirando a sus reportes directos. De lo contrario, el código de ética fallará en ser internalizado apropiadamente.

El código debe ser redactado en términos restrictivos cuando exista alguna ambigüedad. En otras palabras, debe alentar a los empleados a no tomar ninguna acción ante una situación de duda o “zona gris”, sin verificar previamente con su supervisor, con un representante de recursos humanos o de la oficina de Ética de la compañía.

Como ya hemos visto, las GCP hacen hincapié en la necesidad de salvaguardar los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de prueba sobre otras

consideraciones así como de asegurar la integridad de los datos del estudio para asegurar su validez científica. Cualquier situación que pueda poner en tela de juicio los aspectos anteriormente mencionados tendrá un impacto sobre los diferentes stakeholders, hasta el punto de poder afectar aunque sea temporal o parcialmente la salud o la recuperación de quienes sufren la enfermedad a nivel global. Por lo tanto, a la vista de los distintos estilos éticos que pueden ser adoptados por los empleados de una CRO, se verifica que el único que estilo ético (tal como fueron definidos por Solomon) que asegura el cumplimiento de los pilares fundamentales de las GCP es el estilo principista o *“rule-bound”*. Sin embargo, también es el que más fricciones podría traer en la relación diaria con el patrocinador. Es claro que no nos referimos a situaciones ilegales o flagrantemente antiéticas, sino a aquellas situaciones grises que podrían ser malinterpretadas por las agencias regulatorias o los *“mass-media”*. Considerando que las multas y el daño a la reputación de una compañía farmacéutica pueden ser considerables, los riesgos son demasiado altos y por lo tanto cualquier situación dudosa debe ser evitada. En este punto, el estilo *“rule-bound”* no sólo se transforma en el más apropiado desde el punto de vista ético, sino también en el que mejor defiende los intereses del cliente de la CRO (generalmente la industria farmacéutica que patrocina un determinado estudio).

La situación actual del mercado de la investigación clínica impone una gran presión sobre las compañías farmacéuticas para disminuir los costos crecientes de la investigación clínica. En su momento, esta razón fue la que llevó a la aparición de las CRO. En la actualidad, esta presión se ha incrementado, lo cual ha llevado a la creación de alianzas estratégicas entre compañías farmacéuticas y CRO con el fin de

estandarizar procedimientos, y disminuir costos. Desde el punto de vista del corriente trabajo, esto presenta un escenario propicio para disminuir las dificultades asociadas a las situaciones grises antes mencionadas, sencillamente porque en estas alianzas suelen formarse grupos de trabajos a diferentes niveles que facilitan la comunicación. Dentro de estos grupos, de acuerdo a la información provista por C. Kennedy en su comunicación personal podemos encontrar:

1. Equipos de Proyectos (*Project Teams*)
2. Comités Operacionales (*Operational Committees*)
3. Equipos Ejecutivos (*Executive Governance Teams*): Estos equipos suelen incluir a las cabezas globales de Calidad, Finanzas y Operaciones de ambas empresas.

De esta manera, cualquier solicitud que pudiera entrañar un riesgo ético puede solucionarse escalándola apropiadamente al equipo superior. En todos los casos es importante explicar la posición de la CRO y fundamentar cuidadosamente porqué esa posición fue adoptada. Los pasos a seguir son los siguientes:

1. Discutir con el patrocinador el requerimiento de manera de entender claramente que es lo que se solicita.
2. Discutir el tópico con las personas adecuadas (Aseguramiento de Calidad, Corporate, Legales, Finanzas)
3. Investigar estándares y regulaciones nacionales e internacionales relacionadas con el requerimiento
4. Explicar al patrocinador claramente cuál es el fundamento de la respuesta a su requerimiento.

5. Buscar alternativas que satisfagan la necesidad del cliente, manteniendo en todo momento el código de conducta corporativo.

La reducción de costos y el aumento de la eficiencia se encuentran dentro de los desafíos que las CRO enfrentarán en la próxima década. Una aproximación que permitirá disminuir los costos sin disminuir la calidad es la llamada “*Risk-Based*”. Básicamente, esto consiste en hacer un análisis de riesgo de un determinado ensayo clínico, analizando su complejidad, distribución geográfica y riesgos potenciales entre otros factores. Esto permitirá definir una estrategia de monitoreo hecha a medida (“*Taylor-made*”) del mismo que conllevará a una mejor utilización de los recursos de monitoreo. En la opinión del autor, para asegurar el cumplimiento de los pilares fundamentales de las GCP, el análisis de riesgo deberá incluir aspectos tales como la legislación de los países involucrados, la existencia de poblaciones vulnerables y cualquier aspecto que se considere potencialmente problemático desde el punto de vista ético. Si el análisis es correctamente realizado, el “*Risk-Based Monitoring*” permitirá una mejor utilización de los recursos, con costos más bajos y la misma (o superior) calidad.

De acuerdo a lo expuesto anteriormente, puede inferirse que la presencia de un adecuado código de ética en conjunción con un adecuado estilo ético por parte de los empleados de una CRO, así como la existencia de amplios y fluidos canales de comunicación con los patrocinadores, constituyen ventajas competitivas a la hora de llevar a cabo un ensayo clínico. Dichas ventajas fortalecerán la relación patrocinador-CRO favoreciendo nuevos negocios, pero también ayudarán a salvaguardar los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de prueba, sobre todo cuando los mismos pertenezcan a poblaciones vulnerables. Recordemos que, de acuerdo a las

GCP, estas poblaciones incluyen a pacientes con enfermedades terminales, desempleados, carenciados o en situación de emergencia habitacional, menores de edad o incapaces de brindar consentimiento. Es en estos casos, donde los factores anteriormente mencionados el rol de los monitores cobran una mayor importancia.

A modo de conclusión final, es importante tener en cuenta que nada de lo desarrollado anteriormente es factible de no mediar un adecuado liderazgo por parte de los responsables de la organización. Sin líderes comprometidos con los principios fundamentales de las GCP, apasionados por su trabajo, e identificados con la búsqueda de la excelencia cualquier código de ética corporativa, por bien escrito que esté, fallará en su misión principal. Considerando la importancia de la investigación clínica y la necesidad de toda la población mundial de nuevos y más eficaces tratamientos para las enfermedades, no es algo que tenga poca importancia.

BIBLIOGRAFÍA

Libros:

- Laporte, J. (2007) *Principios Básicos de Investigación Clínica*. Disponible en el sitio web: <http://www.icf.uab.es>.
- Gracia Guillén, D. (1998). *Ética y Vida: estudios de Bioética*. Bogotá: El Búho.
- Ortiz, J. & de Mulder, E (2001). *Ética para seguir creciendo*. Madrid: Pearson Educación.
- De Michele, R. (1998). *Los códigos de ética en las empresas*. Buenos Aires, Barcelona, México: Ediciones Granica.
- Franchi, R. (2009). *Organizaciones que viven y organizaciones que funcionan: transcendencia del liderazgo en la vida organizacional* (1^{ra} Ed.). Buenos Aires: Nobuko.
- Solomon, R (1993). *Ethics and Excellence: Cooperation and Integrity in Business*. New York: Oxford University Press.

Revistas:

- Ramírez, M. (2008, julio - diciembre). Ética de los negocios en un mundo global. *Frontera Norte*, 20(40), 199-210.
- Friedman, M. (1970, septiembre). The Social Responsibilities of Business is to Increase its Profits. *The New York Times, Sunday Magazine*.
- Lolas Stepke, F. (2000). Ética de la publicación médica: legalidad y legitimidad. *Acta Bioethica*, 6(2), 285.
- Oliva Linares, J., Bosch Salado, C., Carballo Martínez, R., Fernández-Britto Rodríguez J. (2001). El Consentimiento informado, una necesidad de la investigación clínica en seres humanos. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 20(2), 150-158.
- Olivero, R., Domínguez, A., Malpica, C. (2008). Principios bioéticos aplicados a la investigación epidemiológica. *Acta Bioethica*, 14(1),90-96.
- Sierra, X. (2011). Ética e investigación médica en humanos: perspectiva histórica. *Actas Dermosifiliográficas*, 102(6), 395-401.

- Silva Camarena, J.M. (2002) ¿Qué es eso de la ética profesional? *Contaduría y Administración*, 205, 5-11.

Páginas web:

- Información obtenida del sitio web <http://www.vacunas.org>, recuperado el 15/03/2015.
- Información obtenida del sitio web <http://www.imdb.com>, recuperado el 15/03/2015.
- Información obtenida del sitio web <http://cienciaes.com>, recuperado el 15/03/2015.
- Información obtenida del sitio web <http://thebody.com>. Recuperado el 18/03/2015.
- Información obtenida del sitio web <http://www.ushmm.org>. Recuperado el 18/04/2015.
- Información obtenida del sitio web <http://www.elholocausto.net>. Recuperado el 18/04/2015.
- Información obtenida del sitio web <http://www.appliedclinicaltrials.com>. Recuperado el 30/05/2015.
- Información obtenida del sitio web: http://www.drugs.com/clinical_trials. Recuperado el 30/05/2015.
- Información obtenida del sitio web: <http://www.outsourcing-pharma.com/Clinical-Development>. Recuperado el 30/05/2015.
- Información obtenida del sitio web: <http://www.forbes.com/sites/edsilverman>. Recuperado el 30/05/2015.
- Información obtenida del sitio web: http://www.jliedu.com/research_industry. Recuperado el 30/05/2015.
- Información obtenida del sitio web: <http://www.unit731.org>. Recuperado el 01/06/2015.

Otros:

- Aragón Palmero, F. *Dilemas éticos de la investigación clínica*. Artículo publicado en el sitio web de Infomed, Red de Salud de Cuba (<http://www.sld.cu>), recuperado el 18/03/2015.

- Outmuro, D., Trujillo, J., Kohn Loncarica, A. *Las desventuras éticas de la investigación clínica*. Artículo publicado en el sitio web de la Asociación Argentina de Bioética (<http://www.aabioetica.org>), recuperado el 15/03/2015.
- Dimachkie Masri, M., Ramirez, B., Popescu, C., Reggie, E. *Contract Research Organizations: An Industry Analysis*. Artículo publicado en el sitio web de GuideStar (<http://www.guidestarclinical.com>), recuperado el 30/05/2015.
- Tsuchiya, T. *The Imperial Japanese Medical Atrocities and Its Enduring Legacy in Japanese Research Ethics*. Presentado en el 8th World Congress of Bioethics, Beijing, August 8, 2006 y publicado en el sitio web <http://www.lit.osaka-cu.ac.jp>. Recuperado el 01/06/2015
- Ladd J. (1990). The quest for a Code of Professional Ethics: An Intellectual and Moral Confusion. Artículo publicado en *Combating Corruption and Encouraging Ethics, a Sourcebook for Public Officials*. Washington: The American Society for Public Administration.
- International Conference of Harmonization (ICH) Topic E6: Guideline for Good Clinical Practices.
- Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica: Resolución 1480/11
- Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica: Resolución 6677/10
- Código Federal de Regulaciones (Code of Federal Regulations - CFR) Título 21, Parte 11 (21CFR Part 11)
- Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos
- The Nuremberg Code (1947). Publicado el 07/12/1996 en el *British Medical Journal* 313 (7070), 1448.
- The Belmont Report (1979). Publicado en el sitio web del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos de Norteamérica (U.S. Department of Health & Human Services) (<http://www.hhs.gov>), recuperado el 18/03/2015.
- C. Kennedy. Vice-President Ethics and Compliance, Quintiles Inc. (comunicación personal, 20 de Julio, 2015).

ANEXOS

ANEXO 1: CÓDIGO DE NUREMBERG (EXTRACTO)

ANEXO 2: DECLARACION DE HELSINSKI

ANEXO 3: REPORTE BELMONT (EXTRACTO)

ANEXO 3: GUIA DE BUENAS PRACTICAS CLINICAS (EXTRACTO)

ANEXO 1: CÓDIGO DE NUREMBERG

The great weight of the evidence before us to effect that certain types of medical experiments on human beings, when kept within reasonably well-defined bounds, conform to the ethics of the medical profession generally. The protagonists of the practice of human experimentation justify their views on the basis that such experiments yield results for the good of society that are unprocurable by other methods or means of study. All agree, however, that certain basic principles must be observed in order to satisfy moral, ethical and legal concepts:

1. The voluntary consent of the human subject is absolutely essential. This means that the person involved should have legal capacity to give consent; should be so situated as to be able to exercise free power of choice, without the intervention of any element of force, fraud, deceit, duress, overreaching, or other ulterior form of constraint or coercion; and should have sufficient knowledge and comprehension of the elements of the subject matter involved as to enable him to make an understanding and enlightened decision. This latter element requires that before the acceptance of an affirmative decision by the experimental subject there should be made known to him the nature, duration, and purpose of the experiment; the method and means by which it is to be conducted; all inconveniences and hazards reasonably to be expected; and the effects upon his health or person which may possibly come from his participation in the experiment. The duty and responsibility for ascertaining the quality of the consent rests upon each individual who initiates, directs, or engages in the experiment. It is a personal duty and responsibility which may not be delegated to another with impunity.
2. The experiment should be such as to yield fruitful results for the good of society, unprocurable by other methods or means of study, and not random and unnecessary in nature.
3. The experiment should be so designed and based on the results of animal experimentation and a knowledge of the natural history of the disease or other problem under study that the anticipated results justify the performance of the experiment.
4. The experiment should be so conducted as to avoid all unnecessary physical and mental suffering and injury.
5. No experiment should be conducted where there is an a priori reason to believe that death or disabling injury will occur; except, perhaps, in those experiments where the experimental physicians also serve as subjects.
6. The degree of risk to be taken should never exceed that determined by the humanitarian importance of the problem to be solved by the experiment.
7. Proper preparations should be made and adequate facilities provided to protect the experimental subject against even remote possibilities of injury, disability or death.
8. The experiment should be conducted only by scientifically qualified persons. The highest degree of skill and care should be required through all stages of the experiment of those who conduct or engage in the experiment.
9. During the course of the experiment the human subject should be at liberty to bring the experiment to an end if he has reached the physical or mental state where continuation of the experiment seems to him to be impossible.
10. During the course of the experiment the scientist in charge must be prepared to terminate the experiment at any stage, if he has probable cause to believe, in the exercise of the good faith, superior skill and careful judgment required of him, that a continuation of the experiment is likely to result in injury, disability, or death to the experimental subject.

ANEXO 2: DECLARACIÓN DE HELSINKI



Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos

Adoptada por la
18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964
y enmendada por la
29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975
35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983
41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre 1989
48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996
52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000
Nota de Clarificación, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002
Nota de Clarificación, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004
59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008
64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013

Introducción

1. La Asociación Médica Mundial (AMM) ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables.

La Declaración debe ser considerada como un todo y un párrafo debe ser aplicado con consideración de todos los otros párrafos pertinentes.

2. Conforme al mandato de la AMM, la Declaración está destinada principalmente a los médicos. La AMM insta a otros involucrados en la investigación médica en seres humanos a adoptar estos principios.

Principios generales

1/8

3. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula "velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente", y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: "El médico debe considerar lo mejor para el paciente cuando preste atención médica".

