

8. ANNEXES

Annex 1. Ethics committee approval certificate for the treatment of human liver samples



Hospital Clínic Universitari



DEPARTAMENT CLÍNIC MALVA-ROSA

INFORME DEL COMITE ETICO DE INVESTIGACION CLINICA DEL HOSPITAL CLINIC UNIVERSITARI DE VALENCIA

Doña Cristina Gomis Gozalbo, Vicepresidenta del Comité Ético de Investigación del Hospital Clínic Universitari de Valencia

CERTIFICA

Que en este Comité, en su reunión de fecha 20 de diciembre de 2018, y según consta en el acta de la misma, se han analizado los aspectos éticos (Protocolo versión 1 de 21 de noviembre de 2018; HIP/CI Paciente Cirugía Pancreática o Biliar versión 2 de 21 de diciembre de 2018; HIP/CI Paciente con Enfermedad Hepática versión 2 de 21 de diciembre de 2018) y científicos relacionados al proyecto de investigación que lleva por título:

Nuevas dianas farmacológicas para el tratamiento de la enfermedad hepática crónica: rutas de señalización JAK-STAT1 y JAK-STAT3 como punto de partida. (2018/272)

Mismo que será llevado a cabo en el Servicio de Gastroenterología y en la Universitat de València y cuyos investigadores principales son el Dr. Joan Tosca Cuquerella y la Dra. Nadezda Apostolova, acordando que reúne las características adecuadas referentes a información a los pacientes y cumplimiento de los criterios éticos para la investigación médica y biomédica establecidos en la ***Declaración de Helsinki*** (Junio 1964, Helsinki, Finlandia) de la Asamblea Médica Mundial, y sus revisiones (Octubre 1975, Tokio, Japón), (Octubre 1983, Venecia, Italia), (Septiembre 1989, Hong Kong), (Octubre 1996, Somerset West, Sudáfrica), (Octubre 2000, Edimburgo), (Octubre 2008 Seúl, Corea) y (Octubre 2013 Fortaleza, Brasil) y en la ***Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos del Hombre de la UNESCO*** y los acuerdos del ***Protocolo Adicional del Consejo de Europa para la protección de los Derechos del Hombre y de la dignidad del ser humano frente a la aplicaciones de la biología y de la medicina*** (París 12-1-1998, ratificado el 23-7-1999).

Lo que certifico a efectos oportunos.

Valencia, 20 de diciembre de 2018.

Fdo. : Doña Cristina Gomis Gozalbo
Vicepresidenta del Comité Ético de Investigación Clínica

Annex 2. Controls informed consent

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio: "Nuevas dianas farmacológicas para el tratamiento de la enfermedad hepática crónica: rutas de señalización JAK-STAT1 y JAK-STAT3 como punto de partida"

Investigador principal: Dra. Nadezda Apostolova

Centro: Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Valencia

Teléfono de contacto: 963 983 767

Yo _____ he sido informado debidamente de los objetivos del estudio que se está realizando y de la confidencialidad de mis datos por lo que Autorizo que se me tome una muestra sanguínea para que sea utilizada con fines científicos.

Firma del paciente

Fecha:

Por favor, proporcione la siguiente información

Edad: _____ Sexo: _____

Peso: _____ Altura: _____

Fumador: Si No

Ingesta de alcohol: Nunca Esporádicamente Habitualmente

Patología crónica que padece:

- Hipercolesterolemia
- ~~Hipertigliceridemia~~
- Hipotiroidismo
- Hipertiroidismo
- Hipertensión
- Artritis
- Diabetes
- Enfermedad hepática
- Otra. Indique cual _____

Medicamentos que toma habitualmente o que ha tomado en el último mes:

Indique cuales _____

Annex 3. Informed consent for the donation of liver tissue



Hospital Clínic Universitari



HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE SOMETIDO A CIRUGÍA PANCREÁTICA O BILIAR

TÍTULO DEL ESTUDIO: Nuevas dianas farmacológicas para el tratamiento de la enfermedad hepática crónica: rutas de señalización JAK-STAT1 y JAK-STAT3 como punto de partida	
PROMOTOR	
INVESTIGADOR PRINCIPAL	Joan Tosca Cuquerella
SERVICIO	Gastroenterología
CENTRO	Hospital Clínic Universitario

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de su centro, de acuerdo a la legislación vigente, Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. Nuestra intención es que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda decidir si acepta o no participar en este estudio. Lea esta hoja de información con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno. Así mismo, podrá solicitar cualquier explicación que desee sobre cualquier aspecto del estudio y sus implicaciones a lo largo del mismo contactando con el investigador principal del proyecto, el Dr. **Joan Tosca Cuquerella** en el teléfono **961 97 35 00 Ext: 436 448**.

