

Actualización en investigación clínica

Glosario de términos

1. Ensayo clínico

El **ensayo clínico (EC)** es un estudio llevado a cabo por equipos de investigación que se realiza en personas sanas y/o pacientes y que permite evaluar qué seguridad y eficacia tiene un medicamento en el ser humano. Estos estudios, realizados siguiendo un protocolo y unas condiciones estrictamente controladas, son necesarios para que cualquier fármaco pueda ser aprobado por las autoridades sanitarias.

2. Objetivo de un EC

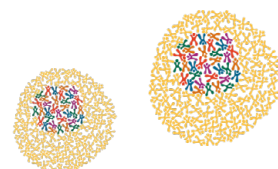
El **objetivo** de un ensayo clínico (EC) es evaluar los resultados de un tratamiento en una enfermedad en particular. Todo ensayo clínico establece un objetivo principal y una serie de objetivos secundarios, que son descritos en el protocolo que acompaña al estudio.

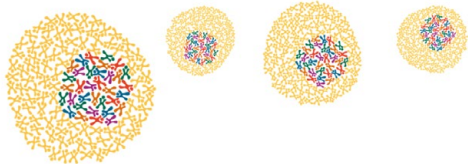
En función de la patología los objetivos pueden variar:

Objetivos de un EC en Oncología

Objetivos primarios

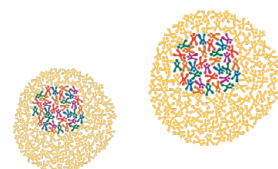
- Ø **Calidad de vida (QoL):** Los ensayos clínicos pueden evaluar el efecto de los tratamientos sobre el bienestar y las capacidades básicas de un paciente en la vida diaria. Estos se miden usando las herramientas de calidad de vida (cuestionarios y escalas) que han sido desarrolladas para ello. Otra forma de medir la calidad de vida es a través de los Resultados Reportados por los propios Pacientes (Patient Report Outcomes, en sus siglas en inglés, PROs). Estas medidas son especialmente importantes para los pacientes, ya que muestran el impacto del tratamiento en su vida diaria desde el punto de vista del paciente.
- Ø **Duración de la respuesta (DR):** Tiempo que pasa desde la confirmación de respuesta parcial (RP), respuesta completa (RC) o enfermedad estable (EE), hasta que la enfermedad progresa después del tratamiento (progresión de la enfermedad o PE).
- Ø **Supervivencia global (SG):** Es el porcentaje de pacientes que siguen vivos transcurrido un período de tiempo definido desde que comenzó el tratamiento. La

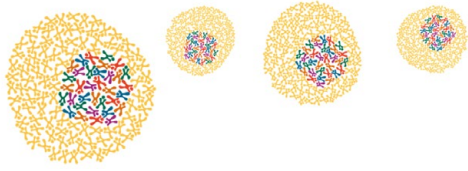




SG normalmente se reporta como una tasa de supervivencia a cinco años, es decir, porcentaje de pacientes vivos cinco años después del inicio tratamiento.

- Ø **Supervivencia libre de progresión (SLP):** Proporción de pacientes que, transcurrido un período de tiempo definido, no han empeorado, es decir, se mantienen sin progresión de la enfermedad (PE). La PE suele provocar síntomas que afectan a la calidad de vida de los pacientes, por lo que retrasar la progresión de la enfermedad es muy relevante para ellos y es un objetivo importante para los profesionales sanitarios.
- Ø **Tasa de respuesta (TR):** La tasa de respuesta evalúa si un paciente está respondiendo al tratamiento. Hay diferentes formas de determinarla, utilizando a menudo los reconocidos criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, en sus siglas en inglés, RECIST)
- Ø **La respuesta completa (RC):** Desaparición de toda evidencia clínica de la enfermedad. En el caso de los EC en Oncología, normalmente esto significa la desaparición del tumor.
- Ø **La respuesta parcial (RP):** Al menos 30% de reducción en el tamaño de todos los tumores medibles.
- Ø **Enfermedad estable (EE) o ningún cambio (NC):** Entre un 30% de reducción o un aumento de <25% en el tamaño en todos los tumores detectables. La razón de que estas “reducciones” o “aumentos” sean consideradas como “enfermedad estable” se debe a que, sin tratamiento, se podría esperar que muchos tumores existentes continuarían creciendo o diseminándose, y no disminuyendo de tamaño o creciendo a un ritmo más lento de lo esperado.
- Ø **Progresión de la enfermedad (PE):** Pacientes o proporción de pacientes con un aumento de $\geq 25\%$ en el tamaño de los tumores desde la anterior medición. A diferencia de los parámetros anteriores, la PE sugiere que el cáncer está avanzando, no reduciéndose ni estabilizándose.
- Ø **Tasa de respuesta objetiva (RO):** Porcentaje de pacientes con reducción y / o desaparición del tamaño tumoral después del tratamiento. Es una medición física del tamaño del tumor, y se considera como un indicador de la eficacia del tratamiento.
- Ø **Tasa de control de la enfermedad (TCE) o tasa de beneficio clínico (TBC):** Porcentaje de pacientes cuyo cáncer se reduce o permanece estable durante un cierto período de tiempo. La TCE es la suma de la tasa de respuesta completa (RC), tasa de respuesta parcial (RP) y tasa de enfermedad estable (EE).





