



EVALUACIÓN DEL RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DEL VIRUS DE LA ESTOMATITIS VESICULAR (VSV) MODIFICADO GENÉTICAMENTE (VACUNA BPSC-1001/rVSVΔG-ZEBOV GP/V920)

(Notificación B/ES/15/09)

Título del ensayo

"Ensayo Clínico Fase III, aleatorizado y controlado con placebo para evaluar la seguridad y la capacidad inmunogénica de tres lotes de estabilidad y un lote de dosis alta de rVSV-ZEBOV-GP (vacuna contra el virus del Ébola V920) en adultos sanos".

Características del ensayo

Merck Sharp & Dohme de España S. A (MSD) propone realizar un ensayo clínico de Fase III para continuar con un proyecto de investigación de una vacuna contra el virus del Ébola. Este ensayo se desarrollará exclusivamente en el Hospital Universitario de la Paz - IdiPaz, dentro de las instalaciones de la Unidad de Investigación Clínica, bajo la dirección del Investigador Principal Dr. José Ramón Arribas, que lidera un equipo experto en el manejo y control de la enfermedad de Ébola.

El objetivo final de este ensayo clínico, enmarcado en un programa de desarrollo clínico internacional, es obtener la autorización de la vacuna BPSC-1001/rVSVΔG-ZEBOV GP/V920 para introducirla en la epidemia de virus del Ébola que se encuentra activa en África occidental.

MSD está liderando el desarrollo de esta vacuna con el fin de poder dar respuesta a esta necesidad sanitaria no cubierta. Para ello se han escogido países como Estados Unidos, Dinamarca, Reino Unido y España. Para garantizar la participación de España en este importante estudio, MSD España además de remitir esta notificación, ha realizado otras gestiones oportunas con la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, el Comité Ético de Investigación Clínica y la Gerencia del Hospital Universitario de la Paz, para obtener su autorización.

La liberación del OMG se realizará en la Unidad de Investigación Clínica, en las instalaciones del Hospital Universitario de la Paz, que cuenta con acceso restringido, y es en donde se recibirá, se almacenará y se administrará la medicación a los pacientes.

El procedimiento clínico propuesto será el siguiente: desde la Unidad de Investigación Clínica se enviarán los viales congelados al Servicio de Farmacia del Hospital donde se descongelarán y se cargarán las jeringas para la administración, todo ello bajo cabina de bioseguridad de Clase II.

Desde este Servicio, la jeringa cargada será transportada en una caja anti-derrame, herméticamente cerrada y correctamente etiquetada como "contiene OMG", hasta la habitación en la que será administrada al paciente. El servicio de farmacia está informado y completamente de acuerdo con este procedimiento.



La administración de la vacuna a los sujetos participantes se realiza por vía intramuscular en el músculo deltoides. La administración se realizará en una habitación independiente del IdiPaz, en pacientes sanos y bajo condiciones ambientales controladas.

Todo el personal involucrado en el ensayo tendrá en cuenta las prácticas de bioseguridad de tipo 2 específicas para OMG durante la recepción, manipulación, transporte, administración y eliminación.

El notificador propone iniciar el ensayo clínico Fase III en Septiembre de 2015 y se estima una duración de 10 meses. La administración de la vacuna se produce una única vez para cada sujeto participante y se espera una liberación limitada en cada sujeto a través de fluidos biológicos durante no más de 2 semanas tras la administración.

La recolección de muestras de suero de los voluntarios sanos tras la vacunación se realizará de acuerdo al protocolo clínico y los manuales específicos. Estas muestras de suero para investigación futura serán recogidas en el día 1 y 28 y a los 6 meses tras la vacunación (única).

Todos los sujetos participantes en el ensayo clínico propuesto recibirán un documento de instrucciones de medidas a seguir para evitar la diseminación del virus vacunal a otras personas y al medio ambiente (**Hoja de instrucciones al sujeto participante**).

Características del OMG

La vacuna recombinante se ha generado mediante un sistema de reversión genética con el objeto de eliminar e incluir secuencias para construir el vector recombinante final. Esta vacuna consta de un virus de la estomatitis vesicular recombinante (rVSV) en el que se ha eliminado la glicoproteína (GP) que codifica para la envoltura del virus de la estomatitis vesicular (VSV) y se ha sustituido por la GP de la envoltura correspondiente del virus del Ébola de Zaire (ZEBOV, cepa Kitwit), que es el antígeno principal que provoca la respuesta inmunitaria al virus del Ébola. La envoltura de cada partícula vírica producida posteriormente contiene múltiples copias de la glucoproteína de ZEBOV.

