

Farmakojagoletzaren orokortasunak

4. Ikasgaia

**Medikamentuen eragin kaltegarriak antzemateko metodoak. Ikerketa analitikoak II.
Saio klinikoa.**

AURKIBIDEA 4. IKASGAIA

1. Sarrera
2. Saio klinikoaren oinarriak
 - 2.1. Laginaren jatorria eta tamaina
 - 2.2. Zorizko esleitzea (randomizazioa)
 - 2.3. Estalketa
3. Saio kliniko motak
 - 3.1. Garapen aldiaren arabera
 - 3.2. Diseinuaren arabera
 - 3.3. Helburu orokorraren arabera
4. Datuen analisisa
5. Saio klinikoaren etika

1. SARRERA

1. Ikerketa deskriptiboak (hipotesien bilaketa)

a) Borondatezko berri-ematea (egituratua edo ez)

- Ez egituratua: Osasun-arloko literatua (artikuluak...)
- Egituratua: Osasun-erakundeei borondatezko berri-ematea

b) Kontrol talderik ez duten kohorte ikerketak (kasuak, ikerketa transbertslak)

Adib: biztanleria mugatu batean zer gertatzen den aztertzea

c) Bizitza-ikerketa (hilkortasuna eta erikortasuna)

2. Ikerketa analitikoak (hipotesien azterketa)

a) Experimentalak: Saio klinikoa

b) Obserbazionalak: Kohorte eta Kasu-Kontrol ikerketak

3. Ikerketa mistoak

a) Record Linkage (informazioa kliniko edo kontsumoari buruzkoa)

b) Monitorizazioa (ospitaletan, ambulategietan...)

Saio klinikoak da metodo epidemiologikoan dagoen **erraminta garatuena eta ziurrena medikamentu baten eraginkortasuna zehaztu eta konparatu** ahal izateko.

“**Gizakietan** egindako ikerkuntza oro, **medikamentu baten edo batzuen eragin klinikoak, farmakologikoak, farmakodinamikoak** edota **eragin desiragaitzak** zehazteko edo baieztatzeko burutuak, eta baina ere medikamentuen **xurgapena, banaketa, metabolismoa edota iraizpena** ikasteko, medikamentuen **eraginkortasuna eta segurtasuna zehazteko** azken finean”

Saio klinikoaren jatorria:

1747 **James Lind Doktorea** Britainako Armadan sartu zen.

Eskorbuto-sintomak zituen 12 gaixo hartu zituen eta hurrengoak eman zi(zki)en:

2 gaixo: sagardo litro laurden egunero → **Hobekuntza txikia**

2 gaixo: Vitrioloarekin gargarak (azido sulfuriko diluitua)

2 gaixo: Bi ozpin koilara egunean hiru aldiz

2 gaixo: Itsasko ur- pinta bat

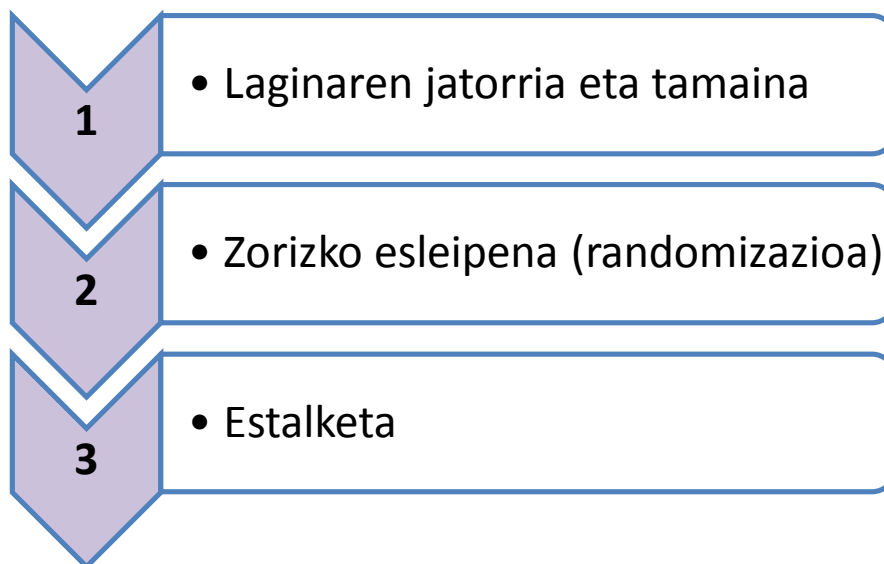
2 gaixo: Intxaur moskatu apur bat pasta batekin nahasuta

2 gaixo: : Laranja eta limoi pare bat → **Hobekuntza itzela**

1789era arte ez ziren Lind-en ikerkuntzaren emaitzak aintzat hartu: momentu horretan bakarrik hasi ziren britaniako armadan eskorbutoaren kontrako neurriak hartzen.