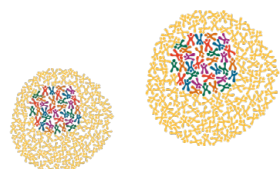
Objetivos secundarios

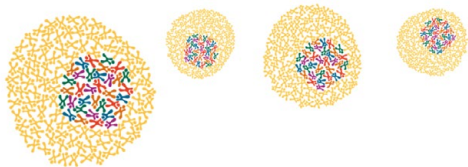
- Ø **Enfermedad mínima residual (EMR):** La presencia de células malignas residuales que permanecen en el organismo del paciente durante o después del tratamiento. Es una causa importante de recaídas en cánceres como la leucemia.
- Ø **Estado funcional (EF):** Mide la eficacia con la que un paciente diagnosticado de cáncer puede realizar tareas comunes en su vida diaria antes, durante o después del tratamiento. Las dos escalas principales son: **ECOG y Escala Karnofsky.**

ECOG: Escala que clasifica el estado funcional del paciente de cero a cinco, donde cero indica que está en plena actividad y cinco que ha fallecido.

Escala Karnofsky: Escala que evalúa la gravedad del cáncer relacionando los síntomas y el grado de discapacidad en una escala que va desde el 100% (sin síntomas) al 0% (fallecido).

- Ø **Respuesta patológica completa (RPC):** La ausencia de cualquier tipo de cáncer invasivo residual (ausencia de carcinoma residual y de metástasis) después del tratamiento.
- Ø **Supervivencia libre de enfermedad (SLE):** Tiempo que un paciente sobrevive sin signos de la enfermedad después del tratamiento.
- Ø **Supervivencia libre de progresión/recaída a distancia (SLP):** El tiempo después del tratamiento que un paciente sobrevive sin signos de la enfermedad en una parte diferente del cuerpo al lugar donde se originó el tumor (es decir, el tiempo sin aparición de nuevas metástasis).
- Ø **Supervivencia libre de enfermedad invasiva (SLEI):** El tiempo que un paciente vive (o sobrevive) sin recaída de la enfermedad invasiva después del tratamiento adyuvante (tratamiento que se administra en adición al tratamiento principal, por ejemplo, quimioterapia dada tras la cirugía).
- Ø **Supervivencia libre de eventos (SLE):** Duración desde el comienzo del tratamiento hasta un "evento" predefinido, que puede incluir complicaciones específicas de la enfermedad o del tratamiento.
- Ø **Tiempo hasta la progresión (TP):** Es el tiempo desde que el paciente entra en el estudio hasta la progresión del tumor, no incluyendo la muerte.
- Ø **Tasa de supervivencia relativa:** Relación entre las probabilidades de sobrevivir de un paciente en un periodo de tiempo determinado, y las probabilidades de sobrevivir de una persona sin cáncer de la misma edad y sexo.





3. Fases de un Ensayo clínico:

- Ø **Fase I:** Primera investigación de un nuevo fármaco con potencial en personas, para determinar cómo actúa el fármaco en el cuerpo, y cómo el cuerpo reacciona frente al fármaco: cómo se absorbe, se distribuye y se metaboliza o cómo es alterado/usado por el cuerpo. Comúnmente se lleva a cabo en un pequeño grupo de voluntarios sanos.