La obtención del virus que constituirá la vacuna recombinante se produce mediante un sistema de reversión genética que consiste en la transfección de células Vero con 5 plásmidos que contienen la información necesaria. Los cinco plásmidos son los siguientes:

- pCAGGS-T7 (plásmido auxiliar que contiene el promotor T7)
- pBS-N (plásmido auxiliar que contiene el gen de la proteína N del VSV)
- pBS-L (plásmido auxiliar que contiene gen de la proteína L del VSV)
- pBS-P (plásmido auxiliar que contiene gen de la proteína P del VSV)
- XN2-ZEBOV VSV GP (plásmido que contiene el genoma completo VSV con el gen ZEBOV GP reemplazando el gen VSV GP).

Finalmente la vacuna recombinante definitiva procede de un clon aislado de rVSV que se ha purificado mediante rondas de amplificación y se ha comprobado su identidad mediante técnicas de secuenciación.



El organismo modificado genéticamente final obtenido es por tanto una vacuna quimérica de virus vivos atenuados. La restricción en el tropismo del virus recombinante contribuye a su atenuación en comparación con la cepa de tipo salvaje de VSV GP, si bien es un virus replicativo que produce viremia en la mayoría de los vacunados, aunque de baja intensidad y corta duración.

Esta vacuna recombinante contiene únicamente la glicoproteína GP del virus Ébola y por lo tanto no hay que considerar riesgos relacionados con la enfermedad producida por el Ébola sino con la producida por el vector VSV, la estomatitis vesicular. Sin embargo, no hay que olvidar que la GP es un factor de virulencia del Ébola relacionado con el bloqueo de anticuerpos producidos frente al virus y con las lesiones endoteliales, que pueden atribuirse a un efecto de tipo “endotoxina” propio de la GP. Estos efectos son causados principalmente por formas solubles de la GP liberadas durante la multiplicación del Ébola y no tienen necesariamente que aparecer durante la infección por VSV. Sin embargo, algunos de los efectos secundarios descritos (púrpura y exantemas) sí que podrían deberse a este factor de virulencia, siendo precisamente su estudio, uno de los objetivos de este ensayo.

Estos riesgos son de importancia moderada y pueden ser asumidos dentro de la contención de nivel 2. El notificador informa que la vacuna se ha clasificado así mismo como nivel de bioseguridad 2 por el Comité Consultivo en Patógenos Peligrosos (ACDP) del Departamento de Sanidad del Reino Unido.

Identificación de riesgos potenciales

1) Estabilidad genética, reversión, potencial de integración y latencia

El virus rVSV-ZEBOV-GP/V920/BPSC-1001 es competente para replicación, se multiplica en títulos elevados en cultivos celulares (que se utilizan para fabricar la vacuna) pero se encuentra muy atenuado *in vivo*, de modo que provoca una infección autolimitante seguida de una respuesta inmunitaria adaptativa (anticuerpos y linfocitos T) contra la GP del virus del Ébola.

Al igual que con otras vacunas de virus vivos atenuados, la masa antigénica se expande durante la replicación, los antígenos expresados en el interior de las células poseen una conformación nativa y existe una respuesta inmunitaria rápida y duradera inducida tras solo una dosis de vacuna.

La vacuna quimérica con reemplazo de ZEBOV GP tiene una cinética de crecimiento aproximadamente 33% más lenta que la del virus VSV de tipo salvaje en cultivos de células Vero, lo que contribuye a la atenuación (Garbutt et al., 2004). La base para la atenuación del virus GP rVSVΔG-ZEBOV no se ha determinado, pero es probablemente debido a la quimerización por la sustitución del gen que codifica la GP envolvente nativa por un gen heterólogo.

La CNB considera que, en una fase más avanzada del proceso de autorización de la vacuna, se deberá realizar más estudios para comprobar cuál es la base de esta atenuación

2) Patogenicidad

El virus de la estomatitis vesicular (VSV) (organismo receptor) se clasifica como patógeno para humanos en el grupo de riesgo 2 de la Unión Europea (UE) de conformidad con la Directiva



2000/54/CE sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo.