4. El deber del médico es promover y velar por la salud, bienestar y derechos de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.

5. El progreso de la medicina se basa en la investigación que, en último término, debe incluir estudios en seres humanos.

6. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones probadas deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad.

7. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover y asegurar el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales.

8. Aunque el objetivo principal de la investigación médica es generar nuevos conocimientos, este objetivo nunca debe tener primacía sobre los derechos y los intereses de la persona que participa en la investigación.

9. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación. La responsabilidad de la protección de las personas que toman parte en la investigación debe recaer siempre en un médico u otro profesional de la salud y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

10. Los médicos deben considerar las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que las normas y estándares internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico nacional o internacional disminuya o elimine cualquiera medida de protección para las personas que participan en la investigación establecida en esta

2/8

Declaración.

11. La investigación médica debe realizarse de manera que reduzca al mínimo el posible daño al medio ambiente.
12. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas con la educación, formación y calificaciones científicas y éticas apropiadas. La investigación en pacientes o voluntarios sanos necesita la supervisión de un médico u otro profesional de la salud competente y calificado apropiadamente.
13. Los grupos que están subrepresentados en la investigación médica deben tener un acceso apropiado a la participación en la investigación.
14. El médico que combina la investigación médica con la atención médica debe involucrar a sus pacientes en la investigación sólo en la medida en que esto acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico y si el médico tiene buenas razones para creer que la participación en el estudio no afectará de manera adversa la salud de los pacientes que toman parte en la investigación.
15. Se debe asegurar compensación y tratamiento apropiados para las personas que son dañadas durante su participación en la investigación.

Riesgos, Costos y Beneficios

16. En la práctica de la medicina y de la investigación médica, la mayoría de las intervenciones implican algunos riesgos y costos.

La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo y los costos para la persona que participa en la investigación.
17. Toda investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos y los costos para las personas y los grupos que participan en la investigación, en comparación con los beneficios previsibles para ellos y para otras personas o grupos afectados por la enfermedad que se investiga.

Se deben implementar medidas para reducir al mínimo los riesgos. Los riesgos deben ser monitoreados, evaluados y documentados continuamente por el investigador.
18. Los médicos no deben involucrarse en estudios de investigación en seres

3/8

humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria.

Cuando los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados definitivos, los médicos deben evaluar si continúan, modifican o suspenden inmediatamente el estudio.

Grupos y personas vulnerables

19. Algunos grupos y personas sometidas a la investigación son particularmente vulnerables y pueden tener más posibilidades de sufrir abusos o daño adicional.

Todos los grupos y personas vulnerables deben recibir protección específica.
20. La investigación médica en un grupo vulnerable sólo se justifica si la investigación responde a las necesidades o prioridades de salud de este grupo y la investigación no puede realizarse en un grupo no vulnerable. Además, este grupo podrá beneficiarse de los conocimientos, prácticas o intervenciones derivadas de la investigación.

Requisitos científicos y protocolos de investigación

21. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.
22. El proyecto y el método de todo estudio en seres humanos deben describirse claramente y ser justificados en un protocolo de investigación.

El protocolo debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso y debe indicar cómo se han considerado los principios enunciados en esta Declaración. El protocolo debe incluir información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio y la información sobre las estipulaciones para tratar o compensar a las personas que han sufrido daños como consecuencia de su participación en la investigación.

En los ensayos clínicos, el protocolo también debe describir los arreglos

4/8

apropiados para las estipulaciones después del ensayo.

Comités de ética de investigación

23. El protocolo de la investigación debe enviarse, para consideración, comentario, consejo y aprobación al comité de ética de investigación pertinente antes de comenzar el estudio. Este comité debe ser transparente en su funcionamiento, debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida y debe estar debidamente calificado. El comité debe considerar las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación, como también las normas internacionales vigentes, pero no se debe permitir que éstas disminuyan o eliminen ninguna de las protecciones para las personas que participan en la investigación establecidas en esta Declaración.

El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. No se debe hacer ninguna enmienda en el protocolo sin la consideración y aprobación del comité. Después que termine el estudio, los investigadores deben presentar un informe final al comité con un resumen de los resultados y conclusiones del estudio.

Privacidad y confidencialidad

24. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal.

Consentimiento informado

25. La participación de personas capaces de dar su consentimiento informado en la investigación médica debe ser voluntaria. Aunque puede ser apropiado consultar a familiares o líderes de la comunidad, ninguna persona capaz de dar su consentimiento informado debe ser incluida en un estudio, a menos que ella acepte libremente.

26. En la investigación médica en seres humanos capaces de dar su consentimiento informado, cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsible e incomodidades derivadas del experimento, estipulaciones post estudio y todo otro aspecto pertinente de la investigación. La persona potencial debe ser

5/8

informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Se debe prestar especial atención a las necesidades específicas de información de cada individuo potencial, como también a los métodos utilizados para entregar la información.

Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico u otra persona calificada apropiadamente debe pedir entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede otorgar por escrito, el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestado formalmente.

Todas las personas que participan en la investigación médica deben tener la opción de ser informadas sobre los resultados generales del estudio.

27. Al pedir el consentimiento informado para la participación en la investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el individuo potencial está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En una situación así, el consentimiento informado debe ser pedido por una persona calificada adecuadamente y que nada tenga que ver con aquella relación.

28. Cuando el individuo potencial sea incapaz de dar su consentimiento informado, el médico debe pedir el consentimiento informado del representante legal. Estas personas no deben ser incluidas en la investigación que no tenga posibilidades de beneficio para ellas, a menos que ésta tenga como objetivo promover la salud del grupo representado por el individuo potencial y esta investigación no puede realizarse en personas capaces de dar su consentimiento informado y la investigación implica sólo un riesgo y costo mínimos.

29. Si un individuo potencial que participa en la investigación considerado incapaz de dar su consentimiento informado es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el médico debe pedirlo, además del consentimiento del representante legal. El desacuerdo del individuo potencial debe ser respetado.

30. La investigación en individuos que no son capaces física o mentalmente de otorgar consentimiento, por ejemplo los pacientes inconscientes, se puede realizar sólo si la condición física/mental que impide otorgar el consentimiento informado es una característica necesaria del grupo investigado. En estas circunstancias, el médico debe pedir el consentimiento informado al representante legal. Si dicho representante no está disponible y si no se puede retrasar la investigación, el estudio puede llevarse a cabo sin consentimiento informado, siempre que las razones específicas para incluir

6/8

a individuos con una enfermedad que no les permite otorgar consentimiento informado hayan sido estipuladas en el protocolo de la investigación y el estudio haya sido aprobado por un comité de ética de investigación. El consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.

31. El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación o su decisión de retirarse nunca debe afectar de manera adversa la relación médico-paciente.

32. Para la investigación médica en que se utilice material o datos humanos identificables, como la investigación sobre material o datos contenidos en biobancos o depósitos similares, el médico debe pedir el consentimiento informado para la recolección, almacenamiento y reutilización. Podrá haber situaciones excepcionales en las que será imposible o impracticable obtener el consentimiento para dicha investigación. En esta situación, la investigación sólo puede ser realizada después de ser considerada y aprobada por un comité de ética de investigación.

Uso del placebo

33. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de toda intervención nueva deben ser evaluados mediante su comparación con las mejores intervenciones probadas, excepto en las siguientes circunstancias:

 Cuando no existe una intervención probada, el uso de un placebo, o ninguna intervención, es aceptable; o

 cuando por razones metodológicas científicamente sólidas y convincentes, sea necesario para determinar la eficacia y la seguridad de una intervención el uso de cualquier intervención menos eficaz que la mejor probada, el uso de un placebo o ninguna intervención.

 Los pacientes que reciben cualquier intervención menos eficaz que la mejor probada, el placebo o ninguna intervención, no correrán riesgos adicionales de daño grave o irreversible como consecuencia de no recibir la mejor intervención probada.

 Se debe tener muchísimo cuidado para evitar abusar de esta opción.

Estipulaciones post ensayo

7/8

34. Antes del ensayo clínico, los auspiciadores, investigadores y los gobiernos de los países anfitriones deben prever el acceso post ensayo a todos los participantes que todavía necesitan una intervención que ha sido identificada como beneficiosa en el ensayo. Esta información también se debe proporcionar a los participantes durante el proceso del consentimiento informado.

Inscripción y publicación de la investigación y difusión de resultados

35. Todo estudio de investigación con seres humanos debe ser inscrito en una base de datos disponible al público antes de aceptar a la primera persona.

36. Los investigadores, autores, auspiciadores, directores y editores todos tienen obligaciones éticas con respecto a la publicación y difusión de los resultados de su investigación. Los investigadores tienen el deber de tener a la disposición del público los resultados de su investigación en seres humanos y son responsables de la integridad y exactitud de sus informes. Todas las partes deben aceptar las normas éticas de entrega de información. Se deben publicar tanto los resultados negativos e inconclusos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y conflictos de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

Intervenciones no probadas en la práctica clínica

37. Cuando en la atención de un enfermo las intervenciones probadas no existen u otras intervenciones conocidas han resultado ineficaces, el médico, después de pedir consejo de experto, con el consentimiento informado del paciente o de un representante legal autorizado, puede permitirse usar intervenciones no comprobadas, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Tales intervenciones deben ser investigadas posteriormente a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, puesta a disposición del público.

ANEXO 3: REPORTE BELMONT (EXTRACTO)

HHS.gov

U.S. Department of Health & Human Services

The Belmont Report

Office of the Secretary

Ethical Principles and Guidelines for the Protection of
Human Subjects of Research

The National Commission for the Protection of Human
Subjects of Biomedical and Behavioral Research

April 18, 1979

Table of Contents

Ethical Principles and Guidelines for Research Involving Human Subjects

- A. Boundaries Between Practice and Research
- B. Basic Ethical Principles
 - 1. Respect for Persons
 - 2. Beneficence
 - 3. Justice
- C. Applications
 - 1. Informed Consent
 - 2. Assessment of Risk and Benefits
 - 3. Selection of Subjects

Ethical Principles & Guidelines for Research Involving Human Subjects

Scientific research has produced substantial social benefits. It has also posed some troubling ethical questions. Public attention was drawn to these questions by reported abuses of human subjects in biomedical experiments, especially during the Second World War. During the Nuremberg War Crime Trials, the Nuremberg code was drafted as a set of standards for judging physicians and scientists who had conducted biomedical experiments on concentration camp prisoners. This code became the prototype of many later codes (1) intended to assure that research involving human subjects would be carried out in an ethical manner.

The codes consist of rules, some general, others specific that guide the investigators or the reviewers of research in their work. Such rules often are inadequate to cover complex situations; at times they come into conflict, and they are frequently difficult to interpret or apply. Broader ethical principles will provide a basis on which specific rules may be formulated, criticized and interpreted.

Three principles, or general prescriptive judgments, that are relevant to research involving human subjects are identified in this statement. Other principles may also be relevant. These three are comprehensive, however, and are stated at a level of generalization that should assist scientists, subjects, reviewers and interested citizens to understand the ethical issues inherent in research involving human subjects. These principles cannot always be applied so as to resolve beyond dispute particular ethical problems. The objective is to provide an analytical framework that will guide the resolution of ethical problems arising from research involving human subjects.

This statement consists of a distinction between research and practice, a discussion of the three basic ethical principles, and remarks about the application of these principles.

A. BOUNDARIES BETWEEN PRACTICE AND RESEARCH

It is important to distinguish between biomedical and behavioral research, on the one hand, and the practice of accepted therapy on the other, in order to know what activities ought to undergo review for the protection of human subjects of research. The distinction between research and practice is blurred partly because both often occur together (as in research designed to evaluate a therapy) and partly because notable departures from standard practice are often called "experimental" when the terms "experimental" and "research" are not carefully defined.

For the most part, the term "practice" refers to interventions that are designed solely to enhance the well-being of an individual patient or client and that have a reasonable expectation of success. The purpose of medical or behavioral practice is to provide diagnosis, preventive treatment or therapy to particular individuals.⁽²⁾ By contrast, the term "research" designates an activity designed to test an hypothesis, permit conclusions to be drawn, and thereby to develop or contribute to generalizable knowledge (expressed, for example, in theories, principles, and statements of relationships). Research is usually described in a formal protocol that sets forth an objective and a set of procedures designed to reach that objective.

When a clinician departs in a significant way from standard or accepted practice, the innovation does not, in and of itself, constitute research. The fact that a procedure is "experimental," in the sense of new, untested or different, does not automatically place it in the category of research. Radically new procedures of this description should, however, be made the object of formal research at an early stage in order to determine whether they are safe and effective. Thus, it is the responsibility of medical practice committees, for example, to insist that a major innovation be incorporated into a formal research project.⁽³⁾

Research and practice may be carried on together when research is designed to evaluate the safety and efficacy of a therapy. This need not cause any confusion regarding whether or not the activity requires review; the general rule is that if there is any element of research in an activity, that activity should undergo review for the protection of human subjects.

B. BASIC ETHICAL PRINCIPLES

The expression "basic ethical principles" refers to those general judgments that serve as a basic justification for the many particular ethical prescriptions and evaluations of human actions. Three basic principles, among those generally accepted in our cultural tradition, are particularly relevant to the ethics of research involving human subjects: the principles of respect of persons, beneficence and justice.

1. Respect for Persons. -- Respect for persons incorporates at least two ethical convictions: first, that individuals should be treated as autonomous agents, and second, that persons with diminished autonomy are entitled to protection. The principle of respect for persons thus divides into two separate moral requirements: the requirement to acknowledge autonomy and the requirement to protect those with diminished autonomy.

An autonomous person is an individual capable of deliberation about personal goals and of acting under the direction of such deliberation. To respect autonomy is to give weight to autonomous persons' considered opinions and choices while refraining from obstructing their actions unless they are clearly detrimental to others. To show lack of respect for an autonomous agent is to repudiate that person's considered judgments, to deny an individual the freedom to act on those considered judgments, or to withhold information necessary to make a considered judgment, when there are no compelling reasons to do so.

However, not every human being is capable of self-determination. The capacity for self-determination matures during an individual's life, and some individuals lose this capacity wholly or in part because of illness, mental disability, or circumstances that severely restrict liberty. Respect for the immature and the incapacitated may require protecting them as they mature or while they are incapacitated.

Some persons are in need of extensive protection, even to the point of excluding them from activities which may harm them; other persons require little protection beyond making sure they undertake activities freely and with awareness of possible adverse consequence. The extent of protection afforded should depend upon the risk of harm and the likelihood of benefit. The judgment that any individual lacks autonomy should be periodically reevaluated and will vary in different situations.

In most cases of research involving human subjects, respect for persons demands that subjects enter into the research voluntarily and with adequate information. In some situations, however, application of the principle is not obvious. The involvement of prisoners as subjects of research provides an instructive example. On the one hand, it would seem that the principle of respect for persons requires that prisoners not be deprived of the opportunity to volunteer for research. On the other hand, under prison conditions they may be subtly coerced or unduly influenced to engage in research activities for which they would not otherwise volunteer. Respect for persons would then dictate that prisoners be protected. Whether to allow prisoners to "volunteer" or to "protect" them presents a dilemma. Respecting persons, in most hard cases, is often a matter of balancing competing claims urged by the principle of respect itself.