- Ø **Fase II:** Primeros estudios para evaluar la eficacia clínica del fármaco, y por lo tanto llevado a cabo en pacientes y no en voluntarios sanos. En esta fase también se evalúan los efectos adversos a corto plazo y los riesgos de seguridad asociados al fármaco en investigación.

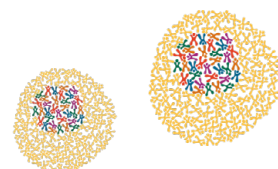
- Ø **Fase III:** Estudios llevados a cabo en un número mayor de pacientes comparando el fármaco en investigación con el mejor tratamiento existente o estándar de tratamiento en esa enfermedad en particular. Si los resultados obtenidos son positivos, toda la información obtenida hasta la fecha es recopilada en un dossier y se hace una solicitud a las autoridades sanitarias para uso clínico.

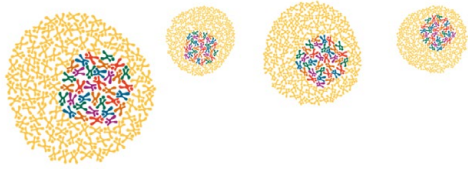
- Ø **Fase IV: Revisión del tratamiento en práctica clínica:** También conocidos como estudios post-comercialización. Se llevan a cabo después de que el medicamento haya sido aprobado por las autoridades reguladoras y pueden incluir miles de pacientes. Estos ensayos generalmente están diseñados para evaluar la seguridad y eficacia del fármaco a largo plazo, y para analizarlo en la práctica clínica habitual.

4. Diseño de un Ensayo clínico:

Cuando se diseña un ensayo clínico se tienen en cuenta diferentes parámetros para conseguir que el fármaco estudiado obtenga un resultado positivo. Éstos incluyen la población de pacientes a ser estudiada, el tratamiento que se investigará, los objetivos, etc.

El diseño de la gran parte de EECC se define al inicio y no varía a lo largo del mismo, lo que facilita la labor del Comité de ética (CE).





Antes de explicar los distintos tipos de diseños, es clave conocer que en muchos casos los estudios comparan dos poblaciones, conocidas como grupo de tratamiento y grupo control.

- Ø **El Grupo de tratamiento**": son las distintas personas que durante el EC reciben el tratamiento que se está estudiando.
- Ø **El Grupo de control**": está formado por aquellas personas que recibirán o bien un placebo o un tratamiento distinto. Aunque el tratamiento que reciben ambos grupos es distinto, todos los participantes son elegidos de la misma población, es decir, cuando se diseña el EC y se selecciona a los participantes, se evita que haya variables, ajenas al estudio, que puedan influir en el resultado.

Tipo de diseños de un EC

1. Según la forma en la que se asignan a los participantes al grupo de tratamiento o de control:

1.1 EC controlado y aleatorizado: En este caso los participantes son asignados al azar, esto quiere decir que tienen la misma probabilidad de formar parte del grupo de tratamiento o de control. Este proceso recibe el nombre de "Aleatorización".

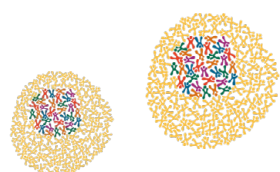
Los tipos de diseños de **ensayos aleatorizados** más comunes son:

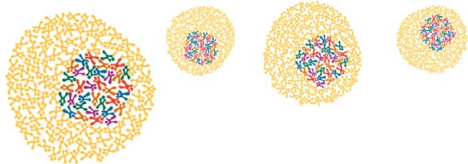
- Ø **Diseño con grupos paralelos:** En este tipo de EC, cada participante recibe el mismo tratamiento durante todo el estudio.
- Ø **Diseño con grupos cruzados.** En este caso, cada grupo de personas recibe en primer lugar un tratamiento, y tras un periodo de reposo farmacológico, recibe otro tratamiento distinto.

1.2. EC controlado y no aleatorizado: En este tipo de EC, el investigador es el encargado de asignar a los participantes a los distintos grupos, es decir, el investigador conoce qué personas irán al grupo de control y cuales al grupo de tratamiento.

2. Según si los participantes y/o investigador conocen el grupo al que se les ha asignado:

2.1. EC abierto: En un EC abierto tanto los participantes como el investigador conoce el grupo de estudio (tratamiento o control) que se le ha asignado a cada persona.