2. SAIO KLINIKOAREN OINARRIAK

Saio klinikoak **hiru funtsezko oinarri** ditu:

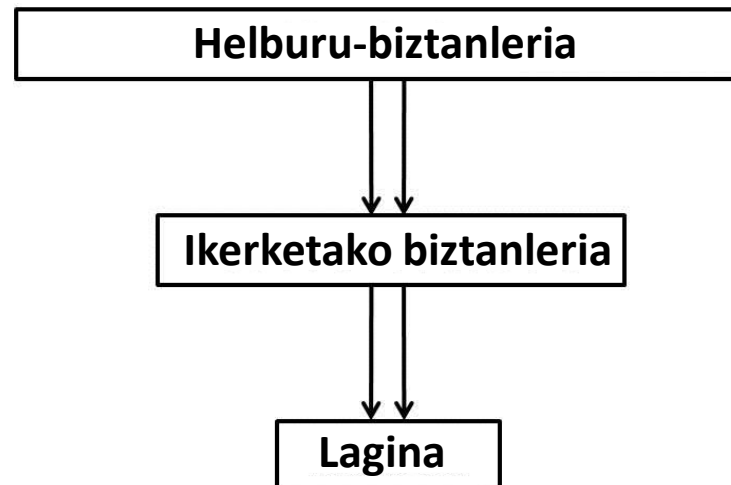


2.1. LAGINAREN JATORRIA ETA TAMAINA

Parte-hartzaileen aukeraketa eta laginaren tamaina ezartzea, emaitzak biztanleria orokorrera extrapolagarriak izan daitezen moduan egiten da.

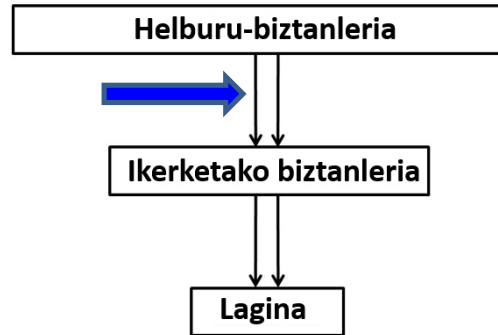
Biztanleriaren mailak

- **Helburu-biztanleria:** emaitzak orokortu nahi den taldea.
- **Ikerketako biztanleria edo esperimentalak:** aukeraketa-irizpideekin definitua.
- **Lagina:** benetan ikertutako subjektuak.



2.1. LAGINAREN JATORRIA ETA TAMAINA

Aukeraketa-irizpideak:



Mota ezberdinetako irizpideak dira:

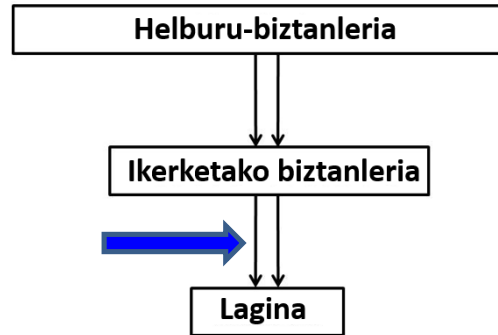
- **Soziodemografikoak:** adina, sexua, kokapen geografikoa...
- **Gaixotasuna edo espozizioaren ezaugarriak.**
- **Beste ezaugarri batzuk:** haurdunaldia, alkoholismoa, beste drogomenpekotasunak...

Hauteako batzuk barneratze-irizpideak dira eta beste batzuk kanporatze-irizpideak:

- Barneratze-irizpideak:** Helburuak ezartzen ditu. Saio klinikoan barneratuak izango diren subjektuak deskribatzen dituzte. Deskribapena ahalik eta argiena eta zehatzena izan behar da, edozein momentutan beste ikertzaile batek saioa egoera berdintsuetan errpikatzeko gai izan daiten.
- Kanporatze-irizpideak:** Saiotik kanpo geldituko diren subjektuak deskribatzen dituzte: arrazoi etikoak, metodologikoak, praktikoak edota segurtasunezkoak.

2.1. LAGINAREN JATORRIA ETA TAMAINA

Laginketa:

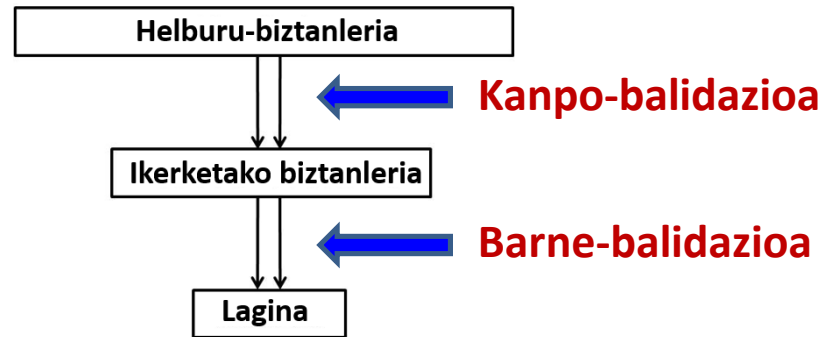


Kontutan izan behar da barneratze- irizpideak beteten dituzten subjektu guztiek eta hautatuak izan diren guztiek ez dutela saioa amaituko:

- Batzuk, ez dutelako hasiko (**zorizko esleipenaren aurreko galerak**)
- Beste batzuk, ezingo dutelako amaitu (**zorizko esleipenaren osteko galerak**)

Benetan aztertutak izan diren subjektuak, eta hauek bakarrik, dira saio klinikoaren lagina osatzen dutenak.

