



## **Key criteria for the ethical acceptability of COVID-19 human challenge studies**

**6 May 2020**

**MATERI KULIAH BIOETIK RISET HAYATI**

**ANNISA HANIFWATI**

**3 JUNI 2021**

Pembukaan

**Major challenges for the current public health response include (a) a lack of safe, effective vaccines and treatments; and (b) gaps in scientific knowledge regarding pathogenesis, immunity and transmission (3, 4).**

**Tantangan utama untuk kesehatan masyarakat saat ini meliputi (a) kurangnya vaksin dan perawatan yang aman dan efektif; dan (b) kesenjangan pengetahuan ilmiah tentang patogenesis, kekebalan dan penularan (3, 4).**

Controlled human infection studies (or “human challenge studies”) involve the deliberate infection of healthy volunteers. Such studies can be particularly valuable for testing vaccines (5, 6). They can be substantially faster to conduct than vaccine field trials, in part because far fewer participants need to be exposed to experimental vaccines in order to provide (preliminary) estimates of efficacy and safety. Such studies can be used to compare the efficacy of multiple vaccine candidates and thus select the most promising vaccines for larger studies. Well designed challenge studies might thus not only accelerate COVID-19 vaccine development (7–9), but also make it more likely that the vaccines ultimately deployed are more effective.



Studi infeksi manusia terkontrol (atau "studi tantangan manusia") melibatkan infeksi yang disengaja dari sukarelawan sehat. Studi semacam itu bisa sangat berharga untuk menguji vaksin (5, 6). Mereka bisa jauh lebih cepat untuk dilakukan daripada uji coba lapangan vaksin, sebagian karena jauh lebih sedikit peserta yang perlu terpapar vaksin eksperimental untuk memberikan perkiraan (awal) kemanjuran dan keamanan. Studi semacam itu dapat digunakan untuk membandingkan kemanjuran beberapa kandidat vaksin dan dengan demikian memilih vaksin yang paling menjanjikan untuk studi yang lebih besar. Dengan demikian, **studi tantangan yang dirancang dengan baik mungkin tidak hanya mempercepat pengembangan vaksin COVID-19 (7-9), tetapi juga membuat vaksin yang pada akhirnya disebarakan lebih efektif.**

**Challenge studies are also used to study processes of infection and immunity from their inception (5). They could thus be used to (a) validate tests for immunity to SARS-CoV-2, (b) identify correlates of immune protection, and (c) investigate the risks of transmission posed by infected individuals (4, 10). Such findings could significantly improve the overall public health response to the pandemic.**

Studi tantangan juga digunakan untuk mempelajari proses infeksi dan kekebalan sejak awal (5). Dengan demikian, mereka dapat digunakan untuk (a) memvalidasi tes kekebalan terhadap SARS-CoV-2, (b) mengidentifikasi korelasi perlindungan kekebalan, dan (c) menyelidiki risiko penularan yang ditimbulkan oleh individu yang terinfeksi (4, 10). Temuan semacam itu dapat secara signifikan meningkatkan respons kesehatan masyarakat secara keseluruhan terhadap pandemi. Dokumen ini bertujuan untuk memberikan panduan kepada para ilmuwan, komite etika penelitian, penyandang dana, pembuat kebijakan, dan regulator dalam pembahasan mengenai studi tantangan SARS-CoV-2 dengan menguraikan kriteria utama yang perlu dipenuhi agar studi tersebut to be ethically acceptable.



## 2. Ethics of human infection challenge studies

Challenge studies are nonetheless ethically sensitive and must be carefully designed and conducted in order to minimize harm to volunteers and preserve public trust in research.<sup>1</sup> In particular, investigators must adhere to standard research ethics requirements. **Furthermore, research should be conducted to especially high standards where (a) studies involve exposing healthy participants to relatively high risks; (b) studies involve first-in-human interventions (including challenge)<sup>2</sup> or high levels of uncertainty (for example, about infection, disease and sequelae); or (c) public trust in research is particularly crucial, such as during public health emergencies (5, 15, 17–19, 21).**