2.2. EC simple ciego: A diferencia del anterior, en este tipo de EC, el investigador sí conoce el grupo de estudio (tratamiento o control) de cada paciente, sin embargo los participantes desconocen el grupo al que pertenecen.

2.3. EC doble ciego: En este tipo de EC, ni los participantes, ni el investigador saben el grupo al que ha sido asignado cada participante. Sería lo contrario a un EC abierto. Se oculta esta información en los ensayos para evitar posibles sesgos.

3. Según el tipo de intervención del investigador:

3.1. EC observacional: En estos estudios, el investigador deja que la naturaleza siga su curso, es decir, no interviene, simplemente mira lo que sucede.

3.2. EC no observacional: Al contrario de un estudio observacional, en este caso, el investigador asigna un factor de estudio y lo controla a lo largo de la investigación.

Además en el diseño de estos EC también se pueden incluir distintos comparadores (ensayos comparativos):

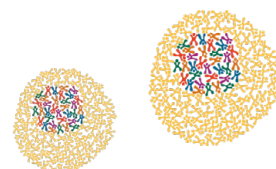
- De superioridad o de inferioridad para demostrar que el medicamento en investigación es mejor o peor que el control.
- De equivalencia para demostrar que el criterio de valoración es similar (ni peor ni mejor) en comparación con el control.
- De relación entre dosis y respuesta con el objetivo de determinar parámetros relacionados con las dosis, incluidas la dosis inicial y la dosis máxima.

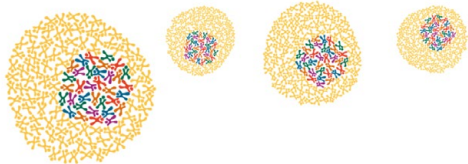
5. Interpretación de Resultados:

Conceptos estadísticos clave

El promedio de pacientes en el grupo control y en el grupo de tratamiento del estudio que alcanza un objetivo determinado dice mucho sobre el efecto real del fármaco. Aunque lo verdaderamente importante es determinar si la diferencia entre los grupos de tratamiento es estadísticamente significativa (si la diferencia observada refleja un patrón y no se debe a la casualidad) y por lo tanto puede ofrecer un verdadero beneficio a los pacientes.

Los análisis estadísticos miden y evalúan los datos del estudio para tratar de proporcionar medidas objetivas de la eficacia de los tratamientos, la probabilidad de que las diferencias entre los tratamientos muestren cambios relevantes en el riesgo de ciertos eventos (signos, síntomas o factores de la enfermedad) y dan una medida matemáticamente precisa de la eficacia y beneficios de los tratamientos. La interpretación correcta de los resultados de los





ensayos clínicos depende del adecuado y preciso análisis estadístico y la comprensión de lo que significan, tanto numéricamente como en impacto sobre los pacientes y su enfermedad.

- **Significación Estadística**

Medida matemática que sirve para evaluar la diferencia entre los grupos estudiados; se mide la diferencia en un valor (por ejemplo: número de personas que consiguieron una RC) que se ha podido observar en un grupo de tratamiento en comparación con el otro, y se considera que es estadísticamente significativa si se trata de un valor mayor que el que se podría esperar que sucediera solo por casualidad.

- **Valores de probabilidad (p)**

El **p-valor** es la probabilidad de obtener un resultado estadístico por casualidad, es decir, es la probabilidad de que la diferencia entre los brazos del ensayo clínico se deba al azar. Cuanto más bajo sea el p-valor, menos probable es que el resultado obtenido sea debido a la casualidad, y por lo tanto este resultado se podrá atribuir al fármaco sometido a ensayo.

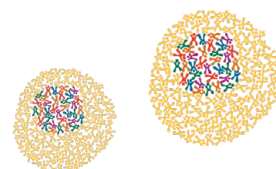
El p-valor, para que el resultado se considere significativo, por lo general se fija en 0,05. Un p-valor de 0,05 significa que hay sólo un 5% probabilidad de que el resultado haya ocurrido por casualidad – y por lo tanto que el resultado sea debido a una verdadera diferencia entre los efectos del tratamiento y el placebo o grupo control.

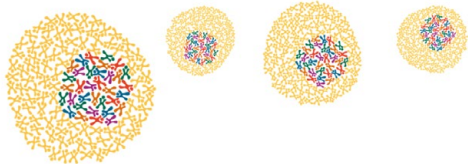
- **Promedios: la mediana y la media**

Las mejoras observadas en valores como el de supervivencia libre de enfermedad o supervivencia global, se resumen en valores que reflejan por donde está “el centro” de todo el grupo.