Saioen balidazioa eta aplikagarritasuna:



- **Barne-balidazioa**

Lortutako emaitzek ikerketaren helburuetan **proposatutako galderei** akatsik gabe erantzuten diete?

Saioaren diseinuaren, burutzearen eta analisiaren menpe dago (datuak modu egokian jaso eta interpretatu behar dira). Bestetik, aukeratu den lagina ikerketa-biztanleriaren errepresentagarria izan behar da ere.

- **Kanpo-balidazioa**

Ondorioak **beste paziente batzuei** aplikatu daitezke?

Horretarako hurrengo guztiak izan behar dira kontutan: definitutako gaixotasuna, aukeratze irizpideak, erreferentziazko interbentzioaren dosiak eta ereduak...

Laginaren tamaina:

Konparatzen ari diren tratamenduen artean ezberdintasun estatistikoki esanguratsuak lortu ahal izatekoa subjektu kopuru nahikoa egon behar da.

Hurrengo parametroen arabera izango da:

a) Parte-hartzaileen arteko homogeneotasuna

b) Agerian utzi nahi den tratamenduen arteko diferentzia

Diferentzia geroz eta handiagoa izan, orduan eta subjektu kopurua handiagoa beharko da.

c) I edo α motako akatsak (positibo faltsuak)

Hipotesi nulua errefusatu, hau benetakoa denean: bi tratamendu taldeen artean desberdintasunak daudela baieztatu, benetan hauek ez direnean existitze.

Saio kliniko gehienetan aurretik %5-eko probabilitatea ezartzen da ($\alpha = 0,05$).

d) II edo β motako akatsak (negatibo faltsuak)

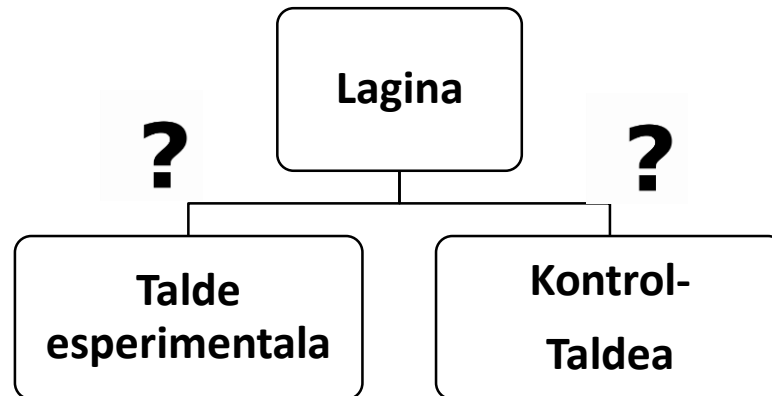
Hipotesi nulua onartu, hau faltsua denean: bi tratamendu taldeen artean desberdintasunik ez dagoela baieztatu, hauek benetan desberdinak direnean

Orokorrean ikerketaren poterea 0,80 edo 0,90 ($\beta = 0,20 - 0,10$) baloreetan finkatzen da.

2.2. ZORIZKO ESLEITZEA (RANDOMIZAZIOA)

Zorizko esleitzearen edo randomizazioaren ezaugarriak

- Saio klinikoan parte hartzen duten pazienteei **zoriz banatzen** zaizkie ikertuko diren tratamenduak.
- Saio klinikoen **berariazko ezaugarria** da.
- Pazienteek parte **hartzeko baimena eman ondoren** burutzen da esleipen hau



2.2. ZORIZKO ESLEITZEA (RAMDOMIZAZIOA)

Motak:

a) Zorizko Esleitze Arrunta::

Talde bakoitzera esleitua izateko probabilitate berdina (aurpegia ala gurutzea)
Arazo nagusia → Banaketa desberdina kopuruan eta faktore pronostikoetan.

b) Zorizko Esleitze Murriztailea:

- Paziente talde bakoitzeko zenbatekoa **aurretik** esleitzen da (*a priori*)

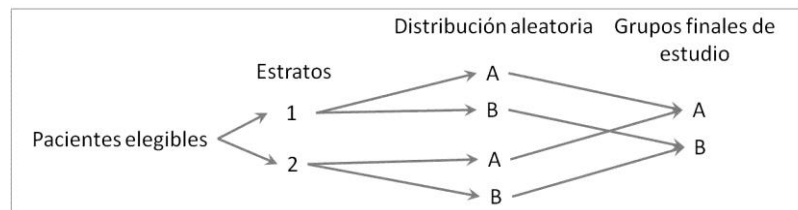
Nº paciente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Grupo	A	A	B	A	B	B	A	A	B	B

- **Zorizko Esleitzea Blokeetan:** bloke bakoitzak paziente kopuru finkoa dauka.
Ikerketa multizentrikoetan: zentro bakoitzak bloke bat edo gehiago bildu behar ditu.

2 tratamientos, bloques de cuatro	AABB	1
	ABAB	2
	ABBA	3
	BBAA	4

c) Zorizko Esleitze Mailakatua:

Lagina oso heterogeneoa denean.