2. Beneficence. -- Persons are treated in an ethical manner not only by respecting their decisions and protecting them from harm, but also by making efforts to secure their well-being. Such treatment falls under the principle of beneficence. The term "beneficence" is often understood to cover acts of kindness or charity that go beyond strict obligation. In this document, beneficence is understood in a stronger sense, as an obligation. Two general rules have been formulated as complementary

expressions of beneficent actions in this sense: **(1)** do not harm and **(2)** maximize possible benefits and minimize possible harms.

The Hippocratic maxim "do no harm" has long been a fundamental principle of medical ethics. Claude Bernard extended it to the realm of research, saying that one should not injure one person regardless of the benefits that might come to others. However, even avoiding harm requires learning what is harmful; and, in the process of obtaining this information, persons may be exposed to risk of harm. Further, the Hippocratic Oath requires physicians to benefit their patients "according to their best judgment." Learning what will in fact benefit may require exposing persons to risk. The problem posed by these imperatives is to decide when it is justifiable to seek certain benefits despite the risks involved, and when the benefits should be foregone because of the risks.

The obligations of beneficence affect both individual investigators and society at large, because they extend both to particular research projects and to the entire enterprise of research. In the case of particular projects, investigators and members of their institutions are obliged to give forethought to the maximization of benefits and the reduction of risk that might occur from the research investigation. In the case of scientific research in general, members of the larger society are obliged to recognize the longer term benefits and risks that may result from the improvement of knowledge and from the development of novel medical, psychotherapeutic, and social procedures.

The principle of beneficence often occupies a well-defined justifying role in many areas of research involving human subjects. An example is found in research involving children. Effective ways of treating childhood diseases and fostering healthy development are benefits that serve to justify research involving children -- even when individual research subjects are not direct beneficiaries. Research also makes it possible to avoid the harm that may result from the application of previously accepted routine practices that on closer investigation turn out to be dangerous. But the role of the principle of beneficence is not always so unambiguous. A difficult ethical problem remains, for example, about research that presents more than minimal risk without immediate prospect of direct benefit to the children involved. Some have argued that such research is inadmissible, while others have pointed out that this limit would rule out much research promising great benefit to children in the future. Here again, as with all hard cases, the different claims covered by the principle of beneficence may come into conflict and force difficult choices.

3. Justice. -- Who ought to receive the benefits of research and bear its burdens? This is a question of justice, in the sense of "fairness in distribution" or "what is deserved." An injustice occurs when some benefit to which a person is entitled is denied without good reason or when some burden is imposed unduly. Another way of conceiving the principle of justice is that equals ought to be treated equally. However, this statement requires explication. Who is equal and who is unequal? What considerations justify departure from equal distribution? Almost all commentators allow that distinctions based on experience, age, deprivation, competence, merit and position do sometimes constitute criteria justifying differential treatment for certain purposes. It is necessary, then, to explain in what respects people should be treated equally. There are several widely accepted formulations of just ways to distribute burdens and benefits. Each formulation mentions some relevant property on the basis of which burdens and benefits should be distributed. These formulations are **(1)** to each person an equal share, **(2)** to each person according to individual need, **(3)** to each person according to individual effort, **(4)** to each person according to societal contribution, and **(5)** to each person according to merit.

Questions of justice have long been associated with social practices such as punishment, taxation and political representation. Until recently these questions have not generally been associated with scientific research. However, they are foreshadowed even in the earliest reflections on the ethics of research involving human subjects. For example, during the 19th and early 20th centuries the burdens of serving as research subjects fell largely upon poor ward patients, while the benefits of improved medical care flowed primarily to private patients. Subsequently, the exploitation of unwilling prisoners as research subjects in Nazi concentration camps was condemned as a particularly flagrant injustice. In this country, in the 1940's, the Tuskegee syphilis study used disadvantaged, rural black men to study the untreated course of a disease that is by no means confined to that population. These subjects were deprived of demonstrably effective treatment in order not to interrupt the project, long after such treatment became generally available.

Against this historical background, it can be seen how conceptions of justice are relevant to research involving human subjects. For example, the selection of research subjects needs to be scrutinized in order to determine whether some classes (e.g., welfare patients, particular racial and ethnic minorities, or persons confined to institutions) are being systematically selected simply because of their easy availability, their compromised position, or their manipulability, rather than for reasons directly related to the problem being studied. Finally, whenever research supported by public funds leads to the development of therapeutic devices and procedures, justice demands both that these not provide advantages only to those who can afford them and that such research should not unduly involve persons from groups unlikely to be among the beneficiaries of subsequent applications of the research.

C - APPLICATIONS

Applications of the general principles to the conduct of research leads to consideration of the following requirements: informed consent, risk/benefit assessment, and the selection of subjects of research.

1. Informed Consent. -- Respect for persons requires that subjects, to the degree that they are capable, be given the opportunity to choose what shall or shall not happen to them. This opportunity is provided when adequate standards for informed consent are satisfied.

While the importance of informed consent is unquestioned, controversy prevails over the nature and possibility of an informed consent. Nonetheless, there is widespread agreement that the consent process can be analyzed as containing three elements: information, comprehension and voluntariness.

Information. Most codes of research establish specific items for disclosure intended to assure that subjects are given sufficient information. These items generally include: the research procedure, their purposes, risks and anticipated benefits, alternative procedures (where therapy is involved), and a statement offering the subject the opportunity to ask questions and to withdraw at any time from the research. Additional items have been proposed, including how subjects are selected, the person responsible for the research, etc.

However, a simple listing of items does not answer the question of what the standard should be for judging how much and what sort of information should be provided. One standard frequently invoked in medical practice, namely the information commonly provided by practitioners in the field or in the locale, is inadequate since research takes place precisely when a common understanding does not exist. Another standard, currently popular in malpractice law, requires the practitioner to reveal the information that reasonable persons would wish to know in order to make a decision regarding their

care. This, too, seems insufficient since the research subject, being in essence a volunteer, may wish to know considerably more about risks gratuitously undertaken than do patients who deliver themselves into the hand of a clinician for needed care. It may be that a standard of "the reasonable volunteer" should be proposed: the extent and nature of information should be such that persons, knowing that the procedure is neither necessary for their care nor perhaps fully understood, can decide whether they wish to participate in the furthering of knowledge. Even when some direct benefit to them is anticipated, the subjects should understand clearly the range of risk and the voluntary nature of participation.

A special problem of consent arises where informing subjects of some pertinent aspect of the research is likely to impair the validity of the research. In many cases, it is sufficient to indicate to subjects that they are being invited to participate in research of which some features will not be revealed until the research is concluded. In all cases of research involving incomplete disclosure, such research is justified only if it is clear that (1) incomplete disclosure is truly necessary to accomplish the goals of the research, (2) there are no undisclosed risks to subjects that are more than minimal, and (3) there is an adequate plan for debriefing subjects, when appropriate, and for dissemination of research results to them. Information about risks should never be withheld for the purpose of eliciting the cooperation of subjects, and truthful answers should always be given to direct questions about the research. Care should be taken to distinguish cases in which disclosure would destroy or invalidate the research from cases in which disclosure would simply inconvenience the investigator.

Comprehension. The manner and context in which information is conveyed is as important as the information itself. For example, presenting information in a disorganized and rapid fashion, allowing too little time for consideration or curtailing opportunities for questioning, all may adversely affect a subject's ability to make an informed choice.

Because the subject's ability to understand is a function of intelligence, rationality, maturity and language, it is necessary to adapt the presentation of the information to the subject's capacities. Investigators are responsible for ascertaining that the subject has comprehended the information. While there is always an obligation to ascertain that the information about risk to subjects is complete and adequately comprehended, when the risks are more serious, that obligation increases. On occasion, it may be suitable to give some oral or written tests of comprehension.

Special provision may need to be made when comprehension is severely limited -- for example, by conditions of immaturity or mental disability. Each class of subjects that one might consider as incompetent (e.g., infants and young children, mentally disable patients, the terminally ill and the comatose) should be considered on its own terms. Even for these persons, however, respect requires giving them the opportunity to choose to the extent they are able, whether or not to participate in research. The objections of these subjects to involvement should be honored, unless the research entails providing them a therapy unavailable elsewhere. Respect for persons also requires seeking the permission of other parties in order to protect the subjects from harm. Such persons are thus respected both by acknowledging their own wishes and by the use of third parties to protect them from harm.

The third parties chosen should be those who are most likely to understand the incompetent subject's situation and to act in that person's best interest. The person authorized to act on behalf of the subject should be given an opportunity to observe the research as it proceeds in order to be able to withdraw the subject from the research, if such action appears in the subject's best interest.

Voluntariness. An agreement to participate in research constitutes a valid consent only if voluntarily given. This element of informed consent requires conditions free of coercion and undue influence. Coercion occurs when an overt threat of harm is intentionally presented by one person to another in order to obtain compliance. Undue influence, by contrast, occurs through an offer of an excessive, unwarranted, inappropriate or improper reward or other overture in order to obtain compliance. Also, inducements that would ordinarily be acceptable may become undue influences if the subject is especially vulnerable.

Unjustifiable pressures usually occur when persons in positions of authority or commanding influence - especially where possible sanctions are involved -- urge a course of action for a subject. A continuum of such influencing factors exists, however, and it is impossible to state precisely where justifiable persuasion ends and undue influence begins. But undue influence would include actions such as manipulating a person's choice through the controlling influence of a close relative and threatening to withdraw health services to which an individual would otherwise be entitled.

2. Assessment of Risks and Benefits. -- The assessment of risks and benefits requires a careful arrayal of relevant data, including, in some cases, alternative ways of obtaining the benefits sought in the research. Thus, the assessment presents both an opportunity and a responsibility to gather systematic and comprehensive information about proposed research. For the investigator, it is a means to examine whether the proposed research is properly designed. For a review committee, it is a method for determining whether the risks that will be presented to subjects are justified. For prospective subjects, the assessment will assist the determination whether or not to participate.

The Nature and Scope of Risks and Benefits. The requirement that research be justified on the basis of a favorable risk/benefit assessment bears a close relation to the principle of beneficence, just as the moral requirement that informed consent be obtained is derived primarily from the principle of respect for persons. The term "risk" refers to a possibility that harm may occur. However, when expressions such as "small risk" or "high risk" are used, they usually refer (often ambiguously) both to the chance (probability) of experiencing a harm and the severity (magnitude) of the envisioned harm.

The term "benefit" is used in the research context to refer to something of positive value related to health or welfare. Unlike, "risk," "benefit" is not a term that expresses probabilities. Risk is properly contrasted to probability of benefits, and benefits are properly contrasted with harms rather than risks of harm. Accordingly, so-called risk/benefit assessments are concerned with the probabilities and magnitudes of possible harm and anticipated benefits. Many kinds of possible harms and benefits need to be taken into account. There are, for example, risks of psychological harm, physical harm, legal harm, social harm and economic harm and the corresponding benefits. While the most likely types of harms to research subjects are those of psychological or physical pain or injury, other possible kinds should not be overlooked.

Risks and benefits of research may affect the individual subjects, the families of the individual subjects, and society at large (or special groups of subjects in society). Previous codes and Federal regulations have required that risks to subjects be outweighed by the sum of both the anticipated benefit to the subject, if any, and the anticipated benefit to society in the form of knowledge to be gained from the research. In balancing these different elements, the risks and benefits affecting the immediate research subject will normally carry special weight. On the other hand, interests other than those of the subject may on some occasions be sufficient by themselves to justify the risks involved in the research, so long

as the subjects' rights have been protected. Beneficence thus requires that we protect against risk of harm to subjects and also that we be concerned about the loss of the substantial benefits that might be gained from research.

The Systematic Assessment of Risks and Benefits. It is commonly said that benefits and risks must be "balanced" and shown to be "in a favorable ratio." The metaphorical character of these terms draws attention to the difficulty of making precise judgments. Only on rare occasions will quantitative techniques be available for the scrutiny of research protocols. However, the idea of systematic, non-arbitrary analysis of risks and benefits should be emulated insofar as possible. This ideal requires those making decisions about the justifiability of research to be thorough in the accumulation and assessment of information about all aspects of the research, and to consider alternatives systematically. This procedure renders the assessment of research more rigorous and precise, while making communication between review board members and investigators less subject to misinterpretation, misinformation and conflicting judgments. Thus, there should first be a determination of the validity of the presuppositions of the research; then the nature, probability and magnitude of risk should be distinguished with as much clarity as possible. The method of ascertaining risks should be explicit, especially where there is no alternative to the use of such vague categories as small or slight risk. It should also be determined whether an investigator's estimates of the probability of harm or benefits are reasonable, as judged by known facts or other available studies.

Finally, assessment of the justifiability of research should reflect at least the following considerations: **(i)** Brutal or inhumane treatment of human subjects is never morally justified. **(ii)** Risks should be reduced to those necessary to achieve the research objective. It should be determined whether it is in fact necessary to use human subjects at all. Risk can perhaps never be entirely eliminated, but it can often be reduced by careful attention to alternative procedures. **(iii)** When research involves significant risk of serious impairment, review committees should be extraordinarily insistent on the justification of the risk (looking usually to the likelihood of benefit to the subject -- or, in some rare cases, to the manifest voluntariness of the participation). **(iv)** When vulnerable populations are involved in research, the appropriateness of involving them should itself be demonstrated. A number of variables go into such judgments, including the nature and degree of risk, the condition of the particular population involved, and the nature and level of the anticipated benefits. **(v)** Relevant risks and benefits must be thoroughly arrayed in documents and procedures used in the informed consent process.

3. Selection of Subjects. -- Just as the principle of respect for persons finds expression in the requirements for consent, and the principle of beneficence in risk/benefit assessment, the principle of justice gives rise to moral requirements that there be fair procedures and outcomes in the selection of research subjects.

Justice is relevant to the selection of subjects of research at two levels: the social and the individual. Individual justice in the selection of subjects would require that researchers exhibit fairness: thus, they should not offer potentially beneficial research only to some patients who are in their favor or select only "undesirable" persons for risky research. Social justice requires that distinction be drawn between classes of subjects that ought, and ought not, to participate in any particular kind of research, based on the ability of members of that class to bear burdens and on the appropriateness of placing further burdens on already burdened persons. Thus, it can be considered a matter of social justice that there is an order of preference in the selection of classes of subjects (e.g., adults before children) and that some classes of potential subjects (e.g., the institutionalized mentally infirm or prisoners) may be involved as research subjects, if at all, only on certain conditions.

Injustice may appear in the selection of subjects, even if individual subjects are selected fairly by investigators and treated fairly in the course of research. Thus injustice arises from social, racial, sexual and cultural biases institutionalized in society. Thus, even if individual researchers are treating their research subjects fairly, and even if IRBs are taking care to assure that subjects are selected fairly within a particular institution, unjust social patterns may nevertheless appear in the overall distribution of the burdens and benefits of research. Although individual institutions or investigators may not be able to resolve a problem that is pervasive in their social setting, they can consider distributive justice in selecting research subjects.