La mediana es el valor medio de un conjunto de números cuando están colocados en orden de menor a mayor, por ejemplo, la mediana de 5, 7, 9, 10, 13, 18, 23 es 10. En un ensayo clínico, se alcanza **la mediana** cuando el 50% de los pacientes ha experimentado un evento (como muerte o recurrencia). La mediana para una valoración final se representa normalmente con una ‘m’ minúscula, por ejemplo mELP (mediana de enfermedad libre de progresión). Es importante recordar que considerar el valor de la mediana para medir supervivencia no siempre proporciona la imagen más precisa de los efectos de un tratamiento.

Por ejemplo, si el 51% de los pacientes ganan sólo dos meses o menos de supervivencia gracias a un tratamiento, mientras que el 49% gana 10 o más meses, por definición la mediana de supervivencia se calcularía como menos de dos meses – que no es un verdadero reflejo del beneficio. Del mismo modo, si un ensayo tenía, por ejemplo, 800 pacientes, la





mediana se alcanzaría una vez que 400 de ellos alcancen el objetivo (por ejemplo, experimentar un evento en particular). Pero el otro 400 restante de participantes puede potencialmente responder mucho mejor, y la mediana no reflejaría esto.

La media es la estimación calculada al sumar un conjunto de números (por ejemplo, un conjunto de resultados) y dividiendo por el número de valores sumados. Por ejemplo la media de 5, 7, 9, 10, 13, 18, 23 es la suma de todos ellos divididos entre 7 = 12,1.

- **Hazard Ratio (HR)**

El **cociente de riesgo** o **Hazard ratio**, es el riesgo relativo de que ocurra un evento (por ejemplo, progresión de la enfermedad) en un grupo del ensayo en comparación al otro, durante toda la duración del estudio.

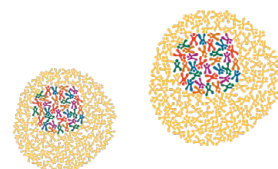
Un HR de 1 significa que no hay diferencia entre los grupos, un HR de 2 significa que hay un riesgo doble y un HR de 0,5 indica que hay la mitad de riesgo de que un evento ocurra en un grupo con respecto al otro.

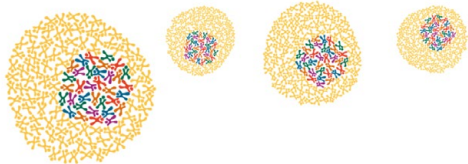
En el siguiente ejemplo, un HR para la Supervivencia Global de 0,73 indica que hay una reducción del 27% en el riesgo de progresión o muerte en el grupo tratado con el fármaco A en comparación con el fármaco B. Se calcula de la siguiente manera: $1 - 0,73$ (de HR) $\times 100 = 27\%$ de reducción del riesgo.

Es importante destacar que, a diferencia de las medias, **el Hazard ratio** tiene en cuenta la diferencia en los eventos durante **todo el período del ensayo**, no solo en un punto específico durante el ensayo o al final, por lo que es un buen predictor del efecto real del tratamiento en toda la población de pacientes. Esta metodología tiene la ventaja de utilizar toda la información disponible, incluyendo los pacientes que no completaron el ensayo por cualquier motivo. Un HR por lo tanto es más útil cuando el riesgo para la valoración final descrita no es constante con respecto al tiempo.

- **Intervalo de confianza (IC)**

El porcentaje de IC indica la certeza de que un resultado fallará en un rango de resultados marcados específicamente con "Límites de confianza" inferior y superior por ejemplo: Un resultado HR del 95% con un IC de 0,65 (inferior) – 0,80 (superior) significa que con una certeza del 95%, en las mismas condiciones de estudio el resultado de HR estará entre 0,65 y 0,80 para la misma población. Dependiendo lo estrecho o ancho de este rango se puede proporcionar información muy valiosa sobre la precisión de los resultados. Un IC estrecho implica precisión alta y un amplio IC implica precisión pobre. **El IC se utiliza como una indicación de cómo el resultado de un estudio se reflejará posteriormente en la población de pacientes en general fuera de la investigación.**





- **Reducción del riesgo absoluto (RRA) y Reducción del riesgo relativo (RRR)**

RRA es la diferencia absoluta entre el número de eventos (por ejemplo, porcentaje de pacientes que han progresado) que se produjeron en el grupo de tratamiento y el número de los eventos en el grupo control. Por ejemplo, en un estudio en el que el 10% de los pacientes tratados con el fármaco A progresaron frente a un 15% de los pacientes tratados con el fármaco B, hay una RRA del 5% en la progresión de la enfermedad con el fármaco A en comparación con el fármaco B: $RRA = 15\% - 10\% = 5\%$.