1. Participación voluntaria

Le invitamos a participar en el estudio porque se va a someter a una cirugía pancreática o biliar. Debe saber que su participación en este estudio es totalmente voluntaria y que puede decidir NO participar. Si decide participar, puede cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su atención sanitaria. Así mismo, podrá retirarse del estudio en cualquier momento, sin tener que dar explicaciones.

2. Justificación y Objetivo del estudio

La enfermedad hepática crónica y, particularmente, la enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) representa actualmente un problema creciente en nuestra sociedad, especialmente debido al importante aumento en la incidencia de diabetes mellitus y obesidad. De hecho, se ha convertido en la causa más frecuente de disfunción hepática en los países desarrollados - se estima que en España una de cada cuatro personas padece esta enfermedad. Aunque en algunos pacientes se manifiesta solo como acumulación de lípidos en el hígado, en muchos otros progresa a estadios más graves como es la esteatohepatitis, la fibrosis, la cirrosis y el cáncer de hígado. Desgraciadamente, no existen tratamientos específicos ni efectivos para su diagnóstico y pronóstico. Por todo ello, existe un gran interés en la identificación de posibles moléculas útiles para el tratamiento y el diagnóstico de la enfermedad. El objetivo de este estudio es buscar estas dianas moleculares con potencial diagnóstico, pronóstico o terapéutico para la enfermedad hepática crónica.

3. Descripción del estudio

Teniendo en cuenta que el número de pacientes con enfermedad hepática crónica de los que se podrá obtener muestras de su hígado va a ser bastante baja, se obtendrán también muestras hepáticas obtenidas de pacientes sin enfermedad hepática crónica. En este caso, se utilizarán

resecciones hepáticas de pacientes intervenidos de colecistectomía o cirugía pancreática. Se prevé la inclusión de 10 pacientes.

4. Actividades del estudio

Se prevé obtener el número total de muestras a lo largo de 1 año (10 pacientes). A partir de la última muestra recogida se añadirán 6 meses para el análisis y publicación de los datos. En un principio, no se prevé que su participación en el estudio conlleve la realización de más visitas y más pruebas de las que se realizarían si no participara. Tampoco se prevé la realización de exploraciones y actividades complementarias o extraordinarias por su participación en el estudio. En el caso de que sean necesarias por el desarrollo del proyecto, Ud. será informado debidamente.

5. Riesgos y molestias derivados de su participación en el estudio

En el caso de la donación de una muestra de tejido hepático, el riesgo es la presencia de hemorragia, pero se trata de una reacción cuya frecuencia es muy baja. Además, la probabilidad de esta complicación es aún menor dado el tamaño tan reducido de la muestra extraída. No se prevén molestias de ningún otro tipo.

6. Posibles beneficios

Es muy posible que usted no obtenga ningún beneficio para su salud por participar en este estudio, pero podrá ayudar a conocer mejor la enfermedad hepática crónica, y mejorar el pronóstico y el tratamiento de futuros pacientes.

7. Protección de datos personales

El investigador/promotor y el centro son responsables respectivamente del tratamiento de sus datos y se comprometen a cumplir con la normativa de protección de datos en vigor, la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales, el Real Decreto que la desarrolla (RD 1720/2007) y el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD).

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código, de manera que no incluya información que pueda identificarle, y sólo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

El acceso a su información personal identificada quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades competentes, al Comité de Ética de la Investigación y personal autorizado por el promotor (monitores del estudio, auditores), cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

De acuerdo a lo que establece la legislación de protección de datos, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio. Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos, pero sí se utilizarán los que ya se hayan recogido.

Además, puede limitar el tratamiento de datos que sean incorrectos, solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad) los datos que usted ha facilitado para el estudio. Para ejercitar

Hospital Clínic Universitari

sus derechos, diríjase al investigador principal del estudio o al Delegado/a de Protección de Datos del centro/institución en dpd@gva.es. Así mismo tiene derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho.

Los datos codificados pueden ser transmitidos a terceros y a otros países, pero en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito o para su uso en publicaciones científicas, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

8. INFORMACIÓN RELATIVA A MUESTRAS BIOLÓGICAS

Su participación en este estudio conlleva la obtención y utilización de muestras biológicas con fines de investigación, para lo que se observará la Ley 14/2007 de investigación biomédica y el Real Decreto 1716/2011 de Biobancos, normativas que garantizan el respeto a los derechos que le asisten.

Al firmar este documento, revisado y evaluado favorablemente por el Comité de Ética de Investigación de su centro, usted acepta que se utilicen sus muestras para las finalidades del presente estudio.