Studi tantangan tetap sensitif secara etis dan harus dirancang dan dilakukan dengan hati-hati untuk meminimalkan bahaya bagi sukarelawan dan menjaga kepercayaan publik dalam penelitian.<sup>1</sup> **Secara khusus, peneliti harus mematuhi persyaratan etika penelitian standar. Selanjutnya, penelitian harus dilakukan dengan standar yang sangat tinggi di mana (a) studi melibatkan paparan risiko yang relatif tinggi kepada partisipan yang sehat; (b) studi melibatkan intervensi pertama pada manusia (termasuk tantangan)<sup>2</sup> atau tingkat ketidakpastian yang tinggi (misalnya, tentang infeksi, penyakit, dan gejala sisa); atau (c) kepercayaan publik dalam penelitian sangat penting, seperti selama keadaan darurat kesehatan masyarakat (5, 15, 17-19, 21).**

## 3. Why SARS-CoV-2 challenge studies are being considered

It is widely agreed that vaccines would be particularly important, and over 100



candidate vaccines are currently being developed (22).<sup>3</sup> Well designed human challenge studies provide one of the most efficient and scientifically powerful means for testing vaccines, especially because animal

Secara luas disepakati bahwa vaksin akan menjadi sangat penting, dan lebih dari 100 kandidat vaksin saat ini sedang dikembangkan (22).<sup>3</sup> Studi tantangan manusia yang dirancang dengan baik menyediakan salah satu cara yang paling efisien dan kuat secara ilmiah untuk menguji vaksin, terutama karena hewan model tidak cukup digeneralisasikan untuk manusia (11-13, 24)

**Challenge studies could thus be associated with substantial public health benefit in so far as they (a) accelerate vaccine development, (b) increase the likelihood that the most effective (candidate) vaccines will ultimately become available), (c) validate tests of immunity, and (d) improve knowledge regarding SARS-CoV-2 infection and transmission.**

Studi tantangan dengan demikian dapat dikaitkan dengan manfaat kesehatan masyarakat yang substansial sejauh mereka (a) mempercepat pengembangan vaksin, (b) meningkatkan kemungkinan bahwa (kandidat) vaksin yang paling efektif pada akhirnya akan tersedia), (c) memvalidasi tes kekebalan, dan (d) meningkatkan pengetahuan tentang infeksi dan penularan SARS-CoV-2.

**Challenge studies might be particularly likely to accelerate the availability of vaccines where there is appropriate coordination between researchers, manufacturers and regulators (18, 21).** In any case, such studies should be incorporated into wider research programmes involving larger studies to provide more precise estimates of safety and efficacy (potentially including adaptive trial designs if appropriate) (5, 9, 24). **SARS-CoV-2 challenge studies could add value to other types of vaccine research by enabling (a) accurate assessment of asymptomatic infection, (b) more rapid and standardized testing of multiple vaccine candidates, and (c) testing vaccines in contexts where there is little continuing transmission (for example, due to public health measures or during inter**



-epidemic periods) (5, 18, 25).5

Studi tantangan SARS-CoV-2 dapat menambah nilai pada jenis penelitian vaksin lainnya dengan memungkinkan (a) penilaian akurat terhadap infeksi tanpa gejala, (b) pengujian yang lebih cepat dan terstandarisasi dari beberapa kandidat vaksin, dan (c) pengujian vaksin dalam konteks di mana ada sedikit penularan yang berkelanjutan (misalnya, karena tindakan kesehatan masyarakat atau selama periode antar-epidemi) (5, 18, 25).5

Studi tantangan mungkin sangat mungkin untuk mempercepat ketersediaan vaksin di mana ada koordinasi yang tepat antara peneliti, produsen dan regulator (18, 21). Dalam kasus apapun, studi tersebut harus dimasukkan ke dalam program penelitian yang lebih luas yang melibatkan studi yang lebih besar untuk memberikan perkiraan yang lebih tepat dari keamanan dan kemanjuran (berpotensi termasuk desain percobaan adaptif jika sesuai) (5, 9, 24).