Some populations, especially institutionalized ones, are already burdened in many ways by their infirmities and environments. When research is proposed that involves risks and does not include a therapeutic component, other less burdened classes of persons should be called upon first to accept these risks of research, except where the research is directly related to the specific conditions of the class involved. Also, even though public funds for research may often flow in the same directions as public funds for health care, it seems unfair that populations dependent on public health care constitute a pool of preferred research subjects if more advantaged populations are likely to be the recipients of the benefits.

One special instance of injustice results from the involvement of vulnerable subjects. Certain groups, such as racial minorities, the economically disadvantaged, the very sick, and the institutionalized may continually be sought as research subjects, owing to their ready availability in settings where research is conducted. Given their dependent status and their frequently compromised capacity for free consent, they should be protected against the danger of being involved in research solely for administrative convenience, or because they are easy to manipulate as a result of their illness or socioeconomic condition.

(1) Since 1945, various codes for the proper and responsible conduct of human experimentation in medical research have been adopted by different organizations. The best known of these codes are the Nuremberg Code of 1947, the Helsinki Declaration of 1964 (revised in 1975), and the 1971 Guidelines (codified into Federal Regulations in 1974) issued by the U.S. Department of Health, Education, and Welfare. Codes for the conduct of social and behavioral research have also been adopted, the best known being that of the American Psychological Association, published in 1973.

(2) Although practice usually involves interventions designed solely to enhance the well-being of a particular individual, interventions are sometimes applied to one individual for the enhancement of the well-being of another (e.g., blood donation, skin grafts, organ transplants) or an intervention may have the dual purpose of enhancing the well-being of a particular individual, and, at the same time, providing some benefit to others (e.g., vaccination, which protects both the person who is vaccinated and society generally). The fact that some forms of practice have elements other than immediate benefit to the individual receiving an intervention, however, should not confuse the general distinction between research and practice. Even when a procedure applied in practice may benefit some other person, it remains an intervention designed to enhance the well-being of a particular individual or groups of individuals; thus, it is practice and need not be reviewed as research.

(3) Because the problems related to social experimentation may differ substantially from those of biomedical and behavioral research, the Commission specifically declines to make any policy determination regarding such research at this time. Rather, the Commission believes that the problem ought to be addressed by one of its successor bodies.

ANEXO 4: GUIA DE BUENAS PRACTICAS CLINICAS (EXTRACTO)



European Medicines Agency

July 2002 CPMP/ICH/135/95

ICH Topic E 6 (R1) Guideline for Good Clinical Practice
--

NOTE FOR GUIDANCE ON GOOD CLINICAL PRACTICE (CPMP/ICH/135/95)

TRANSMISSION TO CPMP	July 1996
FINAL APPROVAL BY CPMP	July 1996
DATE FOR COMING INTO OPERATION	January 1997
POST STEP ERRATA (linguistic minor corrections)	July 2002

7 Westferry Circus, Canary Wharf, London, E14 4HB, UK
Tel. (44-20) 74 18 85 75 Fax (44-20) 75 23 70 40
E-mail: mail@emea.eu.int <http://www.emea.eu.int>

INTRODUCTION

Good Clinical Practice (GCP) is an international ethical and scientific quality standard for designing, conducting, recording and reporting trials that involve the participation of human subjects. Compliance with this standard provides public assurance that the rights, safety and well-being of trial subjects are protected, consistent with the principles that have their origin in the Declaration of Helsinki, and that the clinical trial data are credible.

The objective of this ICH GCP Guideline is to provide a unified standard for the European Union (EU), Japan and the United States to facilitate the mutual acceptance of clinical data by the regulatory authorities in these jurisdictions.

The guideline was developed with consideration of the current good clinical practices of the European Union, Japan, and the United States, as well as those of Australia, Canada, the Nordic countries and the World Health Organization (WHO).

This guideline should be followed when generating clinical trial data that are intended to be submitted to regulatory authorities.

The principles established in this guideline may also be applied to other clinical investigations that may have an impact on the safety and well-being of human subjects.

GLOSSARY

Adverse Drug Reaction (ADR): In the pre-approval clinical experience with a new medicinal product or its new usages, particularly as the therapeutic dose(s) may not be established: all noxious and unintended responses to a medicinal product related to any dose should be considered adverse drug reactions. The phrase responses to a medicinal product means that a causal relationship between a medicinal product and an adverse event is at least a reasonable possibility, i.e. the relationship cannot be ruled out. Regarding marketed medicinal products: a response to a drug which is noxious and unintended and which occurs at doses normally used in man for prophylaxis, diagnosis, or therapy of diseases or for modification of physiological function (see the ICH Guideline for Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting).

Adverse Event (AE): Any untoward medical occurrence in a patient or clinical investigation subject administered a pharmaceutical product and which does not necessarily have a causal relationship with this treatment. An adverse event (AE) can therefore be any unfavorable and unintended sign (including an abnormal laboratory finding), symptom, or disease temporally associated with the use of a medicinal (investigational) product, whether or not related to the medicinal (investigational) product (see the ICH Guideline for Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting).

Applicable Regulatory Requirement(s): Any law(s) and regulation(s) addressing the conduct of clinical trials of investigational products.

Approval (in relation to Institutional Review Boards): The affirmative decision of the IRB that the clinical trial has been reviewed and may be conducted at the institution site within the constraints set forth by the IRB, the institution, Good Clinical Practice (GCP), and the applicable regulatory requirements.

Audit: A systematic and independent examination of trial related activities and documents to determine whether the evaluated trial related activities were conducted, and the data were recorded, analyzed and accurately reported according to the protocol, sponsor's standard operating procedures (SOPs), Good Clinical Practice (GCP), and the applicable regulatory requirement(s).

Audit Certificate: A declaration of confirmation by the auditor that an audit has taken place.

Audit Report: A written evaluation by the sponsor's auditor of the results of the audit.

Audit Trail: Documentation that allows reconstruction of the course of events.

Blinding/Masking: A procedure in which one or more parties to the trial are kept unaware of the treatment assignment(s). Single-blinding usually refers to the subject(s) being unaware, and double-blinding usually refers to the subject(s), investigator(s), monitor, and, in some cases, data analyst(s) being unaware of the treatment assignment(s).

Case Report Form (CRF): A printed, optical, or electronic document designed to record all of the protocol required information to be reported to the sponsor on each trial subject.

Clinical Trial/Study: Any investigation in human subjects intended to discover or verify the clinical, pharmacological and/or other pharmacodynamic effects of an investigational product(s), and/or to identify any adverse reactions to an investigational product(s), and/or to study absorption, distribution, metabolism, and excretion of an investigational product(s) with the object of ascertaining its safety and/or efficacy. The terms clinical trial and clinical study are synonymous.

Clinical Trial/Study Report: A written description of a trial/study of any therapeutic, prophylactic, or diagnostic agent conducted in human subjects, in which the clinical and statistical description, presentations, and analyses are fully integrated into a single report (see the ICH Guideline for Structure and Content of Clinical Study Reports).

Comparator (Product): An investigational or marketed product (i.e., active control), or placebo, used as a reference in a clinical trial.

Compliance (in relation to trials): Adherence to all the trial-related requirements, Good Clinical Practice (GCP) requirements, and the applicable regulatory requirements.

Confidentiality: Prevention of disclosure, to other than authorized individuals, of a sponsor's proprietary information or of a subject's identity.

Contract: A written, dated, and signed agreement between two or more involved parties that sets out any arrangements on delegation and distribution of tasks and obligations and, if appropriate, on financial matters. The protocol may serve as the basis of a contract.

Coordinating Committee: A committee that a sponsor may organize to coordinate the conduct of a multicentre trial.

Coordinating Investigator: An investigator assigned the responsibility for the coordination of investigators at different centers participating in a multicentre trial.

Contract Research Organization (CRO): A person or an organization (commercial, academic, or other) contracted by the sponsor to perform one or more of a sponsor's trial-related duties and functions.

Direct Access: Permission to examine, analyze, verify, and reproduce any records and reports that are important to evaluation of a clinical trial. Any party (e.g., domestic and foreign regulatory authorities, sponsor's monitors and auditors) with direct access should take all reasonable precautions within the constraints of the applicable regulatory requirement(s) to maintain the confidentiality of subjects' identities and sponsors proprietary information.

Documentation: All records, in any form (including, but not limited to, written, electronic, magnetic, and optical records, and scans, x-rays, and electrocardiograms) that describe or record the methods, conduct, and/or results of a trial, the factors affecting a trial, and the actions taken.

Essential Documents: Documents which individually and collectively permit evaluation of the conduct of a study and the quality of the data produced (see 8. Essential Documents for the Conduct of a Clinical Trial).

Good Clinical Practice (GCP): A standard for the design, conduct, performance, monitoring, auditing, recording, analyses, and reporting of clinical trials that provides assurance that the data and reported results are credible and accurate, and that the rights, integrity, and confidentiality of trial subjects are protected.

Independent Data-Monitoring Committee (IDMC) (Data and Safety Monitoring Board, Monitoring Committee, Data Monitoring Committee): An independent data-monitoring committee that may be established by the sponsor to assess at intervals the progress of a clinical trial, the safety data, and the critical efficacy endpoints, and to recommend to the sponsor whether to continue, modify, or stop a trial.

Impartial Witness: A person, who is independent of the trial, who cannot be unfairly influenced by people involved with the trial, who attends the informed consent process if the subject or the subject's legally acceptable representative cannot read, and who reads the informed consent form and any other written information supplied to the subject.

Independent Ethics Committee (IEC): An independent body (a review board or a committee, institutional, regional, national, or supranational), constituted of medical professionals and non-medical members, whose responsibility it is to ensure the protection of the rights, safety and well-being of human subjects involved in a trial and to provide public assurance of that protection, by, among other things, reviewing and approving / providing favourable opinion on, the trial protocol, the suitability of the investigator(s), facilities, and the methods and material to be used in obtaining and documenting informed consent of the trial subjects.

The legal status, composition, function, operations and regulatory requirements pertaining to Independent Ethics Committees may differ among countries, but should allow the Independent Ethics Committee to act in agreement with GCP as described in this guideline.

Informed Consent: A process by which a subject voluntarily confirms his or her willingness to participate in a particular trial, after having been informed of all aspects of the trial that are relevant to the subject's decision to participate. Informed consent is documented by means of a written, signed and dated informed consent form.

Inspection: The act by a regulatory authority(ies) of conducting an official review of documents, facilities, records, and any other resources that are deemed by the authority(ies) to be related to the clinical trial and that may be located at the site of the trial, at the sponsor's and/or contract research organizations (CRO) facilities, or at other establishments deemed appropriate by the regulatory authority(ies).

Institution (medical): Any public or private entity or agency or medical or dental facility where clinical trials are conducted.

Institutional Review Board (IRB): An independent body constituted of medical, scientific, and non-scientific members, whose responsibility is to ensure the protection of the rights, safety and well-being of human subjects involved in a trial by, among other things, reviewing, approving, and providing continuing review of trial protocol and amendments and of the methods and material to be used in obtaining and documenting informed consent of the trial subjects.

Interim Clinical Trial/Study Report: A report of intermediate results and their evaluation based on analyses performed during the course of a trial.

Investigational Product: A pharmaceutical form of an active ingredient or placebo being tested or used as a reference in a clinical trial, including a product with a marketing authorization when used or assembled (formulated or packaged) in a way different from the approved form, or when used for an unapproved indication, or when used to gain further information about an approved use.

Investigator: A person responsible for the conduct of the clinical trial at a trial site. If a trial is conducted by a team of individuals at a trial site, the investigator is the responsible leader of the team and may be called the principal investigator. See also Subinvestigator.

Investigator / Institution: An expression meaning "the investigator and/or institution, where required by the applicable regulatory requirements".

Investigator's Brochure: A compilation of the clinical and nonclinical data on the investigational product(s) which is relevant to the study of the investigational product(s) in human subjects (see 7. Investigator's Brochure).

Legally Acceptable Representative: An individual or juridical or other body authorized under applicable law to consent, on behalf of a prospective subject, to the subject's participation in the clinical trial.

Monitoring: The act of overseeing the progress of a clinical trial, and of ensuring that it is conducted, recorded, and reported in accordance with the protocol, Standard Operating Procedures (SOPs), Good Clinical Practice (GCP), and the applicable regulatory requirement(s).

Monitoring Report: A written report from the monitor to the sponsor after each site visit and/or other trial-related communication according to the sponsors SOPs.

Multicentre Trial: A clinical trial conducted according to a single protocol but at more than one site, and therefore, carried out by more than one investigator.

Nonclinical Study: Biomedical studies not performed on human subjects.

Opinion (in relation to Independent Ethics Committee): The judgment and/or the advice provided by an Independent Ethics Committee (IEC).

Original Medical Record: See Source Documents.

Protocol: A document that describes the objective(s), design, methodology, statistical considerations, and organization of a trial. The protocol usually also gives the background and rationale for the trial, but these could be provided in other protocol referenced documents. Throughout the ICH GCP Guideline the term protocol refers to protocol and protocol amendments.

Protocol Amendment: A written description of a change(s) to or formal clarification of a protocol.

Quality Assurance (QA): All those planned and systematic actions that are established to ensure that the trial is performed and the data are generated, documented (recorded), and reported in compliance with Good Clinical Practice (GCP) and the applicable regulatory requirement(s).

Quality Control (QC): The operational techniques and activities undertaken within the quality assurance system to verify that the requirements for quality of the trial-related activities have been fulfilled.

Randomization: The process of assigning trial subjects to treatment or control groups using an element of chance to determine the assignments in order to reduce bias.

Regulatory Authorities: Bodies having the power to regulate. In the ICH GCP guideline the expression Regulatory Authorities includes the authorities that review submitted clinical data and those that conduct inspections (see 1.29). These bodies are sometimes referred to as competent authorities.

Serious Adverse Event (SAE) or Serious Adverse Drug Reaction (Serious ADR): Any untoward medical occurrence that at any dose:

- results in death,
- is life-threatening,
- requires inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization,
- results in persistent or significant disability/incapacity, or
- is a congenital anomaly/birth defect

(see the ICH Guideline for Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting).

Source Data: All information in original records and certified copies of original records of clinical findings, observations, or other activities in a clinical trial necessary for the reconstruction and evaluation of the trial. Source data are contained in source documents (original records or certified copies).

Source Documents: Original documents, data, and records (e.g., hospital records, clinical and office charts, laboratory notes, memoranda, subjects' diaries or evaluation checklists, pharmacy dispensing records, recorded data from automated instruments, copies or transcriptions certified after verification as being accurate copies, microfiches, photographic negatives, microfilm or magnetic media, x-rays, subject files, and records kept at the pharmacy, at the laboratories and at medico-technical departments involved in the clinical trial).

Sponsor: An individual, company, institution, or organization which takes responsibility for the initiation, management, and/or financing of a clinical trial.

Sponsor-Investigator: An individual who both initiates and conducts, alone or with others, a clinical trial, and under whose immediate direction the investigational product is administered to, dispensed to, or used by a subject. The term does not include any person other than an individual (e.g., it does not include a corporation or an agency). The obligations of a sponsor-investigator include both those of a sponsor and those of an investigator.