2.3. ESTALKETA

Estalketaren helburuak:

Gaixo zein ikertzaileek modu inpartzial batean jokatzea egin dezaketen edozein **influentzia** ekiditea, neurketak eta azterketa klinikoak direnak direla bermatzeko.

Dauden estalketa aukera ezberdinak:

1. **Saio irekia:** ez dago estalketarik.
2. **Itsu sinplea:** gaixoak ez du tratamendua ezagutzen
3. **Itsu bikoitza:** gaixoak zein mediku/ikertzaileak ez dute tratamendua ezagutzen
4. **Itsu hirukoitza:** ez gaixoak, ez medikuak, ez erantzuna aztertzen duen ikerzaileak ez dute tratamendua ezagutzen. RCT izenaz ere ezagutzen da (*Randomized Controlled Trial*), eta ebidentzia zientifiko handiena eskeintzen duen saio klinikoa da.
5. **Itsu hirukoitzaren bitarteko azterketa:** batzuetan interbentzioren ezaugarriek oso zaila egiten dute obserbatzaileak ez jakitea zein den emandako tratamendua. Kasu horietan datuen bilketa ikerkuntzan parte hartzen ez duen hirugarren pertsona batek egiten du.









Plazeboa

Alderatutako farmakoen **forma farmazeutikoa, emateko bidea eta itxura** berdinak izan behar dute, **estalketa bermatzeko**, ahal den neurrian.



Hortik **plazeboaren beharra**: farmakologikoki aktiboak diren sustantziarik ez duen prestaketa, baina ikertzen ari den farmakoaren itxura eta ezaugarri organoleptiko berdinak dituen. Kontrol-partaideak tratatzeko erabiltzen da, emaitzen estalketa bermatzeko asmoz.

Estalketa bikoitza (Double Dummy): bi farmako alderatzen ari direnean, farmako bat beste farmakoari dagokion plazeboarekin batera ematen da. Horrela, hartualdi bakoitzean bi prestakin hartzen ditu, tratamendu aktiboa zeinek duen ez dakielarik.

	1. hartualdia	2. hartualdia
A TALDEA A farmakoa Injektagarria, egunean behin	A farmakoa B plazeboa  	A plazeboa B plazeboa  
B TALDEA B farmakoa Aho-bidetik, 12 orduro	B farmakoa A plazeboa  	B farmakoa A plazeboa  

3. SAIO KLINIKO MOTAK

1. Garapen aldiaren arabera

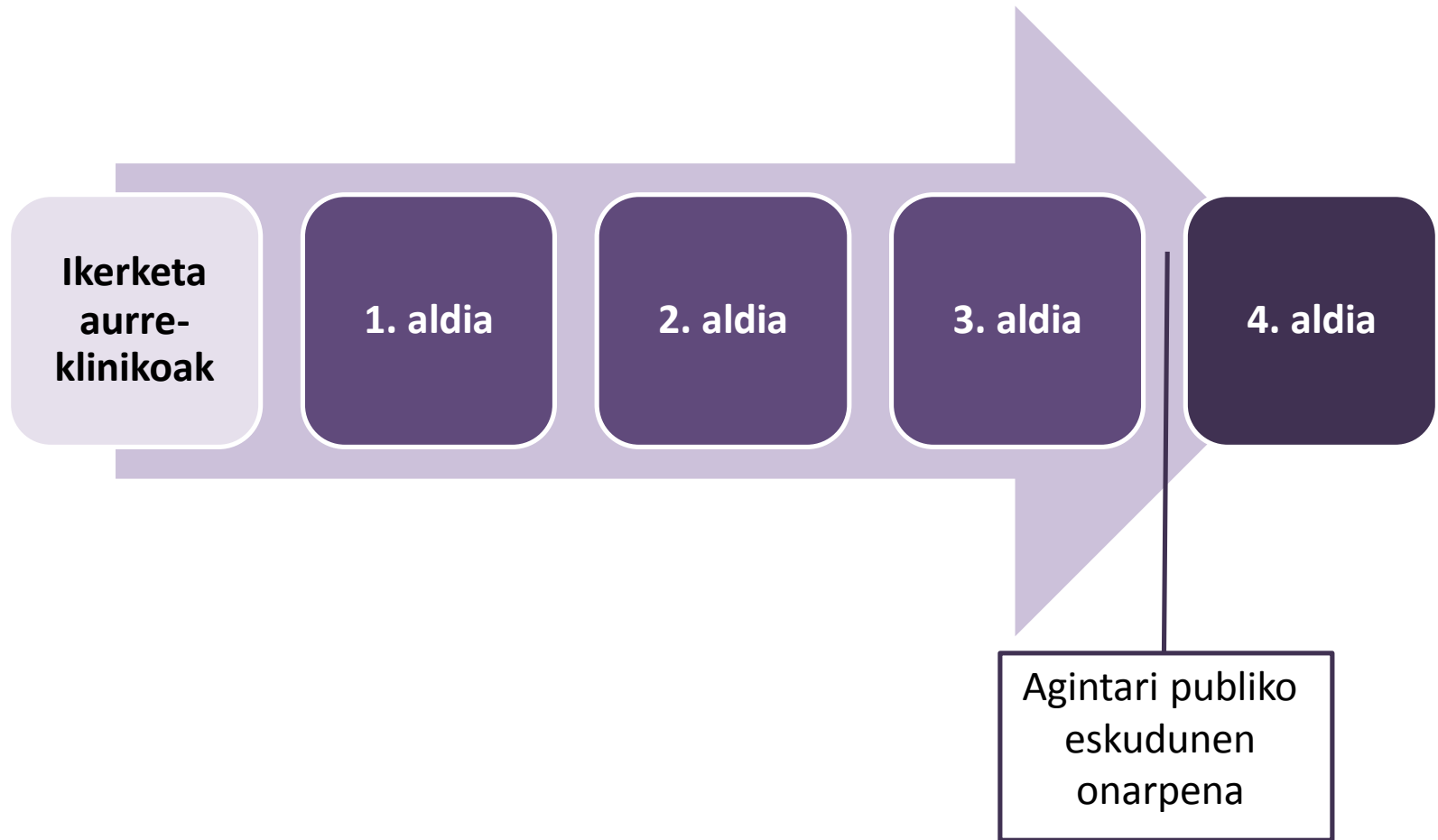
- Ikerketa aurre-klinikoak
- 1. aldia
- 2. aldia
- 3. aldia
- 4. aldia