Although more data will help to clarify relevant risks, current estimates suggest that participation in SARS-CoV-2 challenge studies would be least risky for young healthy adults. In those aged 18–30 years (whether healthy or not), hospitalization rates for COVID-19 are currently estimated to be around 1% and fatal infection rates around 0.03% (26).6 As required by the criteria below, **SARS-CoV-2 challenge studies should be conducted in specialized facilities, with especially close monitoring and ready access to early supportive treatment for participants, including critical care if required (27).** However, SARS-CoV-2 challenge studies may (at present) be thought to involve higher levels of risk and uncertainty than other commonly accepted human challenge studies because the pathogenesis of COVID-19 is currently poorly understood, (with the recent exception of remdesivir) there is no specific treatment available, and severe disease or death can occur in young adults

Meskipun lebih banyak data akan membantu mengklarifikasi risiko yang relevan, perkiraan saat ini menunjukkan **bahwa partisipasi dalam studi tantangan SARS-CoV-2 akan paling tidak berisiko untuk orang dewasa muda yang sehat.** Pada mereka



yang berusia 18–30 tahun (sehat atau tidak), tingkat rawat inap untuk COVID-19 saat ini diperkirakan sekitar 1% dan tingkat infeksi fatal sekitar 0,03% (26).<sup>6</sup> Seperti yang dipersyaratkan oleh kriteria di bawah ini, SARS-CoV -2 studi tantangan harus dilakukan di fasilitas khusus, dengan pemantauan ketat dan akses siap untuk pengobatan suportif dini untuk peserta, termasuk perawatan kritis jika diperlukan (27). Namun, studi tantangan SARS-CoV-2 mungkin (saat ini) dianggap melibatkan tingkat risiko dan ketidakpastian yang lebih tinggi daripada studi tantangan manusia lainnya yang diterima secara umum karena patogenesis COVID-19 saat ini kurang dipahami, (dengan pengecualian remdesivir baru-baru ini). ) tidak ada terapi yang spesifik

Global public trust in research and vaccines depends on there being heightened vigilance to ensure that, if they proceed, SARS-CoV-2 challenge studies are conducted to the highest scientific and ethical standards.

Eight ethical criteria for conducting SARS-CoV-2 challenge studies are set out in Table 1.

Table 1. Eight criteria for SARS-CoV-2 challenge studies



<b>Scientific and ethical assessments</b>		
Criterion 1	Scientific justification	SARS-CoV-2 challenge studies must have strong scientific justification
Criterion 2	Assessment of risks and potential benefits	It must be reasonable to expect that the potential benefits of SARS-CoV-2 challenge studies outweigh risks
<b>Consultation and coordination</b>		
Criterion 3	Consultation and engagement	SARS-CoV-2 challenge research programmes should be informed by consultation and engagement with the public as well as relevant experts and policy-makers
Criterion 4	Coordination	SARS-CoV-2 challenge study research programmes should involve close coordination between researchers, funders, policy-makers and regulators
<b>Selection criteria</b>		
Criterion 5	Site selection	SARS-CoV-2 challenge studies should be situated where the research can be conducted to the highest scientific, clinical and ethical standards
Criterion 6	Participant selection	SARS-CoV-2 challenge study researchers should ensure that participant selection criteria limit and minimize risk
<b>Review and consent</b>		



Criterion 7	Expert review	SARS-CoV-2 challenge studies should be reviewed by a specialized independent committee
Criterion 8	Informed consent	SARS-CoV-2 challenge studies must involve rigorous informed consent

### *Criterion 1: Scientific justification*

#### **SARS-CoV-2 challenge studies must have strong scientific justification**

In the context of the current pandemic, there may be several justifications for conducting SARS-CoV-2 challenge studies, which may offer a range of potential public health benefits of varying magnitudes (see Criterion 2). Scientific justification would be strongest where studies aim to produce results of public health importance, especially to the extent that similar results could not feasibly be obtained as efficiently or expediently in other study designs involving less risk to human participants (9, 31).<sup>8</sup> The justification of challenge studies should situate them in a coherent overall strategy involving the coordination of research and other **activities that ultimately aim to improve the public health response to COVID-19** (see Criteria 2, 3 and 4) (32, 33).

Studi tantangan SARS-CoV-2 harus memiliki justifikasi ilmiah yang kuat Dalam konteks pandemi saat ini, mungkin ada beberapa pembenaran untuk melakukan studi tantangan SARS-CoV-2, yang mungkin menawarkan berbagai potensi manfaat kesehatan masyarakat dengan besaran yang bervariasi (lihat Kriteria 2). Pembenaran ilmiah akan paling kuat jika studi bertujuan untuk **menghasilkan hasil**





yang penting bagi kesehatan masyarakat, terutama sejauh hasil yang serupa tidak dapat diperoleh secara efisien atau bijaksana dalam desain studi lain yang melibatkan risiko yang lebih kecil bagi peserta manusia (9, 31).<sup>8</sup> **pembenaran studi tantangan harus menempatkannya dalam strategi keseluruhan yang koheren yang melibatkan koordinasi penelitian dan kegiatan lain yang pada akhirnya bertujuan untuk meningkatkan respons kesehatan masyarakat terhadap COVID-19 (lihat Kriteria 2, 3 dan 4) (32, 33).**

