



Organización
de las Naciones Unidas
para la Educación,
la Ciencia y la Cultura

Oficina de Montevideo

Oficina Regional de Ciencias
para América Latina y el Caribe

Programa Regional de
Bioética y Ética de la Ciencia

IX Jornadas Provinciales de Bioética

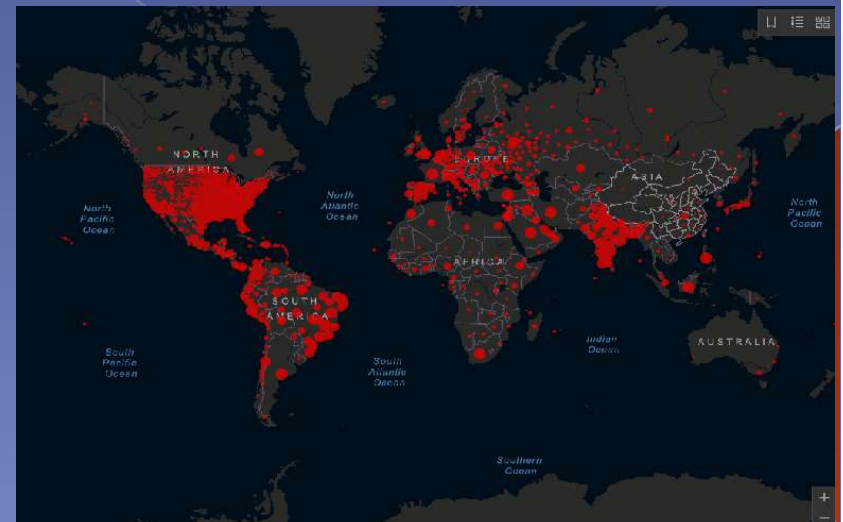
La bioética un faro en tiempo de crisis

“Desafíos éticos en investigaciones en tiempos de Covid-19”

Córdoba - Octubre 2020

Susana Vidal

Especialista para América Latina y el Caribe de la UNESCO
Programa de Bioética y Ética de la Ciencia
Oficina Regional de Ciencia de la UNESCO Montevideo



China. Ciudad de Wuhan, Hubei



COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU)

Total confirmados: 41.524.733

Defunciones: 1.134.716

188 países



PANDEMIA SARS-CoV-2 (Coronavirus COVID-19)

Necesidad Urgente de Investigaciones

- con altos estándares metodológicos y éticos
- resultados confiables, en términos de seguridad y eficacia
- accesibles de manera universal (valor social)
- en el menor tiempo posible

Propuestas de diseños metodológicos “innovadores”:

- Excepcionalismo metodológico y ético
- Human challenge studies, (IHC)

Excepcionalismo metodológico en tiempo de pandemia

Iniciativas mundiales :

- al menos 2091 estudios Covid19 en marcha (1140 reclutando pacientes) 266 son en vacunas