Standard Operating Procedures (SOPs): Detailed, written instructions to achieve uniformity of the performance of a specific function.

Subinvestigator: Any individual member of the clinical trial team designated and supervised by the investigator at a trial site to perform critical trial-related procedures and/or to make important trial-related decisions (e.g., associates, residents, research fellows). See also Investigator.

Subject/Trial Subject: An individual who participates in a clinical trial, either as a recipient of the investigational product(s) or as a control.

Subject Identification Code: A unique identifier assigned by the investigator to each trial subject to protect the subject's identity and used in lieu of the subject's name when the investigator reports adverse events and/or other trial related data.

Trial Site: The location(s) where trial-related activities are actually conducted.

Unexpected Adverse Drug Reaction: An adverse reaction, the nature or severity of which is not consistent with the applicable product information (e.g., Investigator's Brochure for an unapproved investigational product or package insert/summary of product characteristics for an approved product) (see the ICH Guideline for Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting).

Vulnerable Subjects: Individuals whose willingness to volunteer in a clinical trial may be unduly influenced by the expectation, whether justified or not, of benefits associated with participation, or of a retaliatory response from senior members of a hierarchy in case of refusal to participate. Examples are members of a group with a hierarchical structure, such as medical, pharmacy, dental, and nursing students, subordinate hospital and laboratory personnel, employees of the pharmaceutical industry, members of the armed forces, and persons kept in detention. Other vulnerable subjects include patients with incurable diseases, persons in nursing homes, unemployed or impoverished persons, patients in emergency situations, ethnic minority groups, homeless persons, nomads, refugees, minors, and those incapable of giving consent.

Well-being (of the trial subjects): The physical and mental integrity of the subjects participating in a clinical trial.

THE PRINCIPLES OF ICH GCP

2.1 Clinical trials should be conducted in accordance with the ethical principles that have their origin in the Declaration of Helsinki, and that are consistent with GCP and the applicable regulatory requirement(s).

2.2 Before a trial is initiated, foreseeable risks and inconveniences should be weighed against the anticipated benefit for the individual trial subject and society. A trial should be initiated and continued only if the anticipated benefits justify the risks.

2.3 The rights, safety, and well-being of the trial subjects are the most important considerations and should prevail over interests of science and society.

2.4 The available nonclinical and clinical information on an investigational product should be adequate to support the proposed clinical trial.

2.5 Clinical trials should be scientifically sound, and described in a clear, detailed protocol.

2.6 A trial should be conducted in compliance with the protocol that has received prior institutional review board (IRB)/independent ethics committee (IEC) approval/favourable opinion.

2.7 The medical care given to, and medical decisions made on behalf of, subjects should always be the responsibility of a qualified physician or, when appropriate, of a qualified dentist.

2.8 Each individual involved in conducting a trial should be qualified by education, training, and experience to perform his or her respective task(s).

2.9 Freely given informed consent should be obtained from every subject prior to clinical trial participation.

2.10 All clinical trial information should be recorded, handled, and stored in a way that allows its accurate reporting, interpretation and verification.

2.11 The confidentiality of records that could identify subjects should be protected, respecting the privacy and confidentiality rules in accordance with the applicable regulatory requirement(s).

2.12 Investigational products should be manufactured, handled, and stored in accordance with applicable good manufacturing practice (GMP). They should be used in accordance with the approved protocol.

2.13 Systems with procedures that assure the quality of every aspect of the trial should be implemented.

INSTITUTIONAL REVIEW BOARD/INDEPENDENT ETHICS COMMITTEE (IRB/IEC)

3.1 Responsibilities

3.1.1 An IRB/IEC should safeguard the rights, safety, and well-being of all trial subjects. Special attention should be paid to trials that may include vulnerable subjects.

3.1.2 The IRB/IEC should obtain the following documents:

trial protocol(s)/amendment(s), written informed consent form(s) and consent form updates that the investigator proposes for use in the trial, subject recruitment procedures (e.g. advertisements), written information to be provided to subjects, Investigator's Brochure (IB), available safety information, information about payments and compensation available to subjects, the investigator's current curriculum vitae and/or other documentation evidencing qualifications, and any other documents that the IRB/IEC may need to fulfil its responsibilities.

The IRB/IEC should review a proposed clinical trial within a reasonable time and document its views in writing, clearly identifying the trial, the documents reviewed and the dates for the following:

- approval/favourable opinion;
- modifications required prior to its approval/favourable opinion;
- disapproval / negative opinion; and
- termination/suspension of any prior approval/favourable opinion.

3.1.3 The IRB/IEC should consider the qualifications of the investigator for the proposed trial, as documented by a current curriculum vitae and/or by any other relevant documentation the IRB/IEC requests.

3.1.4 The IRB/IEC should conduct continuing review of each ongoing trial at intervals appropriate to the degree of risk to human subjects, but at least once per year.

3.1.5 The IRB/IEC may request more information than is outlined in paragraph 4.8.10 be given to subjects when, in the judgment of the IRB/IEC, the additional information would add meaningfully to the protection of the rights, safety and/or well-being of the subjects.

3.1.6 When a non-therapeutic trial is to be carried out with the consent of the subject's legally acceptable representative (see 4.8.12, 4.8.14), the IRB/IEC should determine that the proposed protocol and/or other document(s) adequately addresses relevant ethical concerns and meets applicable regulatory requirements for such trials.

3.1.7 Where the protocol indicates that prior consent of the trial subject or the subject's legally acceptable representative is not possible (see 4.8.15), the IRB/IEC should determine that the proposed protocol and/or other document(s) adequately addresses relevant ethical concerns and meets applicable regulatory requirements for such trials (i.e. in emergency situations).

3.1.8 The IRB/IEC should review both the amount and method of payment to subjects to assure that neither presents problems of coercion or undue influence on the trial subjects. Payments to a subject should be prorated and not wholly contingent on completion of the trial by the subject.

3.1.9 The IRB/IEC should ensure that information regarding payment to subjects, including the methods, amounts, and schedule of payment to trial subjects, is set forth in the written informed consent form and any other written information to be provided to subjects. The way payment will be prorated should be specified.

3.2 Composition, Functions and Operations

3.2.1 The IRB/IEC should consist of a reasonable number of members, who collectively have the qualifications and experience to review and evaluate the science, medical aspects, and ethics of the proposed trial. It is recommended that the IRB/IEC should include: a) At least five members.

a) At least one member whose primary area of interest is in a nonscientific area.

b) At least one member who is independent of the institution/trial site.

Only those IRB/IEC members who are independent of the investigator and the sponsor of the trial should vote/provide opinion on a trial-related matter.

A list of IRB/IEC members and their qualifications should be maintained.

3.2.2 The IRB/IEC should perform its functions according to written operating procedures, should maintain written records of its activities and minutes of its meetings, and should comply with GCP and with the applicable regulatory requirement(s).

3.2.3 An IRB/IEC should make its decisions at announced meetings at which at least a quorum, as stipulated in its written operating procedures, is present.

3.2.4 Only members who participate in the IRB/IEC review and discussion should vote/provide their opinion and/or advise.

3.2.5 The investigator may provide information on any aspect of the trial, but should not participate in the deliberations of the IRB/IEC or in the vote/opinion of the IRB/IEC.

3.2.6 An IRB/IEC may invite nonmembers with expertise in special areas for assistance.

3.3 Procedures

The IRB/IEC should establish, document in writing, and follow its procedures, which should include:

3.3.1 Determining its composition (names and qualifications of the members) and the authority under which it is established.

3.3.2 Scheduling, notifying its members of, and conducting its meetings.

3.3.3 Conducting initial and continuing review of trials.

3.3.4 Determining the frequency of continuing review, as appropriate.

3.3.5 Providing, according to the applicable regulatory requirements, expedited review and approval/favourable opinion of minor change(s) in ongoing trials that have the approval/favourable opinion of the IRB/IEC.

3.3.6 Specifying that no subject should be admitted to a trial before the IRB/IEC issues its written approval/favourable opinion of the trial.

3.3.7 Specifying that no deviations from, or changes of, the protocol should be initiated without prior written IRB/IEC approval/favourable opinion of an appropriate amendment, except when necessary to eliminate immediate hazards to the subjects or when the change(s) involves only logistical or administrative aspects of the trial (e.g., change of monitor(s), telephone number(s)) (see 4.5.2).

3.3.8 Specifying that the investigator should promptly report to the IRB/IEC:

a) Deviations from, or changes of, the protocol to eliminate immediate hazards to the trial subjects (see 3.3.7, 4.5.2, 4.5.4).

b) Changes increasing the risk to subjects and/or affecting significantly the conduct of the trial (see 4.10.2).

c) All adverse drug reactions (ADRs) that are both serious and unexpected.

d) New information that may affect adversely the safety of the subjects or the conduct of the trial.

3.3.9 Ensuring that the IRB/IEC promptly notify in writing the investigator/institution concerning:

a) Its trial-related decisions/opinions.

b) The reasons for its decisions/opinions.

c) Procedures for appeal of its decisions/opinions.

3.4 Records

The IRB/IEC should retain all relevant records (e.g., written procedures, membership lists, lists of occupations/affiliations of members, submitted documents, minutes of meetings, and correspondence) for a period of at least 3 years after completion of the trial and make them available upon request from the regulatory authority(ies).

The IRB/IEC may be asked by investigators, sponsors or regulatory authorities to provide its written procedures and membership lists.

INVESTIGATOR

4.1 Investigator's Qualifications and Agreements

4.1.1 The investigator(s) should be qualified by education, training, and experience to assume responsibility for the proper conduct of the trial, should meet all the qualifications specified by the applicable regulatory requirement(s), and should provide evidence of such qualifications through up-to-date curriculum vitae and/or other relevant documentation requested by the sponsor, the IRB/IEC, and/or the regulatory authority(ies).

4.1.2 The investigator should be thoroughly familiar with the appropriate use of the investigational product(s), as described in the protocol, in the current Investigator's Brochure, in the product information and in other information sources provided by the sponsor.

4.1.3 The investigator should be aware of, and should comply with, GCP and the applicable regulatory requirements.

4.1.4 The investigator/institution should permit monitoring and auditing by the sponsor, and inspection by the appropriate regulatory authority(ies).

4.1.5 The investigator should maintain a list of appropriately qualified persons to whom the investigator has delegated significant trial-related duties.

4.2 Adequate Resources

4.2.1 The investigator should be able to demonstrate (e.g., based on retrospective data) a potential for recruiting the required number of suitable subjects within the agreed recruitment period.

4.2.2 The investigator should have sufficient time to properly conduct and complete the trial within the agreed trial period.

4.2.3 The investigator should have available an adequate number of qualified staff and adequate facilities for the foreseen duration of the trial to conduct the trial properly and safely.

4.2.4 The investigator should ensure that all persons assisting with the trial are adequately informed about the protocol, the investigational product(s), and their trial-related duties and functions.

4.3 Medical Care of Trial Subjects

4.3.1 A qualified physician (or dentist, when appropriate), who is an investigator or a sub-investigator for the trial, should be responsible for all trial-related medical (or dental) decisions.

4.3.2 During and following a subject's participation in a trial, the investigator/institution should ensure that adequate medical care is provided to a subject for any adverse events, including clinically significant laboratory values, related to the trial. The investigator/institution should inform a subject when medical care is needed for intercurrent illness(es) of which the investigator becomes aware.

4.3.3 It is recommended that the investigator inform the subject's primary physician about the subject's participation in the trial if the subject has a primary physician and if the subject agrees to the primary physician being informed.

4.3.4 Although a subject is not obliged to give his/her reason(s) for withdrawing prematurely from a trial, the investigator should make a reasonable effort to ascertain the reason(s), while fully respecting the subject's rights.

4.4 Communication with IRB/IEC

4.4.1 Before initiating a trial, the investigator/institution should have written and dated approval/favourable opinion from the IRB/IEC for the trial protocol, written informed consent form, consent form updates, subject recruitment procedures (e.g., advertisements), and any other written information to be provided to subjects.

4.4.2 As part of the investigator's/institutions written application to the IRB/IEC, the investigator/institution should provide the IRB/IEC with a current copy of the Investigator's Brochure. If the Investigator's Brochure is updated during the trial, the investigator/institution should supply a copy of the updated Investigators Brochure to the IRB/IEC.

4.4.3 During the trial the investigator/institution should provide to the IRB/IEC all documents subject to review.

4.5 Compliance with Protocol

4.5.1 The investigator/institution should conduct the trial in compliance with the protocol agreed to by the sponsor and, if required, by the regulatory authority(ies) and which was given approval/favourable opinion by the IRB/IEC. The investigator/institution and the sponsor should sign the protocol, or an alternative contract, to confirm agreement.

4.5.2 The investigator should not implement any deviation from, or changes of the protocol without agreement by the sponsor and prior review and documented approval/favourable opinion from the IRB/IEC of an amendment, except where necessary to eliminate an immediate hazard(s) to trial subjects, or when the change(s) involves only logistical or administrative aspects of the trial (e.g., change in monitor(s), change of telephone number(s)).

4.5.3 The investigator, or person designated by the investigator, should document and explain any deviation from the approved protocol.

4.5.4 The investigator may implement a deviation from, or a change of, the protocol to eliminate an immediate hazard(s) to trial subjects without prior IRB/IEC approval/favourable opinion. As soon as possible, the implemented deviation or change, the reasons for it, and, if appropriate, the proposed protocol amendment(s) should be submitted:

- a) to the IRB/IEC for review and approval/favourable opinion,
- b) to the sponsor for agreement and, if required,
- c) to the regulatory authority(ies).

4.6 Investigational Product(s)

4.6.1 Responsibility for investigational product(s) accountability at the trial site(s) rests with the investigator/institution.

4.6.2 Where allowed/required, the investigator/institution may/should assign some or all of the investigator's/institutions duties for investigational product(s) accountability at the trial site(s) to an appropriate pharmacist or another appropriate individual who is under the supervision of the investigator/institution..

4.6.3 The investigator/institution and/or a pharmacist or other appropriate individual, who is designated by the investigator/institution, should maintain records of the product's delivery to the trial site, the inventory at the site, the use by each subject, and the return to the sponsor or alternative disposition of unused product(s). These records should include dates, quantities, batch/serial numbers, expiration dates (if applicable), and the unique code numbers assigned to the investigational product(s) and trial subjects. Investigators should maintain records that document adequately that the subjects were provided the doses specified by the protocol and reconcile all investigational product(s) received from the sponsor. 4.6.4 The investigational product(s) should be stored as specified by the sponsor (see 5.13.2 and 5.14.3) and in accordance with applicable regulatory requirement(s).

4.6.5 The investigator should ensure that the investigational product(s) are used only in accordance with the approved protocol.

4.6.6 The investigator, or a person designated by the investigator/institution, should explain the correct use of the investigational product(s) to each subject and should check, at intervals appropriate for the trial, that each subject is following the instructions properly.

4.7 Randomization Procedures and Unblinding

The investigator should follow the trial's randomization procedures, if any, and should ensure that the code is broken only in accordance with the protocol. If the trial is blinded, the investigator should promptly document and explain to the sponsor any premature un-blinding (e.g., accidental un-blinding, un-blinding due to a serious adverse event) of the investigational product(s).