Esta vacuna fue generada en Canadá y, si bien el equipo de investigación manipuló allí muestras del virus de Ébola (organismo donante) bajo un nivel de bioseguridad BSL-4, el organismo modificado genéticamente resultante que será utilizado para esta liberación voluntaria se considera de nivel de bioseguridad tipo 2, y por ello se tomarán medidas de este nivel de riesgo para su manejo en el entorno del ensayo clínico.

Los cerdos son los únicos animales en los que se ha demostrado que hay una susceptibilidad a la infección del Ébola que puede completarse con una infección activa. Las pruebas de seguridad de la vacuna en cerdos han demostrado que la administración de la vacuna no ha generado enfermedad en estos animales y los niveles de virus secretado son mínimos. Los resultados preclínicos en este modelo muestran una respuesta inmunológica frente a la vacuna específica del virus Ébola y no del VSV quedando patente la especificidad de la respuesta inmune deseada. Además, los datos demuestran que es altamente improbable que esta vacuna pueda ser diseminada mediante transmisión entre e intra especies (por ejemplo, por picaduras de artrópodos).

3) Capacidad de supervivencia, establecimiento y diseminación

En ensayos clínicos realizados anteriormente se ha observado que los individuos vacunados presentan niveles bajos de virus en sangre durante una o dos semanas después de la vacunación. También se ha comprobado que la excreción de virus en secreciones humanas y orina es poco frecuente y a niveles bajos y por ello parece representar un mínimo riesgo de transmisión a otras personas.

En el caso de que ocurriera una transferencia génica horizontal debida a una liberación potencial al medio ambiente a través de secreciones, se considera improbable que las secuencias de la vacuna puedan conferir una ventaja selectiva a las bacterias ya que la vacuna rVSV-ZEBOV-GP/V920/BPSC-1001 es de naturaleza atenuada, no contiene ningún promotor procariota, ningún antibiótico o algún otro tipo de resistencia genética o gen que pudiera estimular o disminuir su crecimiento. Por ello, es improbable que la vacuna pudiera interferir con el control de microorganismos patógenos o que pudiera tener algún efecto en la dinámica natural de las poblaciones microbianas o los ciclos biogeoquímicos en cualquier sitio específico del medio ambiente.

No obstante, se ha solicitado desde la CNB que se lleve a cabo un programa de control e información a los sujetos participantes en el ensayo para minimizar al máximo el riesgo de diseminación del virus a otras personas en contacto con los vacunados (se ha redactado una hoja de instrucciones al paciente).

4) Efecto sobre la salud humana, otros organismos no diana y el medio ambiente

El promotor del ensayo clínico indica que los profesionales de salud involucrados estarán debidamente entrenados y vestidos de acuerdo a las guías de su institución (Hospital Universitario de La Paz) de manejo de material biológico peligroso. **La Comisión Nacional de Bioseguridad**



considera que deberían aportarse tanto los Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNT) para los profesionales de salud, como los procedimientos establecidos en el hospital para la manipulación, gestión y eliminación de residuos biológicos peligrosos.

Los pacientes no serán aislados después del tratamiento (este ha sido el procedimiento seguido en los 8 ensayos clínicos realizados por el momento con esta vacuna en colaboración con WHO, NIH y CDC). De acuerdo al protocolo, serán excluidos del ensayo clínico los sujetos sanos que tengan contacto con mujeres embarazadas, mujeres lactantes o personas con funciones inmunológicas comprometidas.

Por otro lado, el notificador considera que la liberación del vector a través de los fluidos biológicos será mínima, y por tanto la posible interacción con alguna de las personas que manipula el organismo modificado genéticamente no debería tener en principio mayor implicación negativa. Resultados de ensayos clínicos anteriormente realizados indican que hasta la fecha no ha habido ninguna evidencia de problemas medioambientales (transmisión a contactos o a animales) en dichos ensayos, sin que ninguno de las personas vacunadas haya estado en aislamiento tras la vacunación.

En el peor de los casos y si la dosis fuera suficiente, se desencadenaría una posible respuesta inmunológica humoral y celular contra el virus en la persona que ha tenido la interacción. A estas dosis altas, los efectos secundarios que podrían aparecer serían leves y de corta duración, siendo la aparición de artritis y algunas lesiones vesiculares en la piel los efectos más relevantes.

No obstante, la Comisión Nacional de Bioseguridad considera que se debería recoger más información sobre la detección de la vacuna rVSV-ZEBOV-GP/V920/BPSC-1001 en las secreciones biológicas y en suero durante la realización del ensayo clínico y obtener datos de concentración mediante la metodología apropiada como la qRT-PCR.