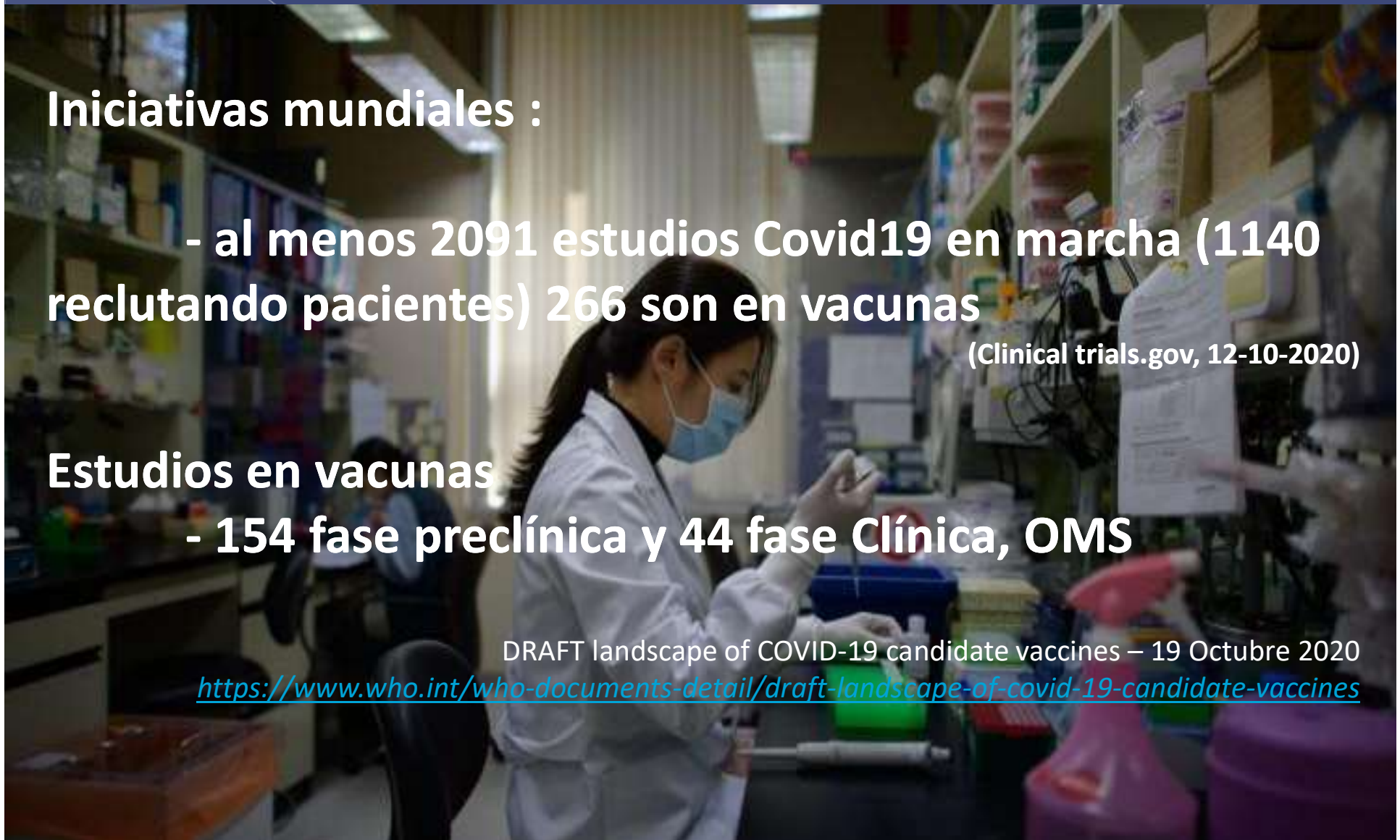
(Clinical trials.gov, 12-10-2020)

Estudios en vacunas

- 154 fase preclínica y 44 fase Clínica, OMS

DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines – 19 Octubre 2020

<https://www.who.int/who-documents-detail/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>