2. Diseinuaren arabera

- a) Ez kontrolatua
- b) Kontrolatua
 - Saio Kliniko Paraleloa
 - Saio Kliniko Gurutzatua
 - Saio Kliniko Sekuentziala
 - Saio Kliniko Faktorezkoa

3. Helburu orokorraren arabera

3.1. GARAPEN ALDIAREN ARABERA



Ikerketa aurre-klinikoak

Ikerketa aurre-klinikoen helburuak:

- Farmakoaren **toxikotasunaren** itu diren **organoak** identifikatu.
- **Dosi-erantzun** erlazioa identifikatu.
- Farmakoa **sistemikoki** ematearen **toxikotasuna eta eragin farmakologikoa**.
- Eraginaren **itzulgarritasuna**.
- **Gizakietan esperimentazioa** hasteko informazioa nahikoa biltzea.
- **Gizakietan monitarizatu** beharreko aldagaiak identifikatzea.

Saio klinikoak hasi aurretik egin beharreko saio aurre-klinikoak:

- **Toxikotasun akutua** bi animalia espezieetan (ugaztunak).
- **Toxikotasuna dosi errepikatuekin** bi animalia espezieetan .
- **Segurtasun farmakologikoa** ikertu, eragin **kardiobaskularrak, zentralak, eta arnas-bideetakoak** aztertzeke.
- **Xurgapena, banaketa, metabolismoa eta irazpena** animalietan.
- **Genotoxikotasuna** *in vitro* (kalte kromosomikoa).
- **Umekiaren gaineko toxikotasuna**.
- Batzutan **kartzinogenesi-ikerketak**.

1. aldiko ikerketak

- Farmakoa lehen aldiz administratzen zaio gizakiari
- Boluntario osasuntsuak (<100).
- Metodología:

a) Dosi bakarreko ikerketak:

Prozedura sinpleena: geroz eta dosi handiagoak ematea.

Kontrola vs plazeboa (zorizko esleipena).

Emateko bide ezberdinekin lortzen den profil farmakozinetikoa ikasten da.

b) Dosi anitzeko ikerketak:

Dosia eta emateko-tartea: dosi bakarreko ikerketetan lortutakoaren arabera.

Helburua: eragin kaltegarriak identifikatzea eta segurtasun-tartea ezartzea.

Dosien metaketak sortzen duen profil farmakozinetikoa ikasten da.

c) Bio-erabilgarritasun eta bio-baliokidetasun ikerketak

2. aldiko ikerketak

- 1. aldiaren emandako segurtasuna onargarria bada, fase honetara pasatzen da.
- Ikertu nahi den gaixotasuna daukaten gaixoak hautatu (**100-300**). Lehen aldiz saioa gaixoetan (ez osasuntsuetan) ikertu nahi den indikazioarekin.
- Talde oso **homogeneoa**
- Arduraduna: Ikertzaile klinikoa
- Helburuak:
 - a) **Segurtasuna**
 - b) **Eraginkortasuna**
 - c) **Dosi optimoa**
 - d) **Tratamendurako irizpideak**
- **Saio kontrolatuak, estalketarekin eta zorizko esleitzearekin.**

3. aldiko ikerketak

- Ebidentzia nahikoa lortzen bada 1. eta 2. aldietan, 3. aldiko ikerketak hasiko dira.
- Aukeratutako **gaixoak (n=1000-3000)**.
- Taldea ez da **hain homogeneoa**
- **Administrazio aldi luzeagoak**
- Arduraduna: Ikertzaile klinikoa
- **Helburuak:**
 - a) **Segurtasuna vs Eraginkortasuna**
 - b) Farmakoaren erabilgarritasuna **alderatu** eraginkortasun terapeutikoa frogatua duten **beste aukera batzuekin**
 - c) **Elkarrekintzak**
 - d) **Dosi-eragina erlazioa**