La **RRR** por otro lado, observa esa misma diferencia entre los grupos de pacientes tratados con diferentes tratamientos, pero expresa el cambio en el riesgo como un porcentaje en lugar de una diferencia en valores absolutos. Usando el ejemplo anterior, la RRR de la progresión se reduce en un 33% con el medicamento A en comparación con el medicamento B: $RRR = (15 - 10) / 15 = 5/15 = 33,3\%$.

- **Número necesario a tratar (NNT)**

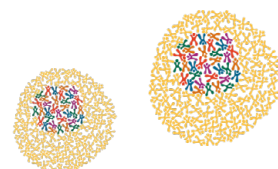
El NNT es una estadística que informa del número de pacientes que necesitan ser tratados con una terapia (o combinación de terapias) para que un paciente obtenga un determinado objetivo. El NNT se calcula a partir de datos de estudios clínicos y se considera una medida para decidir si un tratamiento beneficia a un gran número o sólo a un limitado número de pacientes que recibieron un fármaco. Cuanto menor sea el NNT más efectivo será el tratamiento.

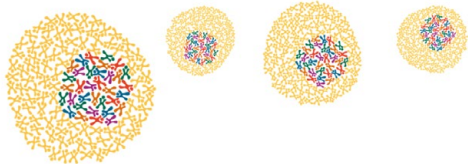
- **Odds Ratio (OR)**

Es una medida de la efectividad del tratamiento, el **RO** es el **índice de probabilidad de que un evento ocurra en el grupo de tratamiento expresado como un porcentaje de la probabilidad de que ese evento ocurra en el grupo control**. Cuanto más cercano sea el RO a 1, menor será la diferencia entre el efecto del tratamiento de intervención y el tratamiento control. Si el RO es mayor (o menor) de 1, entonces los efectos del tratamiento son mayores (o menores) que los del tratamiento control.

Importancia de evaluar los cambios en el tiempo

Los métodos estadísticos permiten analizar y examinar toda la información de un estudio en el tiempo para descubrir si hay diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos que la simple medida de la mediana (una medida tomada en un punto particular dentro del ensayo) no puede representar. Con la herramienta estadística correcta, puede realizarse una medida precisa del efecto de un tratamiento que tenga en cuenta los diferentes tiempos de inicio y la duración del tiempo que los pacientes han estado en tratamiento.





- **Curva de Kaplan-Meier (KM)**

Las curvas KM representan la proporción de la población de estudio que aún sobrevive (o libre de enfermedad o algún otro resultado especificado u objetivo) en tiempos sucesivos. Éste es el método más comúnmente utilizado para representar la supervivencia global o la eficacia de un tratamiento. En el caso de curvas de KM en los estudios de tratamiento que demuestran supervivencia global, las curvas proporcionan un gráfico para un periodo de tiempo determinado. Comparan los pacientes que reciben el fármaco en investigación con los del grupo control, mostrando el porcentaje de pacientes que siguen vivos en un momento determinado. Calcula este porcentaje de acuerdo al tiempo que un paciente ha estado recibiendo un tratamiento, en lugar de considerar desde cuándo entraron en el estudio.

Cuanto mayor sea la separación de las curvas, mayor será la diferencia entre los grupos de tratamiento en el valor que estén siendo analizados. Si los grupos de tratamiento representados en la curva KM siguen un camino similar, el resultado sugiere que hay sólo una pequeña diferencia entre los grupos del estudio en el valor medido. Si los grupos se uniesen, significaría que en ese momento determinado no había diferencia entre los dos grupos del estudio.

- **Forest plot (FP) : Análisis de Subgrupos**

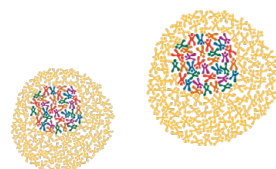
Cuando varios ensayos han estudiado un mismo tratamiento, o subgrupo de pacientes dentro de un ensayo que puedan responder de manera diferente al tratamiento, el análisis de subgrupos es una manera de mostrar y comparar los diferentes grupos de información.