8.1 Procedimientos de obtención de muestras, molestias y posibles riesgos

Las muestras serán obtenidas durante el seguimiento habitual de su enfermedad o proceso asistencial, pero se trata de un procedimiento fuera de la práctica clínica habitual.

Se le solicita permiso para utilizar con fines científicos una muestra de su hígado. Se le pedirá que done una pequeña muestra hepática durante la intervención quirúrgica que se le vaya a realizar como parte de proceso asistencial. No espera ningún efecto negativo de este procedimiento para Ud. y la única reacción indeseada sería hemorragia en la zona de extracción del tejido pero es un efecto muy poco frecuente.

Las muestras estarán asociadas a un código que solo podrá ser relacionado con su identidad por personal autorizado, de la misma manera que se ha explicado previamente con los datos obtenidos durante el estudio.

Los datos que se deriven de la utilización de estas muestras se tratarán del mismo modo que el resto de datos que se obtengan durante este estudio en cuanto a la protección de datos.

Las muestras y los datos asociados se mantendrán bajo las condiciones de seguridad adecuadas y se garantiza que los sujetos no podrán ser identificados a través de medios considerados razonables por personas distintas a las autorizadas.

Es posible que sea necesario algún dato o muestras adicionales. En ese caso, su médico se pondrá en contacto con usted para solicitarle de nuevo su colaboración. Se le informará de los motivos y se le solicitará de nuevo su consentimiento.

8.2 Beneficios esperados

No se espera un beneficio directo por su participación en el estudio. No obstante, los conocimientos obtenidos gracias a los estudios llevados a cabo a partir de sus muestras y de muchas otras pueden ayudar al avance científico.

No percibirá ningún beneficio económico por la donación de las muestras y la cesión de los datos proporcionados, ni tendrá derechos sobre posibles beneficios comerciales de los descubrimientos que puedan conseguirse como resultado de la investigación efectuada.

8.3. Lugar de análisis y almacenamiento de muestras

Durante el desarrollo del estudio sus muestras pueden ser analizadas en la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia. Durante este proceso el responsable de las muestras será el promotor/investigador del estudio.

8.4. Implicaciones de la información obtenida al analizar las muestras

En el caso de que usted lo solicite, se le podrá facilitar información acerca de los estudios generales del presente estudio.

En el caso de que en este estudio se obtengan datos que pudieran ser clínica o genéticamente relevantes para usted, e interesar a su salud o a la de su familia, podrá solicitar que le sean comunicados por su médico del estudio.

No obstante, si usted manifiesta su negativa a ser informado, pero según criterio del médico responsable, la información obtenida sea necesaria para evitar un grave perjuicio para su salud o la de sus familiares biológicos, se informará a un familiar próximo o a un representante, previa consulta al Comité de Ética Asistencial del centro. La comunicación de esta información se llevará a cabo por profesionales que le podrán explicar adecuadamente su relevancia y las opciones que se pudieran plantear. En caso de información genética clínicamente relevante podrá recibir el preceptivo consejo genético.

8.5. Uso futuro de las muestras

Las muestras serán conservadas en el Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia hasta que sean procesadas (no más de un mes), tras lo cual se destruirán.

Una vez finalizado el estudio, las muestras sobrantes serán destruidas. Además, este material no será bajo ningún concepto ni en ningún momento motivo de lucro, bien sea por la venta del material o de los derechos para realizar estudios sobre los mismos.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

TÍTULO DEL ESTUDIO: Nuevas dianas farmacológicas para el tratamiento de la enfermedad hepática crónica: rutas de señalización JAK-STAT1 y JAK-STAT3 como punto de partida	
PROMOTOR	
INVESTIGADOR PRINCIPAL	Joan Tosca Cuquerella
SERVICIO	Gastroenterología
CENTRO	Hospital Clínic Universitario

Yo, _____ <<nombre y apellidos del participante>>
(Nombre de puño y letra por el paciente)

He leído la hoja de información que se me ha entregado sobre el estudio.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con _____ <<nombre del investigador>>
(Nombre de puño y letra por el paciente)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera.

- Sin tener que dar explicaciones.

- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Consiento al uso y tratamiento de mis datos personales para esta investigación en las condiciones explicadas en esta hoja de información.

Uso de Muestras

Consiento al almacenamiento y uso de las muestras y de los datos asociados para esta investigación en las condiciones explicadas en esta hoja de información.

SI NO

Deseo que el médico del estudio me comunique la información derivada de la investigación (genética o no genética, a matizar dependiendo del caso) que pueda ser relevante y aplicable para mi salud o la de mis familiares:

SI NO Teléfono o e-mail de contacto

Consiento a ser contactado en el caso de necesitar más información o muestras biológicas adicionales.