4. aldiko ikerketak

- **Merkaturatu-ondorengo** ikerketak.
- Farmakoa **populazio orokorrean** erabiltzen da (>5000).
- Helburuak:
 - **Eraginkortasuna**
 - **Segurtasuna**
- Arduraduna: **osasun arloko profesioanal** ezberdinak izan daitezke.
- Ikerketa motak:
 - **Farmakoaren erabilpenari** buruzko ikerkuntzak
 - **Farmakojagoletza** (susmagarria ez zen farmakopatologia antzeman)
 - **Ikasketa farmakoepidemiologiko** zehatzak
 - **Kasu-serioak edo gaixo bakarreko saio klinikoak**
 - **merkaturatu-ondoko saio kliniko kontrolatua**

3.2. DISEINUAREN ARABERA

a) Saio kliniko ez kontrolatua

- Ez dago kontrol talderik.
- **Mugak:**
Ezin dira ezarri farmakoaren eraginkortasuna eta segurtasuna
Ezin da subjektibotasuna saihestu
- Ia ez da erabiltzen, **soilik ikerkuntza klinikoaren hasierako aldietan.**

a) Saio kliniko kontrolatua

- Bi talde daude:
Talde esperimentalak → Farmako berria
Kontrol- taldea → Plazebo edo beste farmako bat (farmako hau merkatuan dagoen tratamendurik hoberena izan behar da)
- Saio klinikoaren II eta III aldietan erabiltzen da (gehien erabilia: paraleloa, ikus hurrengo diapositiva)

Saio kliniko kontrolatu motak

Saio kliniko kontrolatu paraleloa

- Diseinu **klasikoa, erraz eta erabiliena**
- Tratamendu bakarra talde bakoitzarentzat.
- **Zorizko esleitzea** talde baten edo bestean
- Talde bakoitzeko **pertsona kopurua aurretik ezarria**
- Arriskuak: Jarraipenaren galtzeagatik eta taldeen heterogeneotasunagatik

Bi talde paralelorekin saioa:

1. taldea → Esperimentala

2. taldea → Kontrola

Zenbait talde paralelorekin saioa:

1. taldea → A farmakoa

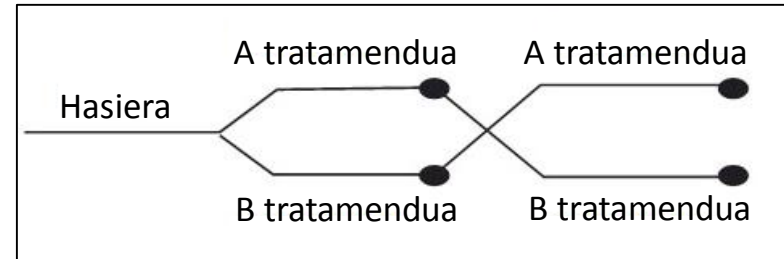
2. taldea → B farmakoa

3. taldea → C farmakoa...

Saio kliniko kontrolatu gurutzatua

- **Paziente guztiek farmako guztiak** hartzen dituzte (paziente bakoitza norbere kontrola da)

- **Bi tratamendu sekuentzial** ezartzen dira



- **Garbiketa-aldia** beharrezkoa da bi tratamenduen artean

- Abantaila: **laginaren tamaina murriztea.**

- Desabantailak:

Periodo-eragina: emaitzak farmakoa ematen den unearen menpe daude, gaixotasuna tratamenduaren arabera aldatzen bait da.

Sekuentzia-eragina: lehenengo tratamenduaren eraginaren arrastoen aukera.

Tratamendu luzeagoak → tratamendua bertan behera uzteko aukera handiagoa.

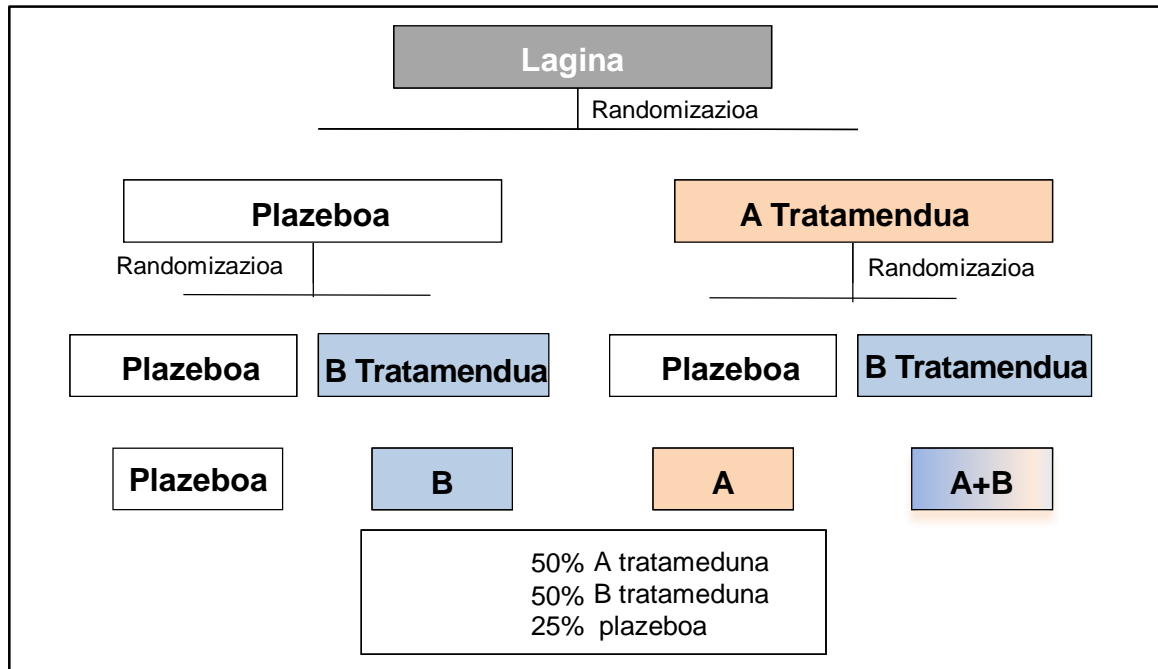
- Gaixotasun **kroniko eta egonkorretan** erabilgarria izan daitezke, eta interbentzio baten eragina arin desagertzen bada.