El entorno receptor para posibles partículas diseminadas del vector son de forma más probable las aguas residuales y el aire ambiental. Por este motivo, y con el fin de minimizar liberaciones accidentales para el ensayo clínico propuesto, la vacuna deberá ser manipulada bajo cabina de seguridad biológica Clase II y los residuos ser tratados como residuo biológico peligroso.

5) Control y tratamiento de residuos.

La vacuna/placebo del estudio se almacenará y administrará en una zona de acceso limitado de la Unidad Central de Investigación Clínica del Hospital La Paz. Todo el personal involucrado tendrá en cuenta las prácticas de bioseguridad de tipo 2 específicas para OMG durante la recepción, manipulación, transporte, administración y eliminación, es decir, se cumplirán dichas prácticas tanto en la Unidad Central de Investigación Clínica como en el Servicio de Farmacia. Así mismo, las prácticas de bioseguridad tipo 2 relacionadas con la instalación y el equipamiento se cumplirán durante todo el ensayo. Además, todo el personal del centro clínico que manipule o administre la vacuna rVSV-ZEBOV-GP/V920/BPSC-1001 recibirá formación de conformidad con el protocolo del estudio y toda la documentación de apoyo, incluido el manual de instrucciones del producto en investigación (MIPI).



La administración de la vacuna a los sujetos participantes se realiza por vía intramuscular en el músculo deltoides. La administración se realizará en una habitación independiente del hospital (en la Unidad de Investigación Clínica) y bajo condiciones ambientales controladas.

La preparación de la vacuna para su administración al sujeto se realiza de la siguiente manera: 1) los viales almacenados deben ser retirados del congelador y descongelados a temperatura ambiente en una cabina de seguridad biológica de clase II, 2) una vez que el vial se haya descongelado, debe ser agitado poniéndolo boca abajo suavemente varias veces antes de aspirar el contenido con una jeringa en una cabina de seguridad biológica de clase II, 3) una vez se haya preparado la jeringa, la vacuna/placebo se administrará al sujeto por el personal que sea externo al ciego.

En cuanto a los residuos generados, como los viales de vacuna parcialmente o totalmente vacíos, viales con placebo, jeringas de administración de la vacuna, material de curas o apósitos contaminados, serán debidamente eliminados y gestionada su recogida como residuos biológicos peligrosos (BSL-2).

El ensayo no incluirá, por razones de seguridad, a pacientes menores de edad, inmunosuprimidos o mujeres embarazadas/lactantes, o pacientes que tengan contacto con mujeres embarazadas, mujeres lactantes o personas con funciones inmunológicas comprometidas, y a pacientes con hipersensibilidad. También serán excluidos los pacientes con artritis preexistente, teniendo en cuenta que está pendiente de verificar los resultados obtenidos en el ensayo realizado en Ginebra que mostró evidencias de artritis inducida por una replicación prolongada del vector. Como en todos los ensayos con vacunas, se realizará un seguimiento exhaustivo de los pacientes y una medicación apropiada en el caso de algún tipo de evento inesperado.

Se asegurará un adecuado etiquetado de los materiales que contienen el OMG, y que los excedentes se eliminen de acuerdo con los requisitos de clasificación de OGM de tipo 2.

Transporte:

Este ensayo clínico genera un total de tres tipos de muestras biológicas con diferentes finalidades dentro del ensayo clínico: 1) muestras de sangre para la caracterización inmunológica humoral y celular; 2) muestras de suero para futuros análisis como biomarcadores y 3) muestras obtenidas para el estudio diagnóstico de los acontecimientos de artralgia/artritis, exantema o lesiones vesiculares.

Las muestras obtenidas para el estudio diagnóstico de los acontecimientos de artralgia/artritis, exantema o lesiones vesiculares recogidas en un número reducido de pacientes (se espera una baja frecuencia de eventos adversos), son las únicas muestras en las que se va a analizar y cuantificar la presencia de la vacuna recombinante mediante la técnica de qRT-PCR. Las muestras fijadas en formalina se envían a temperatura ambiente al laboratorio central de Quest Diagnosis en Middlesex (Reino Unido) y todas ellas serán inventariadas. Las demás muestras no fijadas en formalina serán almacenadas en un congelador a -70°C y se envían en hielo seco al laboratorio central de Quest Diagnosis en San Juan Capistrano, California, USA. Las muestras fijadas en formalina serán también enviadas a temperatura ambiente al laboratorio central de Quest Diagnosis en Teterboro, New Jersey, USA o Dermopath Diagnostics in Port Chester, New York (EE.UU.) con el objeto de que uno de estos laboratorios pueda realizar la evaluación patológica y la inmunohistoquímica.