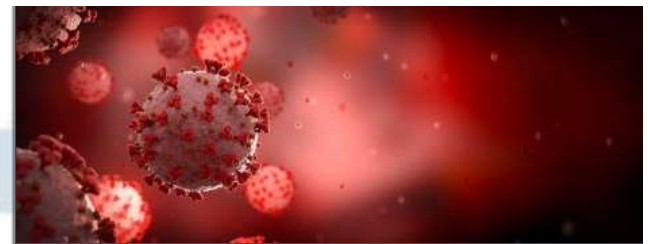


DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines – 19 October 2020

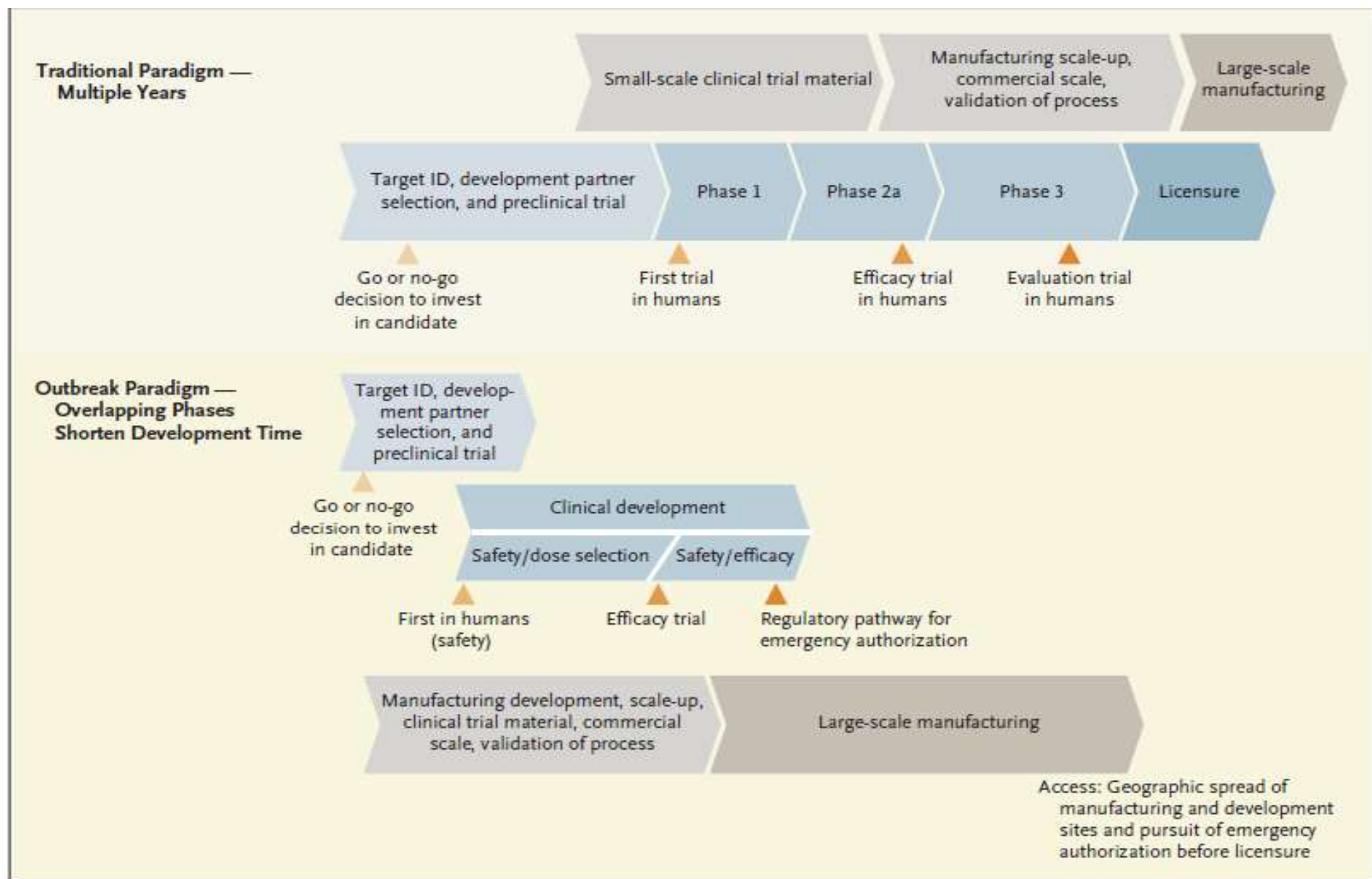
44 candidate vaccines in clinical evaluation