Saio kliniko kontrolatu sekuentziala

- **Parte-hartzaileen kopuru totala ez dago aurretik ezarrita**; lortzen doazen emaitzen araberakoa izango da. Eta **neurketak egiten diren heinean emaitzak aztertzen dira**.
- Gaixo gehiago barneratzeko erabakia, **taldeen arteko ezberdintasunak aurretik ezarritako muga batzuk** gainditzearen menpekoa izango da:
 - Ez badira ezberdintasun hauek lortu: gaixo gehiago barneratu.
 - Ezberdintasun horiek lortu badira: ez dira gaixo gehiago barneratuko.
- Helburua: **ahalik eta gaixo gutxien parte hartzea**.

Saio kliniko kontrolatu faktorezkoa

- Helburua:
 - Tratamendu aukera ezberdinen **eraginkortasuna alderatu**.
 - Tratamenduen artean **elkarrekintzarik** dagoen aztertu.
- Batez ere merkaturatu-ondoko 4. fasean erabiltzen da.



3.3. HELBURU OROKORRAREN ARABERA

- **Esplikatzaileak**

Ezagutza lortzeko diseinatuak: **eraginak, ekintza mekanismoa, eraginkortasuna,...**

1., 2. eta 3. aldiak

- **Pragmatikoak**

Eraginkortasuna ezagutzea da helburua, beraz, aukeraketa irizpideak ahulak dira eta farmakoa hartzen duen populazioaren gehiengoak bete ditzake.

3. aldi berantiarra eta 4. aldia.

4. DATUEN ANALISIA

Saio kliniko batean lortutako emaitzak analizatzeko modu ezberdinak daude:

- **Tratatzeko intentzioso analisia** (Intention to treat analyses, ITT):

Talde desberdinetan zoriz esleituak izan diren **partaide guztiak** barneratzen tratamendua ditu, baita tratamendua utzi dutenak edo protokolutik desbideratu direnak ere.

Farmakoa **klinikan** erabiltzen denean lortzen diren emaitzen antzakoagoa (tatamendu atxikidura falta, diagonalistiko ez zuzena...) .

- **Tratatzeko intentzioso analisi eraldatua** (Modified-intention to treat, MITT)

Atxikidura faltagatik pazienteak kanporatzen dira.

- **Protokolozko analisia** (Analyses per protocol, PP):

Bakarrik analizatzen dira **protokoloa guztiz jarraitu** duten bi taldetako pazienteak.

Kasu guztietan, analisi hauek **aldagai nagusia**ri zein **bigarren mailako aldagaiei** aplikatuko zaizkie.

5. SAIO KLINIKOAREN ETIKA

Ikerkuntza klinikoaren etikaren jatorria:

Ikerkuntza klinikoan emandako ezbehar tamalgarriek Etika Deklarazioaren agerpena bultzatu zuten:

1. 2. Munduko Gudan Nazien kontzentrazio eremuetan gertatutako hilketak (Nuremberg Kodea)

2. Tuskegee esperimentua (1932-1972): sifiliaren bilakaera naturala ikertzeko.

Ez zuten eman baimen informatua; ez zuten bere diagnostikoaren informaziorik jaso.

1932ean, sifilisaren tratamendua toxikotasun handikoa eta zalantzazko eraginkortasunekoa zen. 1947ean, penizilina lehen aukerako farmakoa bilakatu zen.

399 partaide (partzuer afroamerikarrak):

28 sifilisakjota hil ziren

100 erlazionatutako konplikazio medikoak direla eta hil ziren

40 partaideen emazte infektatuak izan ziren

19 ume gaixotasunarekinjaio ziren



Helsinki-ko Aitormena (1964): ikerkuntza klinikoko partaideak babesteko irizpideak ezarri zituen lehengo dokumentua da.

“Ikerketa kliniko guztietan gaixoak diagnostikorik eta tratamendurik onena jasotzen duela bermatu behar da (kontrol- taldekoek ere, hau balego)”

Saio klinikoaren printzipio bioetikoak (Belmont txostena):

1. Justiziaren printzipioa.

Gizaki guztiak **errespetuz eta kontsiderazioz** tratatu behar dira, beraien artean ezberdintasunik egin barik. Horretarako berdintasuneko modu egokian banatu behar dira ikerkuntzako onurak eta samak.