Particularly important results would include those that would be expected to lead to large public health benefits being achieved sooner than would otherwise be possible. This could occur, for example, where studies (a) inform the selection of the safest and most effective vaccines (or treatments)<sup>9</sup> from among multiple candidates<sup>10</sup> for further study or (potentially) conditional licensure; and (b) inform other important clinical and public health measures (for example, by generating knowledge regarding correlates of immune protection, asymptomatic

Hasil yang sangat penting akan mencakup hasil yang diharapkan dapat menghasilkan manfaat kesehatan masyarakat yang besar yang dicapai lebih cepat daripada yang mungkin terjadi. Hal ini dapat terjadi, misalnya, di mana studi (a) menginformasikan pemilihan vaksin (atau perawatan) yang paling aman dan paling efektif<sup>9</sup> dari antara beberapa kandidat<sup>10</sup> untuk studi lebih lanjut atau (berpotensi) lisensi bersyarat; dan (b) menginformasikan tindakan klinis dan kesehatan masyarakat penting lainnya (misalnya, dengan menghasilkan pengetahuan tentang korelasi perlindungan kekebalan, asimtomatik<sup>n</sup>infeksi dan penularan)

### *Criterion 2: Assessment of risks and potential benefits*

It must be reasonable to expect that the potential benefits of SARS-CoV-2 challenge studies outweigh risks

- There should be systematic assessment of potential benefits and risks



- **To the extent possible, these potential benefits and risks should be quantified**
- **Potential benefits and risks should be compared with other feasible study designs**
- **Expected benefits should be maximized**
- **Risks should be minimized.**

It is a standard research ethics requirement that, on balance, benefits should outweigh risks. Given the ethically sensitive nature of SARS-CoV-2 challenge studies, assessment of their potential benefits and risks should be especially rigorous.<sup>13</sup> **Potential benefits and risks should be evaluated for each of three key groups: (a) participants; (b) society (in general); and (c) third-party contacts of participants.**

To the extent possible, the potential benefits and risks of SARS-CoV-2 challenge studies should be quantified (and, if necessary, modelled) and compared with those of other relevant study designs. **For example, quantification of benefits should include estimates of (a) when, and how much faster, vaccines might realistically be expected to become available for use as a result of challenge studies being performed (for example, prior to, or potentially instead of, larger field trials);<sup>14</sup> (b) how many lives might thereby be saved; and (c) other public health benefits of improved scientific knowledge (for example, regarding correlates of protection). Quantification of risks should include estimates of (a) the number of participants exposed to risk; (b) absolute risk to participants (in light of the latest data); and (c) marginal risk to participants<sup>15</sup> (that is, the additional risk of participation compared to background risk of infection) (5, 21).**

Above and beyond the systematic assessment of potential benefits and risks, and judgement that the former outweigh the latter, expected benefits should be maximized and risks should be minimized, other things being equal. For example, benefits should be maximized to the extent possible without increasing risks to participants, and risks should be minimized (see Table 2 and following subsection) to the extent possible without compromising the scientific value of a study.<sup>16</sup>