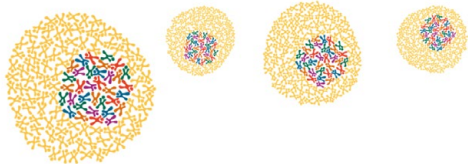
El análisis de subgrupos es una forma útil de analizar de un vistazo si el beneficio o el efecto de un tipo de tratamiento es uniforme en todos los estudios o en los diferentes subgrupos de pacientes. Un conjunto de datos, por ejemplo un subgrupo o estudio determinado, generalmente se muestra con un cuadrado. El tamaño de los cuadrados es proporcional al tamaño o peso (importancia) de los datos descritos, y las líneas horizontales a ambos lados de cada cuadrado representan los intervalos de confianza.

La gráfica muestra visualmente si un tratamiento proporciona o no un resultado positivo en un grupo particular de pacientes en relación con otro tratamiento, usando dos columnas y una línea vertical divisoria que representa el momento en que el tratamiento (¿deja de tener efecto?). Habitualmente, los análisis de subgrupos proporcionan hipótesis de trabajo para estudios prospectivos posteriores.

6. Legislación de los EC:

Para que los ensayos clínicos se lleven a cabo con las máximas garantías para los pacientes y de forma transparente, existen distintas leyes que deben cumplirse. Los documentos que recogen la legislación de ensayos clínicos en España son:

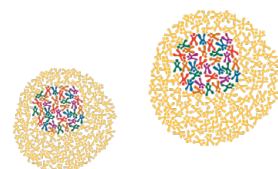


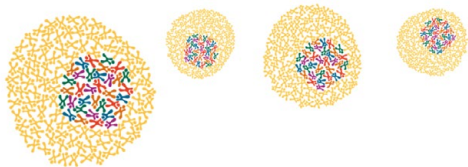


- Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.
- Ley 29/2008, de 28 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
- Real Decreto Legislativo 1/2015, de 25 de julio, amparó en su título III los ensayos clínicos con medicamentos bajo la rúbrica. De las garantías de la investigación de los medicamentos de uso humano.
- Orden SCO/256/2007, de 5 de febrero, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de buena práctica clínica y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de medicamentos en investigación de uso humano.
- Directiva 2005/28/CE de la Comisión, de 8 de abril, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de las buenas prácticas clínicas respecto a los medicamentos en investigación de uso humano.
- Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, **los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos** y el Registro Español de Estudios Clínicos.

Los Comités de Ética de la Investigación (CEI) y sus funciones:

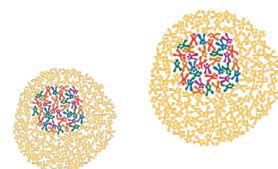
- Son órganos multidisciplinares e independientes cuya misión es velar por la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de las personas que participan en un ensayo clínico.
- Dentro de ellos, se encuentra el **Comité de Ética de la Investigación con medicamentos, CEIm**, cuyo papel es fundamental en un ensayo clínico, puesto que está acreditado para emitir un dictamen sobre un estudio clínico con medicamentos. Sin este comité no se podría comenzar la investigación puesto que desempeña las siguientes funciones:
 - Evaluar los aspectos metodológicos, éticos y legales del ensayo clínico.
 - Evaluar las modificaciones sustanciales que pudieran surgir.
 - Realizar un seguimiento de manera continuada del estudio, desde su inicio hasta su fin.
- **Para llevarlas a cabo, no debe estar influenciado y valorará los ensayos de manera objetiva e independiente**, se evita así que los intereses por el desarrollo de un medicamento nuevo estén por encima de los intereses del paciente. Además, garantizará la confidencialidad, haciendo pública una declaración de conflicto de intereses.
- Por este motivo, el comité estará formado como mínimo por 10 miembros (médicos, farmacéuticos, etc.), de los cuales **al menos uno de ellos representará los intereses de los pacientes y será ajeno a la investigación**, tal y como recoge el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, que entró en vigor el 13 de enero de 2016.
- En ocasiones, además deberá contar con miembros especializados, como es el caso de ensayos clínicos con menores o con personas con capacidad modificada para dar su consentimiento.