2. Ongintza printzipioa.

Saiotik espero diren **onurek** partaidearentzat eta gizartearentzat egon daitezkeen **arriskuak** justifikatu behar dituzte. Datu zientifikoak jaso behar dira arriskuak onargarriak direla bermatzeko (animalietan burututako ikerkuntza farmakologikoak eta toxikologikoak).

3. Ez gaizkigintzaren printzipioa.

Saio klinikoan **ezin dira praktika kaltegarriak** burutu eta bere diseinuak bermatu behar du hurengoak **ahalik eta gehien murriztea: mina, ezerosotasuna, beldurra**, edo beste edozein arrisku gaixoaren gaixotasuna, adina edo garapen mailarekin erlazionatuta.

4. Pertsonakiko errespetuaren printzipioa.

Pertsonak izaki **autonomo** bezala tratatu behar dira, eta autonomia murriztutun pertsonak babestu behar dira. **Idatzizko baimen informatua** sinatu behar da beti (ordezkari legalak egin dezake)

Estatu mailako saio kliniko guztiek baldintza hauek bete behar dituzte:

- **Helsinki deklarazioaren irizpideak jarraitu**
- **Espainiako Medikamenduen Agentziaren eta Medikamenduen Ikerkuntzarako Batzorde Etikoaren (CEIm) oneritziak jasó**
- **1090/2015 Errege Dekretua eta Jarduera Kliniko Egokirako arauak (Orden SCO256/2007) bete**



1. Saio klinikoen **printzipio bioetikoak** bete behar ditu.
2. Pazienteen **datuen babesa** bermatu behar da.
3. Saioaren partaideak saioari buruzko **informazio gehiago eskuratzeko gune** bat izango dute eta hau informazio orrian azalduko da.
4. **Baimen informatua** behar da.
5. Saio klinikoko partaideek **adostutako ordaina** jasoko dute pairatutako eragozpenengatik.
6. **Plazeboa edo ez tratatzea** kasu hauetan soilik dago justifikatua:
 - Ordezko tratamendurik ez dagoenean
 - Beharrezkoa denena (eraginkortasuna edo segurtasuna ikertzeko) eta partaideek ez dutenean kalterik jasoko

Ikerketa Klinikorako Etika Batzordea:

Saio klinikoetako partaideen **eskubideak, segurtasuna eta ongizatea** babesteko ardura duten organismo independentea da.

Konposaketa: gitxienez 9 kide, eta haien artean:

- Medikuak (bat behintzat farmakologo klinikoa)
- Ospitaleko Farmazialari bat
- Erizaintzan diplomaturako bat
- Behintzat batzordearen oniritzia behar duen ikerketa hori burutzen den zentroarekiko independientea den kide bat
- Behintzat osasuneko profesionalak ez diren bi persona (bat: Zuzenbidean lizentziatua)

Betebeharrak:

- Bialtzen zaizkien saio klinikoetako **alderdi metodologikoak, etikoak eta legalak** aztertu.
- Onartutako saio klinikoetan burutuko diren **aldaketa nabarmenak** aztertu.
- Saio klinikoaren **jarraipen** bat egin, hasieratik amaierako txostena jaso arte.
- **Gizakiekin edo giza-laginekin egiten diren ikerketako proiektuak** aztertu (ez bakarrik saio klinikoak): elikagaiak, prozedura kirurgikoak, merkaturatu-ondoko ikerketa obserbazionalak...).

1090/2015 Errege Dekretuaren berrikuntzak:

- **Pazienteen parte-hartzea handitu** egiten da dagozkien erabakietan. Honela, Etika Batzordeetan derrigorrez pazienteak sartzen dira lehen aldiz .
- **Ikerkuntza ez komertziala sustatzen** da, hau da, industria famazeutikoak bultzatzen ez duena. Horretarako saio kliniko ez komertzialen sustatzailearen irudia sortzen da (promotor), ikerkuntza bultzatzeko Osasun Sistema Nazioanalean eta Unibertsitateetan, sarritan industriarako lehentasunekoak ez diren arloetan.

Saio klinikoen estatuko erregistroa:

<https://reec.aemps.es/reec/public/web.html>

Jarduera Kliniko Egokirako arauak

Protokoloa ikuspegi zientifikotik egokia izan behar da:

1. Helburuak modu argian zehaztuta.
2. Deseinu esperimentalak **kontrol talde** batekin alderaketa baimendu behar du.
3. Gaixoek ikasi **nahi den gaixotasuna** edo sintomak pairatu behar dituzte.
4. Esleipen metodoak bermatu behar du sortzen diren **taldeak alderagarriak** izatea.
5. Sortu daitezkeen **erroreak** ahalik eta gehien **murriztuta** egon behar dira.
6. Gaixoen erantzuna **erregistatzeko metodoak** egokiak izan behar dira
7. **Emaitzen azterketa zaindua.**
8. Saio **klinikoa burutzeko beharraren** azalpena.
9. Aurreikustea **zenbat partaide** egon beharko lirateken, ikerketak **indar estatistiko** nahikoa izateko.