Sedapat mungkin, potensi manfaat dan risiko studi tantangan SARS-CoV-2 harus



dikuantifikasi (dan, jika perlu, dimodelkan) dan dibandingkan dengan desain studi lain yang relevan. Misalnya, kuantifikasi manfaat harus mencakup perkiraan (a) kapan, dan seberapa cepat, vaksin mungkin secara realistis diharapkan tersedia untuk digunakan sebagai hasil dari studi tantangan yang dilakukan (misalnya, sebelum, atau berpotensi sebagai pengganti, uji coba lapangan yang lebih besar);<sup>14</sup> (b) berapa banyak nyawa yang bisa diselamatkan; dan (c) manfaat kesehatan masyarakat lainnya dari peningkatan pengetahuan ilmiah (misalnya, mengenai korelasi perlindungan). Kuantifikasi risiko harus mencakup perkiraan (a) jumlah peserta yang terpapar risiko; (b) risiko mutlak bagi peserta (berdasarkan data terbaru); dan (c) risiko marginal bagi peserta<sup>15</sup> (yaitu, risiko tambahan partisipasi dibandingkan dengan risiko latar belakang infeksi) (5, 21). Di atas dan di luar penilaian sistematis manfaat dan risiko potensial, dan penilaian bahwa yang pertama lebih besar daripada yang terakhir, manfaat yang diharapkan harus dimaksimalkan dan risiko harus diminimalkan, hal-hal lain dianggap sama. Misalnya, manfaat harus dimaksimalkan semaksimal mungkin tanpa meningkatkan risiko bagi peserta, dan risiko harus diminimalkan (lihat Tabel 2 dan sub-bagian berikut) sejauh mungkin tanpa mengurangi nilai ilmiah suatu penelitian.<sup>16</sup>

**Table 2. Examples of potential benefits, risks and risk minimization strategies (by group)**



Group	Potential benefits	Risks	Risk minimization strategies
Society	<p>Number of lives saved and cases of disease averted by earlier availability of a (safer or more effective) vaccine</p> <p>Earlier return to normal global social functioning and associated economic and public health benefits</p>	<p>Erosion of trust in challenge studies, research in general, or vaccines because of perceptions of challenge studies in this context or harms that arise for participants or third parties</p>	<p>Public engagement regarding research design</p>
Participants	<p>Immunity induced by experimental vaccines (if effective)</p> <p>Immunity from experimental infection<sup>a</sup></p>	<p>Risks of experimental infection, including serious illness and death</p> <p>Risks related to experimental vaccines (including the potential for vaccine-enhanced disease)</p>	<p>Selection of low-risk participants</p> <p>Reducing numbers of participants where feasible</p> <p>Initial challenges conducted one by one, with careful titration of viral dose</p>



Group	Potential benefits	Risks	Risk minimization strategies
		Risks of inpatient isolation (e.g. mental health)	<p>Close monitoring, early diagnosis and supportive care, including critical care if required</p> <p>Specific treatments if proven effective</p> <p>Careful challenge strain selection</p> <p>Testing of vaccines with lower likelihood of causing vaccine-enhanced disease</p> <p>Selection of sites where there is background risk of infection (reduced marginal risk of participation)</p> <p>Long-term follow-up</p> <p>Compensation for any study-related harms</p>
Third parties	Indirect benefits of participants becoming immune <sup>b</sup>	<p>Risk of infection of research staff</p> <p>Risk of transmission of infection to third parties in the community</p>	Selection of sites with stringent infection control processes, including protective equipment for staff

a. Participants might benefit in this way if (a) infection leads to protective immunity; (b) participants face a background risk of infection in the community; and (c) challenge infection confers an equal or lower likelihood of severe disease (for example, in light of methods of challenge as well as early diagnosis and treatment



during participation) as compared to infection in the community.

b. Participants who become immune as a result of challenge infection (or an experimental vaccine) would be less likely to be a source of transmission in the community after completion of the study.

Peserta mungkin mendapat manfaat dengan cara ini jika (a) infeksi menyebabkan kekebalan protektif; (b) peserta menghadapi latar belakang risiko infeksi di masyarakat; dan (c) infeksi tantangan memberikan kemungkinan penyakit parah yang sama atau lebih rendah (misalnya, berdasarkan metode tantangan serta diagnosis dan pengobatan dini selama partisipasi) dibandingkan dengan infeksi di masyarakat. b. Peserta yang menjadi kebal akibat infeksi tantang (atau vaksin eksperimental) akan cenderung menjadi sumber penularan di masyarakat setelah selesainya penelitian

### **Risk minimization**

The design of initial SARS-CoV-2 challenge studies, if such studies proceed, should involve a range of risk minimization strategies (see Table 2). Third-party risks should be minimized by the use of protective equipment for trial staff and the conduct of studies on an inpatient basis (until participants are no longer infectious) in facilities that permit stringent infection control.