SI NO Teléfono o e-mail de contacto

Recibiré una copia firmada y fechada de este documento de consentimiento informado

Firma del participante

Fecha: ____/____/____

Firma del investigador

Fecha: ____/____/____

(Firma y fecha de puño y letra por el paciente)

Hospital Clínic Universitari

CONSENTIMIENTO INFORMADO REPRESENTANTE LEGAL

TÍTULO DEL ESTUDIO: Nuevas dianas farmacológicas para el tratamiento de la enfermedad hepática crónica: rutas de señalización JAK-STAT1 y JAK-STAT3 como punto de partida	
PROMOTOR	
INVESTIGADOR PRINCIPAL	Joan Tosca Cuquerella
SERVICIO	Gastroenterología
CENTRO	Hospital Clínic Universitario

Yo, _____ <<nombre y apellidos del representante>>, en calidad de _____
(Nombre de puño y letra por el representante)
_____ <<indicar parentesco>>, de _____ <<nombre y apellidos del participante>>
(Nombre de puño y letra por el representante)

He leído la hoja de información que se me ha entregado sobre el estudio.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con _____ <<nombre del investigador>>
(Nombre de puño y letra por el representante)

Comprendo que su participación es voluntaria.

Comprendo que puede retirarse del estudio:

- Cuando quiera.
- Sin tener que dar explicaciones.
- Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para su participación en el estudio

Consiento al uso y tratamiento de sus datos personales para esta investigación en las condiciones explicadas en esta hoja de información.

Uso de Muestras

Consiento al almacenamiento y uso de las muestras y de los datos asociados para esta investigación en las condiciones explicadas en esta hoja de información.

SI NO

Deseo que el médico del estudio me comunique la información derivada de la investigación (genética o no genética, a matizar dependiendo del caso) que pueda ser relevante y aplicable para mi salud o la de mis familiares:

SI NO Teléfono o e-mail de contacto: _____

Consiento a ser contactado en el caso de necesitar más información o muestras biológicas adicionales.

SI NO Teléfono o e-mail de contacto _____

Recibirá una copia firmada y fechada de este documento de consentimiento informado

Firma del representante legal, familiar o persona vinculada de hecho

Fecha: ____/____/____
(Firma y fecha de puño y letra por el representante)

Firma del investigador

Fecha: ____/____/____

Hospital Clínic Universitari

CONSENTIMIENTO INFORMADO ORAL ANTE TESTIGOS

TÍTULO DEL ESTUDIO: Nuevas dianas farmacológicas para el tratamiento de la enfermedad hepática crónica: rutas de señalización JAK-STAT1 y JAK-STAT3 como punto de partida	
CÓDIGO DEL ESTUDIO	
PROMOTOR	/
INVESTIGADOR PRINCIPAL	Joan Tosca Cuquerella
SERVICIO	Gastroenterología
CENTRO	Hospital Clínic Universitario

Yo, _____ <<nombre y apellidos del testigo>>,
(Nombre de puño y letra por el testigo)
como testigo, afirmo que en mi presencia se ha informado a D/Dª
_____ <<nombre y apellidos del participante>>
(Nombre de puño y letra por el testigo)
y se ha leído la hoja de información que se le ha entregado sobre el estudio, de modo que:

Ha podido hacer preguntas sobre el estudio.
Ha recibido suficiente información sobre el estudio.
Ha hablado con _____ <<nombre del investigador>>
(Nombre de puño y letra por el testigo)

Comprende que su participación es voluntaria.
Comprende que puede retirarse del estudio:
- Cuando quiera.
- Sin tener que dar explicaciones.
- Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

Presta libremente su conformidad para su participación en el estudio.
Consiente al uso y tratamiento de sus datos personales para esta investigación en las condiciones explicadas en esta hoja de información.

Uso de Muestras

Consiente al almacenamiento y uso de las muestras y de los datos asociados para esta investigación en las condiciones explicadas en esta hoja de información.

SI NO

Desea que el médico del estudio me comunique la información derivada de la investigación (genética o no genética, a matizar dependiendo del caso) que pueda ser relevante y aplicable para mi salud o la de mis familiares:

SI NO Teléfono o e-mail de contacto _____

Consiente a ser contactado en el caso de necesitar más información o muestras biológicas adicionales.

SI NO Teléfono o e-mail de contacto _____

Recibirá una copia firmada y fechada de este documento de consentimiento informado

Firma del testigo

Fecha: ____/____/____

(Firma y fecha de puño y letra por el testigo)

Firma del investigador

Fecha: ____/____/____