4.8 Informed Consent of Trial Subjects

4.8.1 In obtaining and documenting informed consent, the investigator should comply with the applicable regulatory requirement(s), and should adhere to GCP and to the ethical principles that have their origin in the Declaration of Helsinki. Prior to the beginning of the trial, the investigator should have the IRB/IEC's written approval/favourable opinion of the written informed consent form and any other written information to be provided to subjects.

4.8.2 The written informed consent form and any other written information to be provided to subjects should be revised whenever important new information becomes available that may be relevant to the subject's consent. Any revised written informed consent form, and written information should receive the IRB/IEC's approval/favourable opinion in advance of use. The subject or the subject's legally acceptable representative should be informed in a timely manner if new information becomes available that may be relevant to the subject's willingness to continue participation in the trial. The communication of this information should be documented.

4.8.3 Neither the investigator, nor the trial staff, should coerce or unduly influence a subject to participate or to continue to participate in a trial.

4.8.4 None of the oral and written information concerning the trial, including the written informed consent form, should contain any language that causes the subject or the subject's legally acceptable representative to waive or to

appear to waive any legal rights, or that releases or appears to release the investigator, the institution, the sponsor, or their agents from liability for negligence.

4.8.5 The investigator, or a person designated by the investigator, should fully inform the subject or, if the subject is unable to provide informed consent, the subject's legally acceptable representative, of all pertinent aspects of the trial including the written information and the approval/ favourable opinion by the IRB/IEC.

4.8.6 The language used in the oral and written information about the trial, including the written informed consent form, should be as non-technical as practical and should be understandable to the subject or the subject's legally acceptable representative and the impartial witness, where applicable.

4.8.7 Before informed consent may be obtained, the investigator, or a person designated by the investigator, should provide the subject or the subject's legally acceptable representative ample time and opportunity to inquire about details of the trial and to decide whether or not to participate in the trial. All questions about the trial should be answered to the satisfaction of the subject or the subject's legally acceptable representative.

4.8.8 Prior to a subject's participation in the trial, the written informed consent form should be signed and personally dated by the subject or by the subject's legally acceptable representative, and by the person who conducted the informed consent discussion.

4.8.9 If a subject is unable to read or if a legally acceptable representative is unable to read, an impartial witness should be present during the entire informed consent discussion. After the written informed consent form and any other written information to be provided to subjects, is read and explained to the subject or the subject's legally acceptable representative, and after the subject or the subject's legally acceptable representative has orally consented to the subject's participation in the trial and, if capable of doing so, has signed and personally dated the informed consent form, the witness should sign and personally date the consent form. By signing the consent form, the witness attests that the information in the consent form and any other written information was accurately explained to, and apparently understood by, the subject or the subject's legally acceptable representative, and that informed consent was freely given by the subject or the subject's legally acceptable representative.

4.8.10 Both the informed consent discussion and the written informed consent form and any other written information to be provided to subjects should include explanations of the following:

- a) That the trial involves research.
- b) The purpose of the trial.
- c) The trial treatment(s) and the probability for random assignment to each treatment.
- d) The trial procedures to be followed, including all invasive procedures.
- e) The subject's responsibilities.
- f) Those aspects of the trial that are experimental.
- g) The reasonably foreseeable risks or inconveniences to the subject and, when applicable, to an embryo, fetus, or nursing infant.
- h) The reasonably expected benefits. When there is no intended clinical benefit to the subject, the subject should be made aware of this.
- i) The alternative procedure(s) or course(s) of treatment that may be available to the subject, and their important potential benefits and risks.
- j) The compensation and/or treatment available to the subject in the event of trial related injury.
- k) The anticipated prorated payment, if any, to the subject for participating in the trial.
- l) The anticipated expenses, if any, to the subject for participating in the trial.
- m) That the subject's participation in the trial is voluntary and that the subject may refuse to participate or withdraw from the trial, at any time, without penalty or loss of benefits to which the subject is otherwise entitled.
- n) That the monitor(s), the auditor(s), the IRB/IEC, and the regulatory authority(ies) will be granted direct access to the subject's original medical records for verification of clinical trial procedures and/or data, without violating the confidentiality of the subject, to the extent permitted by the applicable laws and regulations and that, by signing a written informed consent form, the subject or the subject's legally acceptable representative is authorizing such access.
- o) That records identifying the subject will be kept confidential and, to the extent permitted by the applicable laws and/or regulations, will not be made publicly available. If the results of the trial are published, the subject's identity will remain confidential.
- p) That the subject or the subject's legally acceptable representative will be informed in a timely manner if information becomes available that may be relevant to the subject's willingness to continue participation in the trial.
- q) The person(s) to contact for further information regarding the trial and the rights of trial subjects, and whom to contact in the event of trial-related injury.
- r) The foreseeable circumstances and/or reasons under which the subject's participation in the trial may be terminated.
- s) The expected duration of the subject's participation in the trial.
- t) The approximate number of subjects involved in the trial.

4.8.11 Prior to participation in the trial, the subject or the subject's legally acceptable representative should receive a copy of the signed and dated written informed consent form and any other written information provided to the

subjects. During a subject's participation in the trial, the subject or the subject's legally acceptable representative should receive a copy of the signed and dated consent form updates and a copy of any amendments to the written information provided to subjects.

4.8.12 When a clinical trial (therapeutic or non-therapeutic) includes subjects who can only be enrolled in the trial with the consent of the subject's legally acceptable representative (e.g., minors, or patients with severe dementia), the subject should be informed about the trial to the extent compatible with the subject's understanding and, if capable, the subject should sign and personally date the written informed consent.

4.8.13 Except as described in 4.8.14, a non-therapeutic trial (i.e. a trial in which there is no anticipated direct clinical benefit to the subject), should be conducted in subjects who personally give consent and who sign and date the written informed consent form.

4.8.14 Non-therapeutic trials may be conducted in subjects with consent of a legally acceptable representative provided the following conditions are fulfilled:

- a) The objectives of the trial cannot be met by means of a trial in subjects who can give informed consent personally.
- b) The foreseeable risks to the subjects are low.
- c) The negative impact on the subject's well-being is minimized and low.
- d) The trial is not prohibited by law.
- e) The approval/favourable opinion of the IRB/IEC is expressly sought on the inclusion of such subjects, and the written approval/ favourable opinion covers this aspect.

Such trials, unless an exception is justified, should be conducted in patients having a disease or condition for which the investigational product is intended. Subjects in these trials should be particularly closely monitored and should be withdrawn if they appear to be unduly distressed.

4.8.15 In emergency situations, when prior consent of the subject is not possible, the consent of the subject's legally acceptable representative, if present, should be requested. When prior consent of the subject is not possible, and the subject's legally acceptable representative is not available, enrolment of the subject should require measures described in the protocol and/or elsewhere, with documented approval/favourable opinion by the IRB/IEC, to protect the rights, safety and well-being of the subject and to ensure compliance with applicable regulatory requirements. The subject or the subject's legally acceptable representative should be informed about the trial as soon as possible and consent to continue and other consent as appropriate (see 4.8.10) should be requested.

4.9 Records and Reports

4.9.1 The investigator should ensure the accuracy, completeness, legibility, and timeliness of the data reported to the sponsor in the CRFs and in all required reports.

4.9.2 Data reported on the CRF, that are derived from source documents, should be consistent with the source documents or the discrepancies should be explained.

4.9.3 Any change or correction to a CRF should be dated, initialed, and explained (if necessary) and should not obscure the original entry (i.e. an audit trail should be maintained); this applies to both written and electronic changes or corrections (see 5.18.4 (n)). Sponsors should provide guidance to investigators and/or the investigators' designated representatives on making such corrections. Sponsors should have written procedures to assure that changes or corrections in CRFs made by sponsor's designated representatives are documented, are necessary, and are endorsed by the investigator. The investigator should retain records of the changes and corrections.

4.9.4 The investigator/institution should maintain the trial documents as specified in Essential Documents for the Conduct of a Clinical Trial (see 8.) and as required by the applicable regulatory requirement(s). The investigator/institution should take measures to prevent accidental or premature destruction of these documents.

4.9.5 Essential documents should be retained until at least 2 years after the last approval of a marketing application in an ICH region and until there are no pending or contemplated marketing applications in an ICH region or at least 2 years have elapsed since the formal discontinuation of clinical development of the investigational product. These documents should be retained for a longer period however if required by the applicable regulatory requirements or by an agreement with the sponsor. It is the responsibility of the sponsor to inform the investigator/institution as to when these documents no longer need to be retained (see 5.5.12).

4.9.6 The financial aspects of the trial should be documented in an agreement between the sponsor and the investigator/institution.

4.9.7 Upon request of the monitor, auditor, IRB/IEC, or regulatory authority, the investigator/institution should make available for direct access all requested trial-related records.

4.10 Progress Reports

4.10.1 The investigator should submit written summaries of the trial status to the IRB/IEC annually, or more frequently, if requested by the IRB/IEC.

4.10.2 The investigator should promptly provide written reports to the sponsor, the IRB/IEC (see 3.3.8) and, where applicable, the institution on any changes significantly affecting the conduct of the trial, and/or increasing the risk to subjects.

4.11 Safety Reporting

4.11.1 All serious adverse events (SAEs) should be reported immediately to the sponsor except for those SAEs that the protocol or other document (e.g., Investigator's Brochure) identifies as not needing immediate reporting. The immediate reports should be followed promptly by detailed, written reports. The immediate and follow-up reports should identify subjects by unique code numbers assigned to the trial subjects rather than by the subjects' names, personal identification numbers, and/or addresses. The investigator should also comply with the applicable regulatory requirement(s) related to the reporting of unexpected serious adverse drug reactions to the regulatory authority(ies) and the IRB/IEC.

4.11.2 Adverse events and/or laboratory abnormalities identified in the protocol as critical to safety evaluations should be reported to the sponsor according to the reporting requirements and within the time periods specified by the sponsor in the protocol.

4.11.3 For reported deaths, the investigator should supply the sponsor and the IRB/IEC with an additional requested information (e.g., autopsy reports and terminal medical reports).

4.12 Premature Termination or Suspension of a Trial

If the trial is prematurely terminated or suspended for any reason, the investigator/institution should promptly inform the trial subjects, should assure appropriate therapy and follow-up for the subjects, and, where required by the applicable regulatory requirement(s), should inform the regulatory authority(ies). In addition:

4.12.1 If the investigator terminates or suspends a trial without prior agreement of the sponsor, the investigator should inform the institution where applicable, and the investigator/institution should promptly inform the sponsor and the IRB/IEC, and should provide the sponsor and the IRB/IEC a detailed written explanation of the termination or suspension.

4.12.2 If the sponsor terminates or suspends a trial (see 5.21), the investigator should promptly inform the institution where applicable and the investigator/institution should promptly inform the IRB/IEC and provide the IRB/IEC a detailed written explanation of the termination or suspension.

4.12.3 If the IRB/IEC terminates or suspends its approval/favourable opinion of a trial (see 3.1.2 and 3.3.9), the investigator should inform the institution where applicable and the investigator/institution should promptly notify the sponsor and provide the sponsor with a detailed written explanation of the termination or suspension.

4.13 Final Report(s) by Investigator

Upon completion of the trial, the investigator, where applicable, should inform the institution; the investigator/institution should provide the IRB/IEC with a summary of the trial's outcome, and the regulatory authority(ies) with any reports required.

SPONSOR

5.1 Quality Assurance and Quality Control

5.1.1 The sponsor is responsible for implementing and maintaining quality assurance and quality control systems with written SOPs to ensure that trials are conducted and data are generated, documented (recorded), and reported in compliance with the protocol, GCP, and the applicable regulatory requirement(s).

5.1.2 The sponsor is responsible for securing agreement from all involved parties to ensure direct access (see 1.21) to all trial related sites, source data/documents, and reports for the purpose of monitoring and auditing by the sponsor, and inspection by domestic and foreign regulatory authorities.

5.1.3 Quality control should be applied to each stage of data handling to ensure that all data are reliable and have been processed correctly.

5.1.4 Agreements, made by the sponsor with the investigator/institution and any other parties involved with the clinical trial, should be in writing, as part of the protocol or in a separate agreement.

5.2 Contract Research Organization (CRO)

5.2.1 A sponsor may transfer any or all of the sponsor's trial-related duties and functions to a CRO, but the ultimate responsibility for the quality and integrity of the trial data always resides with the sponsor. The CRO should implement quality assurance and quality control.

5.2.2 Any trial-related duty and function that is transferred to and assumed by a CRO should be specified in writing.

5.2.3 Any trial-related duties and functions not specifically transferred to and assumed by a CRO are retained by the sponsor.

5.2.4 All references to a sponsor in this guideline also apply to a CRO to the extent that a CRO has assumed the trial related duties and functions of a sponsor.

5.3 Medical Expertise

The sponsor should designate appropriately qualified medical personnel who will be readily available to advise on trial related medical questions or problems. If necessary, outside consultant(s) may be appointed for this purpose.

5.4 Trial Design

4.1 The sponsor should utilize qualified individuals (e.g. biostatisticians, clinical pharmacologists, and physicians) as appropriate, throughout all stages of the trial process, from designing the protocol and CRFs and planning the analyses to analyzing and preparing interim and final clinical trial reports.

5.4.2 For further guidance: Clinical Trial Protocol and Protocol Amendment(s) (see 6.), the ICH Guideline for Structure and Content of Clinical Study Reports, and other appropriate ICH guidance on trial design, protocol and conduct.

5.5 Trial Management, Data Handling, and Record Keeping

5.5.1 The sponsor should utilize appropriately qualified individuals to supervise the overall conduct of the trial, to handle the data, to verify the data, to conduct the statistical analyses, and to prepare the trial reports.

5.5.2 The sponsor may consider establishing an independent data-monitoring committee (IDMC) to assess the progress of a clinical trial, including the safety data and the critical efficacy endpoints at intervals, and to recommend to the sponsor whether to continue, modify, or stop a trial. The IDMC should have written operating procedures and maintain written records of all its meetings.

5.5.3 When using electronic trial data handling and/or remote electronic trial data systems, the sponsor should:

- a) Ensure and document that the electronic data processing system(s) conforms to the sponsor's established requirements for completeness, accuracy, reliability, and consistent intended performance (i.e. validation).
- b) Maintains SOPs for using these systems.
- c) Ensure that the systems are designed to permit data changes in such a way that the data changes are documented and that there is no deletion of entered data (i.e. maintain an audit trail, data trail, edit trail).
- d) Maintain a security system that prevents unauthorized access to the data.
- e) Maintain a list of the individuals who are authorized to make data changes (see 4.1.5 and 4.9.3).
- f) Maintain adequate backup of the data.
- g) Safeguard the blinding, if any (e.g. maintain the blinding during data entry and processing).

5.5.4 If data are transformed during processing, it should always be possible to compare the original data and observations with the processed data.

5.5.5 The sponsor should use an unambiguous subject identification code (see 1.58) that allows identification of all the data reported for each subject.

5.5.6 The sponsor, or other owners of the data, should retain all of the sponsor-specific essential documents pertaining to the trial (see 8. Essential Documents for the Conduct of a Clinical Trial).