La CNB recuerda que para todos los casos se deberán cumplir con los requisitos de Transporte, Clasificación, Embalaje, Marcado y Etiquetado para Mercancías Peligrosas (Sustancias o Materias Infecciosas) contemplados en el ADR en vigor (Acuerdo Europeo sobre Transporte de Mercancías Peligrosas; Clase 6.2. Sustancias Infecciosas) cuando el transporte se realice dentro de la Unión Europea, y con las obligaciones para el transporte de sustancias infecciosas de la Asociación Internacional de Transporte Aéreo (IATA) para el transporte entre países terceros.

Además, y aunque los organismos vivos modificados (OVM) destinados a su utilización como medicamentos están excluidos del Protocolo de Cartagena sobre Bioseguridad (Art. 5) en lo que respecta a cumplir con el Acuerdo Fundamentado Previo (AFP), estos virus recombinantes sí que tendrán que ir acompañados durante los posibles movimientos transfronterizos internacionales de la documentación de acompañamiento pertinente exigida conforme al Artículo 18, párrafo 2 c) de dicho Protocolo.

Controles

Los pacientes serán monitorizados durante los 10 meses del ensayo con visitas periódicas al hospital en las que se recogerán muestras de suero para investigaciones futuras: visitas 1 (día 1), visita 2 (día 28) y visita 4 (6 meses).

En el caso de que se observen lesiones vesiculares en algún sujeto, como ya se ha observado en otros ensayos, durante las dos semanas siguientes a la administración del virus recombinante, se mantendrá especial cuidado en la manipulación de dichas lesiones para evitar contagios y diseminación. Para evitar la propagación del virus será necesario cubrir siempre las lesiones con un apósito u otros medios hasta la curación.

Es importante destacar que en el contexto del ensayo clínico presentado para la solicitud de esta liberación voluntaria de OMG, no se va a realizar un análisis de la secreción de vector en muestras humanas de suero y orina. Los datos de secreción del vector han sido ampliamente caracterizados en los diferentes estudios de fase I y por lo tanto no forman parte de este ensayo clínico fase III. Diferentes artículos publicados o en revisión demuestran la seguridad y eficacia de esta vacuna recombinante en ensayos clínicos realizados a nivel global en los que más de 1.000 sujetos han sido vacunados en USA y Europa y más de 10.000 sujetos en África (Henao-Restrepo et. al. 2015; Huttner et al. 2015). En todos los casos las dosis de vacuna administradas han demostrado un buen perfil de seguridad y eficacia por lo que las pequeñas cantidades de vacuna detectadas en las secreciones de un pequeño número de pacientes (saliva y orina) no se espera que presenten riesgo. Además el virus pierde la infectividad a 37°C después de 2 horas.

La cuantificación de vacuna recombinante estará limitado a las muestras obtenidas para el estudio diagnóstico de los acontecimientos de artralgia/artritis, exantema o lesiones vesiculares (p. ej., líquido sinovial obtenido por artrocentesis en caso de artritis, o hisopados de exantema vesicular o lesiones cutáneas). **No obstante, como se ha indicado anteriormente, la Comisión Nacional de Bioseguridad considera que se deberían obtener más datos sobre la detección de la vacuna rVSV-ZEBOV-GP/V920/BPSC-1001 en las secreciones biológicas y en suero durante la realización del ensayo clínico.**



En la selección de voluntarios se descartan aquellos que puedan tener contactos de riesgo y se estipulan medidas para evitar el embarazo. En cuanto a la posibilidad de transmisión a animales, queda minimizada por la atenuación que ha sufrido el VSV a consecuencia de la sustitución de la glicoproteína de superficie, lo que altera su tropismo natural. El VSV silvestre circula normalmente entre animales susceptibles, particularmente los ungulados, por lo que la introducción accidental del OMG no supondría un riesgo especial, y en caso de una hipotética recombinación, no cabría esperar una ventaja selectiva para los recombinantes.