**Risks to participants should also be carefully controlled and minimized. For example, participants in initial studies should first be challenged one by one, with meticulous titration of viral dose.**<sup>17</sup> Challenge studies involving previously infected individuals could also aim to

### **Minimalkan risiko**

Desain studi tantangan SARS-CoV-2 awal, jika studi tersebut dilanjutkan, harus melibatkan berbagai strategi minimalisasi risiko (lihat Tabel 2). Risiko pihak ketiga harus diminimalkan dengan penggunaan peralatan pelindung untuk staf uji coba dan pelaksanaan studi rawat inap (sampai peserta tidak lagi menular) di fasilitas yang memungkinkan pengendalian infeksi yang ketat. Risiko bagi peserta juga harus dikontrol dan diminimalkan dengan hati-hati. Misalnya, peserta dalam studi awal



pertama-tama harus ditantang satu per satu, dengan titrasi dosis virus yang cermat.<sup>17</sup> Studi tantangan yang melibatkan individu yang sebelumnya terinfeksi juga dapat bertujuan untuk

determine correlates of protection and generate additional knowledge regarding immunity. More generally, a key risk minimization strategy should involve limiting participation to adults (that is, those able to provide informed consent) estimated, based on the best available data, to be at lowest risk – for example, healthy adults aged 18–30 years (see Criterion 6). Despite efforts to minimize risks, severe harms may still occur, and there is currently significant uncertainty regarding the pathogenesis of COVID-19. There are thus strong reasons to conduct such studies especially carefully and to provide participants with high-quality supportive care (including intensive care if required), long-term follow-up (for any lasting harms), and full compensation for any harms that occur. Participant selection criteria should be revised in accordance with evolving evidence. Investigators should revise challenge study designs with further risk minimization strategies, including provision of specific, curative treatment or use of attenuated challenge strains if or when these become available. Although treatment is one important way of reducing risk, the existence of specific, curative treatments is not a necessary condition for the ethical acceptability of challenge studies;<sup>18</sup> however, if or when proven specific treatments are developed, these should be administered to participants as required. The use of wild-type challenge strains may be ethically permissible,<sup>19</sup> although challenge strains (whether wild-type or attenuated) should be as well characterized as possible in order to minimize risks. If an attenuated challenge strain that would be expected to produce results generalizable to wild-type infection is developed by the time studies are ready to commence, this would permit further minimization of risks.

menentukan korelasi perlindungan dan menghasilkan pengetahuan tambahan tentang kekebalan. Secara lebih umum, strategi minimalisasi risiko utama harus melibatkan pembatasan partisipasi pada orang dewasa (yaitu, mereka yang mampu memberikan persetujuan) yang diperkirakan, berdasarkan data terbaik



yang tersedia, berada pada risiko terendah – misalnya, orang dewasa sehat berusia 18–30 tahun (lihat Kriteria 6). Meskipun ada upaya untuk meminimalkan risiko, bahaya parah masih dapat terjadi, dan saat ini terdapat ketidakpastian yang signifikan mengenai patogenesis COVID-19. Oleh karena itu, ada alasan kuat untuk melakukan studi semacam itu dengan sangat hati-hati dan untuk memberikan perawatan suportif berkualitas tinggi kepada peserta (termasuk perawatan intensif jika diperlukan), tindak lanjut jangka panjang (untuk setiap bahaya yang bertahan lama), dan kompensasi penuh untuk setiap kerugian yang terjadi . Kriteria pemilihan peserta harus direvisi sesuai dengan bukti yang berkembang. Peneliti harus merevisi desain studi tantangan dengan strategi minimalisasi risiko lebih lanjut, termasuk penyediaan pengobatan kuratif yang spesifik atau penggunaan strain tantangan yang dilemahkan jika atau ketika tersedia. Meskipun pengobatan adalah salah satu cara penting untuk mengurangi risiko, keberadaan pengobatan kuratif yang spesifik bukanlah kondisi yang diperlukan untuk penerimaan etis dari studi tantangan; namun, jika atau ketika pengobatan spesifik yang terbukti dikembangkan, ini harus diberikan kepada peserta sesuai kebutuhan. . Penggunaan galur tantangan tipe liar mungkin diperbolehkan secara etis,<sup>19</sup> meskipun strain tantangan (apakah tipe liar atau dilemahkan) harus dicirikan sebaik mungkin untuk meminimalkan risiko. Jika strain tantangan yang dilemahkan yang diharapkan menghasilkan hasil yang dapat digeneralisasikan untuk infeksi tipe liar dikembangkan pada saat studi siap untuk dimulai, ini akan memungkinkan minimalisasi risiko lebih lanjut.