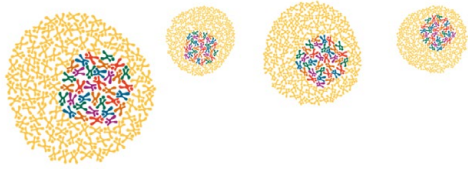




7. Otros términos:

- **Acontecimiento adverso:** Cualquier incidencia perjudicial en un paciente o sujeto de investigación clínica tratado con un medicamento, aunque no tenga relación causal alguna con dicho tratamiento.
- **Estudio pivotal:** Es el estudio clínico que forma la base de la solicitud a las autoridades sanitarias para la aprobación de un fármaco. Por lo general son ensayos de fase III, controlados, aleatorizados, doble ciego y que incluyen un gran número de pacientes.
- **Investigación preclínica:** Se conoce así a la etapa que tiene lugar antes de comenzar cualquier EC en individuos en la que se demuestra la seguridad y eficacia usando modelos informáticos, células y animales. También se conocen como estudios de laboratorio.
- **Primera línea / Segunda línea:** La “línea” del tratamiento describe el orden en que se utiliza una terapia. Una primera línea es el tratamiento inicial. Se recurre a la segunda línea cuando la terapia de primera línea no funciona o el paciente recae (en caso de tumores)
- **Reacción Adversa Grave:** Reacción adversa que ponga en peligro la vida o incluso cause la muerte, exija o alargue la hospitalización del paciente, ocasione discapacidad o invalidez significativa, o constituya una anomalía congénita o defecto de nacimiento.
- **Reacción Adversa:** Cualquier respuesta perjudicial no intencionada a un medicamento que tenga lugar a dosis que se apliquen normalmente en el ser humano.
- **Estudio clínico:** Toda investigación relativa a personas destinada a:
 - 1º. Descubrir o comprobar los efectos clínicos, farmacológicos o demás efectos farmacodinámicos de uno o más medicamentos.
 - 2º. Identificar cualquier reacción adversa a uno o más medicamentos.
 - 3º. Estudiar la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción de uno o más medicamentos, con el objetivo de determinar la seguridad y/o eficacia de dichos medicamentos.
- **Promotor:** Individuo, empresa, institución u organización responsable de iniciar, gestionar y organizar la financiación de un ensayo clínico.
- **Investigador:** Persona encargada de la realización del ensayo clínico en un centro de ensayos clínicos.
- **Investigador principal:** Investigador responsable de un equipo de investigadores que realizan un ensayo clínico en un centro de ensayos clínicos.
- **Investigador coordinador:** Investigador responsable de la coordinación de los investigadores de los centros participantes en un ensayo multicéntrico.
- **Investigador clínico contratado:** Aquel investigador contratado por el centro o entidades de investigación relacionadas con éste para la realización de uno o varios ensayos clínicos, siempre que cuenten con la titulación exigible para el desarrollo de las funciones que le son asignadas y pueda desarrollar estas en el marco asistencial del centro.





- **Sujeto de ensayo:** Persona que participa en un ensayo clínico, bien como receptor del medicamento en investigación o bien como control.
- **Consentimiento informado:** La expresión libre y voluntaria por parte de un sujeto de ensayo clínico de su voluntad de participar en un ensayo clínico determinado, tras haber sido informado de todos los aspectos del mismo que sean pertinentes para su decisión de participar o, en el caso de los sujetos de ensayo menores o incapaces, una autorización o acuerdo de sus representantes legalmente designados de incluirlos en el ensayo clínico.
- **Protocolo:** Documento donde se describen los objetivos, el diseño, la metodología, las consideraciones estadísticas y la organización de un ensayo clínico. El término «protocolo» comprende las sucesivas versiones de los protocolos y sus modificaciones.
- **Manual del investigador:** Recopilación de datos clínicos y no clínicos sobre el medicamento en investigación que sean pertinentes para el estudio de dicho fármaco en seres humanos.
- **Monitor:** Profesional capacitado con la necesaria formación y competencia clínica y/o científica, elegido por el promotor para el seguimiento directo de la realización del ensayo. Sirve de vínculo entre el promotor y el investigador principal, cuando éstos no concurren en la misma persona. En ningún caso el monitor debe formar parte del equipo investigador.
- **Organización de investigación por contrato (CRO):** Persona física o jurídica contratada por el promotor para realizar funciones o deberes del promotor en relación con el ensayo clínico.