5.5.7 The sponsor should retain all sponsor-specific essential documents in conformance with the applicable regulatory requirement(s) of the country(ies) where the product is approved, and/or where the sponsor intends to apply for approval(s).

5.5.8 If the sponsor discontinues the clinical development of an investigational product (i.e. for any or all indications, routes of administration, or dosage forms), the sponsor should maintain all sponsor-specific essential documents for at least 2 years after formal discontinuation or in conformance with the applicable regulatory requirement(s).

5.5.9 If the sponsor discontinues the clinical development of an investigational product, the sponsor should notify all the trial investigators/institutions and all the regulatory authorities.

5.5.10 Any transfer of ownership of the data should be reported to the appropriate authority(ies), as required by the applicable regulatory requirement(s).

5.5.11 The sponsor specific essential documents should be retained until at least 2 years after the last approval of a marketing application in an ICH region and until there are no pending or contemplated marketing applications in an ICH region or at least 2 years have elapsed since the formal discontinuation of clinical development of the investigational product. These documents should be retained for a longer period however if required by the applicable regulatory requirement(s) or if needed by the sponsor.

5.5.12 The sponsor should inform the investigator(s)/institution(s) in writing of the need for record retention and should notify the investigator(s)/institution(s) in writing when the trial related records are no longer needed.

5.6 Investigator Selection

5.6.1 The sponsor is responsible for selecting the investigator(s)/institution(s). Each investigator should be qualified by training and experience and should have adequate resources (see 4.1, 4.2) to properly conduct the trial for which the investigator is selected. If organization of a coordinating committee and/or selection of coordinating investigator(s) are to be utilized in multicentre trials, their organization and/or selection are the sponsor's responsibility.

5.6.2 Before entering an agreement with an investigator/institution to conduct a trial, the sponsor should provide the investigator(s)/institution(s) with the protocol and an up-to-date Investigator's Brochure, and should provide sufficient time for the investigator/institution to review the protocol and the information provided.

5.6.3 The sponsor should obtain the investigator's/institution's agreement:

- (a) to conduct the trial in compliance with GCP, with the applicable regulatory requirement(s) (see 4.1.3), and with the protocol agreed to by the sponsor and given approval/favourable opinion by the IRB/IEC (see 4.5.1);
- (b) to comply with procedures for data recording/reporting;
- (c) to permit monitoring, auditing and inspection (see 4.1.4) and
- (d) to retain the trial related essential documents until the sponsor informs the investigator/institution these documents are no longer needed (see 4.9.4 and 5.5.12). The sponsor and the investigator/institution should sign the protocol, or an alternative document, to confirm this agreement.

5.7 Allocation of Responsibilities

Prior to initiating a trial, the sponsor should define, establish, and allocate all trial-related duties and functions.

5.8 Compensation to Subjects and Investigators

5.8.1 If required by the applicable regulatory requirement(s), the sponsor should provide insurance or should indemnify (legal and financial coverage) the investigator/the institution against claims arising from the trial, except for claims that arise from malpractice and/or negligence.

5.8.2 The sponsor's policies and procedures should address the costs of treatment of trial subjects in the event of trial-related injuries in accordance with the applicable regulatory requirement(s).

5.8.3 When trial subjects receive compensation, the method and manner of compensation should comply with applicable regulatory requirement(s).

5.9 Financing

The financial aspects of the trial should be documented in an agreement between the sponsor and the investigator/institution.

5.10 Notification/Submission to Regulatory Authority(ies)

Before initiating the clinical trial(s), the sponsor (or the sponsor and the investigator, if required by the applicable regulatory requirement(s)) should submit any required application(s) to the appropriate authority(ies) for review, acceptance, and/or permission (as required by the applicable regulatory requirement(s)) to begin the trial(s). Any notification/submission should be dated and contain sufficient information to identify the protocol.

5.11 Confirmation of Review by IRB/IEC

5.11.1 The sponsor should obtain from the investigator/institution:

- a) The name and address of the investigator's/institution's IRB/IEC.
- b) A statement obtained from the IRB/IEC that it is organized and operates according to GCP and the applicable laws and regulations.
- c) Documented IRB/IEC approval/favourable opinion and, if requested by the sponsor, a current copy of protocol, written informed consent form(s) and any other written information to be provided to subjects, subject recruiting procedures, and documents related to payments and compensation available to the subjects, and any other documents that the IRB/IEC may have requested.

5.11.2 If the IRB/IEC conditions its approval/favourable opinion upon change(s) in any aspect of the trial, such as modification(s) of the protocol, written informed consent form and any other written information to be provided to subjects, and/or other procedures, the sponsor should obtain from the investigator/institution a copy of the modification(s) made and the date approval/favourable opinion was given by the IRB/IEC.

5.11.3 The sponsor should obtain from the investigator/institution documentation and dates of any IRB/IEC re-approvals/re-evaluations with favourable opinion, and of any withdrawals or suspensions of approval/favourable opinion.

5.12 Information on Investigational Product(s)

5.12.1 When planning trials, the sponsor should ensure that sufficient safety and efficacy data from nonclinical studies and/or clinical trials are available to support human exposure by the route, at the dosages, for the duration, and in the trial population to be studied.

5.12.2 The sponsor should update the Investigator's Brochure as significant new information becomes available (see 7. Investigator's Brochure).

5.13 Manufacturing, Packaging, Labelling, and Coding Investigational Product(s)

5.13.1 The sponsor should ensure that the investigational product(s) (including active comparator(s) and placebo, if applicable) is characterized as appropriate to the stage of development of the product(s), is manufactured in accordance with any applicable GMP, and is coded and labelled in a manner that protects the blinding, if applicable. In addition, the labelling should comply with applicable regulatory requirement(s).

5.13.2 The sponsor should determine, for the investigational product(s), acceptable storage temperatures, storage conditions (e.g. protection from light), storage times, reconstitution fluids and procedures, and devices for product infusion, if any. The sponsor should inform all involved parties (e.g. monitors, investigators, pharmacists, storage managers) of these determinations.

5.13.3 The investigational product(s) should be packaged to prevent contamination and unacceptable deterioration during transport and storage.

5.13.4 In blinded trials, the coding system for the investigational product(s) should include a mechanism that permits rapid identification of the product(s) in case of a medical emergency, but does not permit undetectable breaks of the blinding.

5.13.5 If significant formulation changes are made in the investigational or comparator product(s) during the course of clinical development, the results of any additional studies of the formulated product(s) (e.g. stability, dissolution rate, bioavailability) needed to assess whether these changes would significantly alter the pharmacokinetic profile of the product should be available prior to the use of the new formulation in clinical trials.

5.14 Supplying and Handling Investigational Product(s)

5.14.1 The sponsor is responsible for supplying the investigator(s)/institution(s) with the investigational product(s).

5.14.2 The sponsor should not supply an investigator/institution with the investigational product(s) until the sponsor obtains all required documentation (e.g. approval/favourable opinion from IRB/IEC and regulatory authority(ies)).

5.14.3 The sponsor should ensure that written procedures include instructions that the investigator/institution should follow for the handling and storage of investigational product(s) for the trial and documentation thereof. The procedures should address adequate and safe receipt, handling, storage, dispensing, retrieval of unused product from subjects, and return of unused investigational product(s) to the sponsor (or alternative disposition if authorized by the sponsor and in compliance with the applicable regulatory requirement(s)).

5.14.4 The sponsor should:

- a) Ensure timely delivery of investigational product(s) to the investigator(s).
- b) Maintain records that document shipment, receipt, disposition, return, and destruction of the investigational product(s) (see 8. Essential Documents for the Conduct of a Clinical Trial).
- c) Maintain a system for retrieving investigational products and documenting this retrieval (e.g. for deficient product recall, reclaim after trial completion, expired product reclaim).
- d) Maintain a system for the disposition of unused investigational product(s) and for the documentation of this disposition.

5.14.5 The sponsor should:

- a) Take steps to ensure that the investigational product(s) are stable over the period of use.
- b) Maintain sufficient quantities of the investigational product(s) used in the trials to reconfirm specifications, should this become necessary, and maintain records of batch sample analyses and characteristics. To the extent stability permits, samples should be retained either until the analyses of the trial data are complete or as required by the applicable regulatory requirement(s), whichever represents the longer retention period.

5.15 Record Access

5.15.1 The sponsor should ensure that it is specified in the protocol or other written agreement that the investigator(s)/institution(s) provide direct access to source data/documents for trial-related monitoring, audits, IRB/IEC review, and regulatory inspection.

5.15.2 The sponsor should verify that each subject has consented, in writing, to direct access to his/her original medical records for trial-related monitoring, audit, IRB/IEC review, and regulatory inspection.

5.16 Safety Information

5.16.1 The sponsor is responsible for the ongoing safety evaluation of the investigational product(s).

5.16.2 The sponsor should promptly notify all concerned investigator(s)/institution(s) and the regulatory authority(ies) of findings that could affect adversely the safety of subjects, impact the conduct of the trial, or alter the IRB/IEC's approval/favourable opinion to continue the trial.

5.17 Adverse Drug Reaction Reporting

5.17.1 The sponsor should expedite the reporting to all concerned investigator(s)/institutions(s), to the IRB(s)/IEC(s), where required, and to the regulatory authority(ies) of all adverse drug reactions (ADRs) that are both serious and unexpected.

5.17.2 Such expedited reports should comply with the applicable regulatory requirement(s) and with the ICH Guideline for Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting.

5.17.3 The sponsor should submit to the regulatory authority(ies) all safety updates and periodic reports, as required by applicable regulatory requirement(s).

5.18 Monitoring

5.18.1 The purposes of trial monitoring are to verify that:

- a) The rights and well-being of human subjects are protected.
- b) The reported trial data are accurate, complete, and verifiable from source documents.
- c) The conduct of the trial is in compliance with the currently approved protocol/amendment(s), with GCP, and with the applicable regulatory requirement(s).

5.18.2 Selection and Qualifications of Monitors

- a) Monitors should be appointed by the sponsor.
- b) Monitors should be appropriately trained, and should have the scientific and/or clinical knowledge needed to monitor the trial adequately. Monitors qualifications should be documented.
- c) Monitors should be thoroughly familiar with the investigational product(s), the protocol, written informed consent form and any other written information to be provided to subjects, the sponsors SOPs, GCP, and the applicable regulatory requirement(s).

5.18.3 Extent and Nature of Monitoring

The sponsor should ensure that the trials are adequately monitored. The sponsor should determine the appropriate extent and nature of monitoring. The determination of the extent and nature of monitoring should be based on considerations such as the objective, purpose, design, complexity, blinding, size, and endpoints of the trial. In general there is a need for on-site monitoring, before, during, and after the trial; however in exceptional circumstances the sponsor may determine that central monitoring in conjunction with procedures such as investigator's training and meetings, and extensive written guidance can assure appropriate conduct of the trial in accordance with GCP. Statistically controlled sampling may be an acceptable method for selecting the data to be verified.

5.18.4 Monitor's Responsibilities

The monitor(s) in accordance with the sponsor's requirements should ensure that the trial is conducted and documented properly by carrying out the following activities when relevant and necessary to the trial and the trial site:

- a) Acting as the main line of communication between the sponsor and the investigator.
- b) Verifying that the investigator has adequate qualifications and resources (see 4.1, 4.2, 5.6) and remain adequate throughout the trial period, that facilities, including laboratories, equipment, and staff, are adequate to safely and properly conduct the trial and remain adequate throughout the trial period.
- c) Verifying, for the investigational product(s):
 - i) That storage times and conditions are acceptable, and that supplies are sufficient throughout the trial.
 - ii) That the investigational product(s) are supplied only to subjects who are eligible to receive it and at the protocol specified dose(s).
 - iii) That subjects are provided with necessary instruction on properly using, handling, storing, and returning the investigational product(s).
 - iv) That the receipt, use, and return of the investigational product(s) at the trial sites are controlled and documented adequately.
 - v) That the disposition of unused investigational product(s) at the trial sites complies with applicable regulatory requirement(s) and is in accordance with the sponsor.
- d) Verifying that the investigator follows the approved protocol and all approved amendment(s), if any.
- e) Verifying that written informed consent was obtained before each subject's participation in the trial.
- f) Ensuring that the investigator receives the current Investigator's Brochure, all documents, and all trial supplies needed to conduct the trial properly and to comply with the applicable regulatory requirement(s).
- g) Ensuring that the investigator and the investigator's trial staff are adequately informed about the trial.
- h) Verifying that the investigator and the investigator's trial staff are performing the specified trial functions, in accordance with the protocol and any other written agreement between the sponsor and the investigator/institution, and have not delegated these functions to unauthorized individuals.
- i) Verifying that the investigator is enrolling only eligible subjects.
- j) Reporting the subject recruitment rate.

- k) Verifying that source documents and other trial records are accurate, complete, kept up-to-date and maintained.
- l) Verifying that the investigator provides all the required reports, notifications, applications, and submissions, and that these documents are accurate, complete, timely, legible, dated, and identify the trial.
- m) Checking the accuracy and completeness of the CRF entries, source documents and other trial-related records against each other. The monitor specifically should verify that:
 - i) The data required by the protocol are reported accurately on the CRFs and are consistent with the source documents.
 - ii) Any dose and/or therapy modifications are well documented for each of the trial subjects.
 - iii) Adverse events, concomitant medications and intercurrent illnesses are reported in accordance with the protocol on the CRFs.
 - iv) Visits that the subjects fail to make, tests that are not conducted, and examinations that are not performed are clearly reported as such on the CRFs.
 - v) All withdrawals and dropouts of enrolled subjects from the trial are reported and explained on the CRFs.
- n) Informing the investigator of any CRF entry error, omission, or illegibility. The monitor should ensure that appropriate corrections, additions, or deletions are made, dated, explained (if necessary), and initialed by the investigator or by a member of the investigator's trial staff who is authorized to initial CRF changes for the investigator. This authorization should be documented.
- o) Determining whether all adverse events (AEs) are appropriately reported within the time periods required by GCP, the protocol, the IRB/IEC, the sponsor, and the applicable regulatory requirement(s).
- p) Determining whether the investigator is maintaining the essential documents (see 8. Essential Documents for the Conduct of a Clinical Trial).
 - q) Communicating deviations from the protocol, SOPs, GCP, and the applicable regulatory requirements to the investigator and taking appropriate action designed to prevent recurrence of the detected deviations.

5.18.5 Monitoring Procedures

The monitor(s) should follow the sponsor's established written SOPs as well as those procedures that are specified by the sponsor for monitoring a specific trial.

5.18.6 Monitoring Report

- a) The monitor should submit a written report to the sponsor after each trial-site visit or trial-related communication.
- b) Reports should include the date, site, name of the monitor, and name of the investigator or other individual(s) contacted.
- c) Reports should include a summary of what the monitor reviewed and the monitor's statements concerning the significant findings/facts, deviations and deficiencies, conclusions, actions taken or to be taken and/or actions recommended to secure compliance.
- d) The review and follow-up of the monitoring report with the sponsor should be documented by the sponsor's designated representative.