Sin embargo, y como recoge la notificación, el riesgo real de infección animal es desconocido ya que el único estudio que acompaña la documentación se refiere al cerdo y por tanto deben tomarse ciertas precauciones. El entorno urbano del ensayo minimiza este riesgo, **pero se deberán considerar las actividades que puedan realizar los sujetos vacunados y advertirles que deben evitar el contacto con animales susceptibles (deportes ecuestres, granjas animales, etc.) y que deben utilizar repelentes para prevenir la picadura de insectos.**

Como se ha mencionado antes, todos los sujetos participantes en el ensayo clínico propuesto recibirán un documento de instrucciones de medidas a seguir para evitar la diseminación del virus vacunal a otras personas y al medio ambiente (Hoja de instrucciones al sujeto participante). Además de las cuestiones arriba mencionadas propuestas por la CNB, en la hoja de instrucciones se indica que no podrán donar sangre antes de 30 días después de la administración de la vacuna y se aconseja que no lo hagan durante todo el tiempo de participación en el ensayo (6 meses), y no deben mantener contacto estrecho ni convivir con personas que tengan problemas con su sistema inmunitario, niños recién nacidos o mujeres que puedan estar embarazadas o que tengan previsto quedarse embarazadas en los 2 meses siguientes a la administración de la vacuna.

Eliminación o la desactivación de los organismos modificados genéticamente

Todos los lugares en los que la vacuna haya sido manipulada y los materiales que hayan podido ser utilizados serán a continuación limpiados y desinfectados con cualquiera de los desinfectantes o método de esterilización propuestos por el promotor eficaces para la inactivación del virus del Ébola (autoclave, luz ultravioleta, disolventes de lípidos; 1-10% lejía (500-5.000 ppm de hipoclorito de sodio), 70% etanol, etc.). Además, los pacientes recibirán instrucciones para inactivar el posible virus residual en apósitos u orina de dos semanas tras la administración siguiendo las recomendaciones del promotor.

De la misma forma que en el caso anterior, ante cualquier derrame o accidente con el organismo modificado genéticamente se realizará una limpieza siguiendo las medidas de seguridad con microorganismos de tipo 2 y los agentes desinfectantes mencionados. Todo el material de desecho será eliminado siguiendo las prácticas de bioseguridad habituales del Hospital Universitario La Paz en el que se encuentra la Unidad de Investigación Clínica.

Instrucciones al paciente



Se recomiendan que los pacientes cuando salgan del hospital sigan las medidas que se mencionan a continuación:

- Los apósitos que hayan sido colocados en el hospital en el lugar de inyección de la vacuna o en el lugar de toma de biopsia en el caso de presencia de vesículas, deben ser neutralizados con lejía diluida (10% en agua) antes de tirarlas al contenedor de la basura.
- Si tras la vacunación se observa una vesícula, se tapaná con un apósito y se comunicará al médico. La presencia de vesículas es poco frecuente tras recibir la vacunación pero en caso de que ocurra es posible que contenga virus vacunal, por lo que se cubrirá la vesícula con un apósito para evitar la diseminación del virus vacunal al medio ambiente o a otras personas. Dicho apósito deberá ser neutralizado en lejía diluida (10% en agua) antes de tirarlo al contenedor de la basura.
- Durante los 14 días post-vacunación se procurará evitar el contacto directo de otras personas o animales de granja o domésticos con los fluidos biológicos (saliva, orina, etc) y utilizar repelentes para evitar picaduras de insectos. Igualmente, en la medida de lo posible, se procurará neutralizar la orina generada en un orinal o inodoro con lejía doméstica antes de su eliminación habitual.

Las citadas medidas deberán incluirse en la hoja de instrucciones al sujeto participante.

Por último, se recuerda que en el caso de que se produzca cualquier incidencia o accidente se deberá informar de manera inmediata a la Comisión Nacional de Bioseguridad.

CONCLUSIÓN: Se considera que en el estado actual de conocimientos y con las medidas de uso propuestas, este ensayo clínico no supone un riesgo significativo para la salud humana, la salud animal y/o el medio ambiente.

Una vez concluidos los ensayos, se remitirá un informe de resultados de los mismos al Consejo Interministerial de OMG (CIOMG) y a la Comisión Nacional de Bioseguridad. En este informe se deberá incluir información sobre las posibles incidencias, si las hubiera. La remisión de esta información será condición indispensable para la concesión de futuras autorizaciones de ensayos con organismos modificados genéticamente.

Madrid, a 11 de septiembre de 2015