5.19 Audit

If or when sponsors perform audits, as part of implementing quality assurance, they should consider:

5.19.1 Purpose

The purpose of a sponsor's audit, which is independent of and separate from routine monitoring or quality control functions, should be to evaluate trial conduct and compliance with the protocol, SOPs, GCP, and the applicable regulatory requirements.

5.19.2 Selection and Qualification of Auditors

- a) The sponsor should appoint individuals, who are independent of the clinical trials/systems, to conduct audits.
- b) The sponsor should ensure that the auditors are qualified by training and experience to conduct audits properly. An auditor's qualifications should be documented.

5.19.3 Auditing Procedures

- a) The sponsor should ensure that the auditing of clinical trials/systems is conducted in accordance with the sponsor's written procedures on what to audit, how to audit, the frequency of audits, and the form and content of audit reports.
- b) The sponsor's audit plan and procedures for a trial audit should be guided by the importance of the trial to submissions to regulatory authorities, the number of subjects in the trial, the type and complexity of the trial, the level of risks to the trial subjects, and any identified problem(s).
- c) The observations and findings of the auditor(s) should be documented.
- d) To preserve the independence and value of the audit function, the regulatory authority(ies) should not routinely request the audit reports. Regulatory authority(ies) may seek access to an audit report

on a case by case basis when evidence of serious GCP non-compliance exists, or in the course of legal proceedings.

- e) When required by applicable law or regulation, the sponsor should provide an audit certificate.

5.20 Noncompliance

5.20.1 Noncompliance with the protocol, SOPs, GCP, and/or applicable regulatory requirement(s) by an investigator/institution, or by member(s) of the sponsor's staff should lead to prompt action by the sponsor to secure compliance.

5.20.2 If the monitoring and/or auditing identifies serious and/or persistent noncompliance on the part of an investigator/institution, the sponsor should terminate the investigator's/institution's participation in the trial. When an investigator's/institution's participation is terminated because of noncompliance, the sponsor should notify promptly the regulatory authority(ies).

5.21 Premature Termination or Suspension of a Trial

If a trial is prematurely terminated or suspended, the sponsor should promptly inform the investigators/institutions, and the regulatory authority(ies) of the termination or suspension and the reason(s) for the termination or suspension. The IRB/IEC should also be informed promptly and provided the reason(s) for the termination or suspension by the sponsor or by the investigator/institution, as specified by the applicable regulatory requirement(s).

5.22 Clinical Trial/Study Reports

Whether the trial is completed or prematurely terminated, the sponsor should ensure that the clinical trial reports are prepared and provided to the regulatory agency(ies) as required by the applicable regulatory requirement(s). The sponsor should also ensure that the clinical trial reports in marketing applications meet the standards of the ICH Guideline for Structure and Content of Clinical Study Reports. (NOTE: The ICH Guideline for Structure and Content of Clinical Study

Reports specifies that abbreviated study reports may be acceptable in certain cases.)

5.23 Multicentre Trials

For multicentre trials, the sponsor should ensure that:

5.23.1 All investigators conduct the trial in strict compliance with the protocol agreed to by the sponsor and, if required, by the regulatory authority(ies), and given approval/favourable opinion by the IRB/IEC.

5.23.2 The CRFs are designed to capture the required data at all multicentre trial sites. For those investigators who are collecting additional data, supplemental CRFs should also be provided that are designed to capture the additional data.

5.23.3 The responsibilities of coordinating investigator(s) and the other participating investigators are documented prior to the start of the trial.

5.23.4 All investigators are given instructions on following the protocol, on complying with a uniform set of standards for the assessment of clinical and laboratory findings, and on completing the CRFs.

2.23.5 Communication between investigators is facilitated.

CLINICAL TRIAL PROTOCOL AND PROTOCOL AMENDMENT(S)

The contents of a trial protocol should generally include the following topics. However, site specific information may be provided on separate protocol page(s), or addressed in a separate agreement, and some of the information listed below may be contained in other protocol referenced documents, such as an Investigator's Brochure.

6.1 General Information

6.1.1 Protocol title, protocol identifying number, and date. Any amendment(s) should also bear the amendment number(s) and date(s).

6.1.2 Name and address of the sponsor and monitor (if other than the sponsor).

6.1.3 Name and title of the person(s) authorized to sign the protocol and the protocol amendment(s) for the sponsor.

6.1.4 Name, title, address, and telephone number(s) of the sponsor's medical expert (or dentist when appropriate) for the trial.

6.1.5 Name and title of the investigator(s) who is (are) responsible for conducting the trial, and the address and telephone number(s) of the trial site(s).

6.1.6 Name, title, address, and telephone number(s) of the qualified physician (or dentist, if applicable), who is responsible for all trial-site related medical (or dental) decisions (if other than investigator).

6.1.7 Name(s) and address(es) of the clinical laboratory(ies) and other medical and/or technical department(s) and/or institutions involved in the trial.

6.2 Background Information

- 6.2.1 Name and description of the investigational product(s).
- 6.2.2 A summary of findings from nonclinical studies that potentially have clinical significance and from clinical trials that are relevant to the trial.
- 6.2.3 Summary of the known and potential risks and benefits, if any, to human subjects.
- 6.2.4 Description of and justification for the route of administration, dosage, dosage regimen, and treatment period(s).
- 6.2.5 A statement that the trial will be conducted in compliance with the protocol, GCP and the applicable regulatory requirement(s).
- 6.2.6 Description of the population to be studied.
- 6.2.7 References to literature and data that are relevant to the trial, and that provide background for the trial.

6.3 Trial Objectives and Purpose

A detailed description of the objectives and the purpose of the trial.

6.4 Trial Design

The scientific integrity of the trial and the credibility of the data from the trial depend substantially on the trial design. A description of the trial design, should include:

- 6.4.1 A specific statement of the primary endpoints and the secondary endpoints, if any, to be measured during the trial.
- 6.4.2 A description of the type/design of trial to be conducted (e.g. double-blind, placebo-controlled, parallel design) and a schematic diagram of trial design, procedures and stages.
- 6.4.3 A description of the measures taken to minimize/avoid bias, including:
 - a) Randomization.
 - b) Blinding.
- 6.4.4 A description of the trial treatment(s) and the dosage and dosage regimen of the investigational product(s). Also include a description of the dosage form, packaging, and labelling of the investigational product(s).
- 6.4.5 The expected duration of subject participation, and a description of the sequence and duration of all trial periods, including follow-up, if any.
- 6.4.6 A description of the "stopping rules" or "discontinuation criteria" for individual subjects, parts of trial and entire trial.
- 6.4.7 Accountability procedures for the investigational product(s), including the placebo(s) and comparator(s), if any.
- 6.4.8 Maintenance of trial treatment randomization codes and procedures for breaking codes.
- 6.4.9 The identification of any data to be recorded directly on the CRFs (i.e. no prior written or electronic record of data), and to be considered to be source data.

6.5 Selection and Withdrawal of Subjects

- 6.5.1 Subject inclusion criteria.
- 6.5.2 Subject exclusion criteria.
- 6.5.3 Subject withdrawal criteria (i.e. terminating investigational product treatment/trial treatment) and procedures specifying:
 - a) When and how to withdraw subjects from the trial/ investigational product treatment.
 - b) The type and timing of the data to be collected for withdrawn subjects.
 - c) Whether and how subjects are to be replaced.
 - d) The follow-up for subjects withdrawn from investigational product treatment/trial treatment.

6.6 Treatment of Subjects

- 6.6.1 The treatment(s) to be administered, including the name(s) of all the product(s), the dose(s), the dosing schedule(s), the route/mode(s) of administration, and the treatment period(s), including the follow-up period(s) for subjects for each investigational product treatment/trial treatment group/arm of the trial.
- 6.6.2 Medication(s)/treatment(s) permitted (including rescue medication) and not permitted before and/or during the trial.
- 6.6.3 Procedures for monitoring subject compliance.

6.7 Assessment of Efficacy

- 6.7.1 Specification of the efficacy parameters.
- 6.7.2 Methods and timing for assessing, recording, and analyzing of efficacy parameters.

6.8 Assessment of Safety

- 6.8.1 Specification of safety parameters.
- 6.8.2 The methods and timing for assessing, recording, and analyzing safety parameters.
- 6.8.3 Procedures for eliciting reports of and for recording and reporting adverse event and intercurrent illnesses.

6.8.4 The type and duration of the follow-up of subjects after adverse events.

6.9 Statistics

6.9.1 A description of the statistical methods to be employed, including timing of any planned interim analysis(es).

6.9.2 The number of subjects planned to be enrolled. In multicentre trials, the numbers of enrolled subjects projected for each trial site should be specified. Reason for choice of sample size, including reflections on (or calculations of) the power of the trial and clinical justification.

6.9.3 The level of significance to be used.

6.9.4 Criteria for the termination of the trial.

6.9.5 Procedure for accounting for missing, unused, and spurious data.

6.9.6 Procedures for reporting any deviation(s) from the original statistical plan (any deviation(s) from the original statistical plan should be described and justified in protocol and/or in the final report, as appropriate).

6.9.7 The selection of subjects to be included in the analyses (e.g. all randomized subjects, all dosed subjects, all eligible subjects, evaluable subjects).

6.10 Direct Access to Source Data/Documents

The sponsor should ensure that it is specified in the protocol or other written agreement that the investigator(s)/institution(s) will permit trial-related monitoring, audits, IRB/IEC review, and regulatory inspection(s), providing direct access to source data/documents.

6.11 Quality Control and Quality Assurance

6.12 Ethics

Description of ethical considerations relating to the trial.

6.13 Data Handling and Record Keeping

6.14 Financing and Insurance

Financing and insurance if not addressed in a separate agreement.

6.15 Publication Policy

Publication policy, if not addressed in a separate agreement.

6.16 Supplements

(NOTE: Since the protocol and the clinical trial/study report are closely related, further relevant information can be found in the ICH Guideline for Structure and Content of Clinical Study Reports.)

INVESTIGATOR'S BROCHURE

7.1 Introduction

The Investigator's Brochure (IB) is a compilation of the clinical and nonclinical data on the investigational product(s) that are relevant to the study of the product(s) in human subjects. Its purpose is to provide the investigators and others involved in the trial with the information to facilitate their understanding of the rationale for, and their compliance with, many key features of the protocol, such as the dose, dose frequency/interval, methods of administration: and safety monitoring procedures. The IB also provides insight to support the clinical management of the study subjects during the course of the clinical trial. The information should be presented in a concise, simple, objective, balanced, and non-promotional form that enables a clinician, or potential investigator, to understand it and make his/her own unbiased risk-benefit assessment of the appropriateness of the proposed trial. For this reason, a medically qualified person should generally participate in the editing of an IB, but the contents of the IB should be approved by the disciplines that generated the described data.

This guideline delineates the minimum information that should be included in an IB and provides suggestions for its layout. It is expected that the type and extent of information available will vary with the stage of development of the investigational product. If the investigational product is marketed and its pharmacology is widely understood by medical practitioners, an extensive IB may not be necessary. Where permitted by regulatory authorities, a basic product information brochure, package leaflet, or labelling may be an appropriate alternative, provided that it includes current, comprehensive, and detailed information on all aspects of the investigational product that might be of importance to the investigator. If a marketed product is being studied for a new use (i.e., a new indication), an IB specific to that new use should be prepared. The IB should be reviewed at least annually and revised as necessary in compliance with a sponsor's written procedures. More frequent revision may be appropriate depending on the stage of development and the generation of relevant new information. However, in accordance with Good Clinical Practice, relevant new information may be so important that it should be communicated to the investigators, and possibly to the Institutional Review Boards (IRBs)/Independent Ethics Committees (IECs) and/or regulatory authorities before it is included in a revised IB.

CURRÍCULUM VITAE

Información Personal



Héctor Alberto Repetto.

Fecha de Nacimiento: **29 Marzo 1973**

Estado Civil: **Casado**

Dirección: **Ciudad de La Paz 1325 2º “C”**

Código Postal: **1426**

Ciudad: **Ciudad Autónoma de Buenos Aires**

País: **Argentina**

Teléfono: **(+ 54 11) 4789-9621**

Celular: **(+54 9 11) (15) 6784-4205**

Correo Electrónico: grayghost381@gmail.com

Resumen

- **Ocho años de experiencia en Aseguramiento de Calidad**, enfocada a ICH GCP, auditorías internas y de proveedores, manejo de incidentes y proceso de mejora continua. Fuerte orientación de base en Microbiología, Immunología y Enfermedades Infecciosas.
- **Tres años y seis meses de experiencia en Servicio de Laboratorio Central para Investigación Clínica**, en *Quintiles Laboratories Latin America* y en Laboratorio Hidalgo. Participación en más de 30 Estudios de Fase II y Fase III.
- **Cuatro años de experiencia como Líder de Proyecto de Fuerzas de Tareas Globales Intra e Inter Departamentales**, en *Quintiles Laboratories*.
- **Dos años de Experiencia como Supervisor de Área**, en Laboratorio Hidalgo.
- **Seis años de Experiencia como Entrenador** de los distintos departamentos operativos en tópicos correspondientes a Calidad.
- **Tres años de Experiencia como Entrenador y Mentor** del personal ingresante en el departamento global de Aseguramiento de Calidad (Quality Assurance).

Educación Formal

- Universidad de Palermo - **Master in Business Administration (MBA)**, En progreso
- ANLIS-INEI “Dr. Carlos G. Malbrán” - **Residencia en Microbiología Clínica**, 1998 - 2001
- Universidad de Buenos Aires - **Carrera de Grado en Bioquímica**, 1991 - 1997.

Licencias y Certificaciones

- *Barnett Educational Services* – **GCP Expert**, 2010 / 2012
- *American Society for Quality* – **Certified Quality Auditor**, 2009
- FEFIM – **Clinical Research Associate (CRA)**, 2007

Historial de Empleo

- Fecha de Empleo:** 04/2015 – Presente
Nombre del Empleador: Quintiles Argentina S.A.
Posición: *Quality Assurance Manager*
- Fecha de Empleo:** 08/2011 – 03/2015
Nombre del Empleador: Quintiles Argentina S.A.
Posición: *Senior Quality Assurance Auditor*
- Fecha de Empleo:** 01/2008 – 07/2011
Nombre del Empleador: Quintiles Argentina S.A.
Posición: *Quality Assurance Auditor*
- Fecha de Empleo:** 10/2006 - 12/2007
Nombre del Empleador: Quintiles Argentina S.A.
Posición: *Set Up Coordinator*
- Fecha de Empleo:** 06/2006 - 10/2006
Nombre del Empleador: Quintiles Argentina S.A.
Posición: *Project Management Coordinator*
- Fecha de Empleo:** 06/2004 - 06/2006
Nombre del Empleador: Laboratorio Hidalgo S.A.
Posición: *Laboratory Coordinator – Clinical Trials Division.*
Responsabilidades:
- Supervisión del área de recepción de muestras.
 - Preparación de Base de Datos.
 - Validación electrónica de resultados de laboratorio.
 - Coordinación de auditorías de cliente.

Idioma(s)

- **Español - Castellano:** Lengua Materna
- **Inglés:** Avanzado
- **Portugués:** Intermedio
- **Italiano:** Básico