COVID-19 Vaccine developer/manufacturer	Vaccine platform	Type of candidate vaccine	Number of doses	Timing of doses	Route of Administration	Clinical Stage			
						Phase 1	Phase 1/2	Phase 2	Phase 3
Sinovac	Inactivated	Inactivated	2	0, 14 days	IM		NCT04383574 NCT04352608 NCT04551547		NCT04456595 669/UN6.KEP/EC/2020 NCT04582344
Wuhan Institute of Biological Products/Sinopharm	Inactivated	Inactivated	2	0,21 days	IM		ChiCTR2000031809 Interim Report		ChiCTR2000034780 ChiCTR2000039000
Beijing Institute of Biological Products/Sinopharm	Inactivated	Inactivated	2	0,21 days	IM		ChiCTR2000032459 Study Report		ChiCTR2000034780 NCT04560881
University of Oxford/AstraZeneca	Non-Replicating Viral Vector	ChAdOx1-S	1		IM		PACTR202006922165132 2020-001072-15 NCT04568031 Interim Report	2020-001228-32	ISRCTN89951424 NCT04516746 NCT04540393 CTRI/2020/08/027170
CanSino Biological Inc./Beijing Institute of Biotechnology	Non-Replicating Viral Vector	Adenovirus Type 5 Vector	1		IM	ChiCTR2000030906 NCT04568811 Study Report		ChiCTR2000031781 NCT04566770 Study Report	NCT04526990 NCT04540419
Gamaleya Research Institute	Non-Replicating Viral Vector	Adeno-based (rAd26-S+rAd5-S)	2	0,21 days	IM		NCT04436471 NCT04437875 Study Report	NCT04587219	NCT04530396 NCT04564716
Janssen Pharmaceutical Companies	Non-Replicating Viral Vector	Ad26COVS1	2	0, 56 days	IM		NCT04436276		NCT04505722
Novavax	Protein Subunit	Full length recombinant SARS CoV-2 glycoprotein nanoparticle vaccine adjuvanted with Matrix M	2	0, 21 days	IM		NCT04368988 Study Report	NCT04533399 (phase 2b)	2020-004123-16
Moderna/NIAID	RNA	LNP-encapsulated mRNA	2	0, 28 days	IM	NCT04283461 Interim Report Final Report		NCT04405076	NCT04470427
BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer	RNA	3 LNP-mRNAs	2	0, 28 days	IM	NCT04368728 Study Report	2020-001038-36 ChiCTR2000034825 NCT04537949 Study Report1 Study Report2		NCT04368728

Technology	Attributes				Candidates in Preclinical Development	Candidates in Human Trials
	Single Dose	Licensed Platform	Speed	Current Scale		
DNA	No	No	Fast	Medium	Takis/Applied DNA Sciences/Evvivax Zydus Cadila	Inovio Pharmaceuticals, Phase 1 (NCT04336410)
Inactivated	No	Yes	Medium	Medium to high		Sinovac, Phase 1 (NCT04352608) Inactivated Beijing Institute of Biological Sciences/Wuhan Institute of Biological Sciences, Phase 1 (ChiCTR2000031809)
Live attenuated	Yes	Yes	Slow	High	Codagenix/Serum Institute of India	
Nonreplicating vector	Yes	No	Medium	High	GeoVax/BravoVax Janssen Pharmaceutical Companies Altimmune Greffex Vaxart ExpresS2ion	CanSino Biologics, Phases 1 and 2 (ChiCTR2000030906 and ChiCTR2000031781) University of Oxford/AstraZeneca, Phase 1/2 (NCT04324606) Sherzhen Geno-Immune Medical Institute, Phase 1/2 (NCT04276896)
Protein subunit	No	Yes	Medium to fast	High	WRAIR/U.S. Army Medical Research Institute of Infectious Diseases Clover Biopharmaceuticals Inc/GSK Vaxil Bio A/J Vaccines Genrex/EpiVax/University of Georgia Sanofi Pasteur Novavax Heat Biologics/University of Miami University of Queensland/GSK/ Baylor College of Medicine iBio/CC-Pharming	
Replicating viral vector	Yes	Yes	Medium	High	Zydus Cadila Institut Pasteur/Themis Tonix Pharma/Southern Research	
RNA	No	No	Fast	Low to medium	Fudan University/Shanghai JiaoTong University/RNACure Biopharma China CDC/Tongji University/Stermina Arcturus/Duke-NUS Imperial College London Curevac	Moderna/NIAID (NCT04283461) BioNTech/Pfizer, Phase 1/2 (NCT04368728)
Uncertain					University of Pittsburgh University of Saskatchewan ImmunoPrecise MIGAL Galilee Research Institute Doherty Institute Tulane University	



Lurie N, Saville M, Hatchett R, Halton J. Developing Covid- 19 Vaccines at Pandemic Speed. NEJM, May21 2020: 1969-73

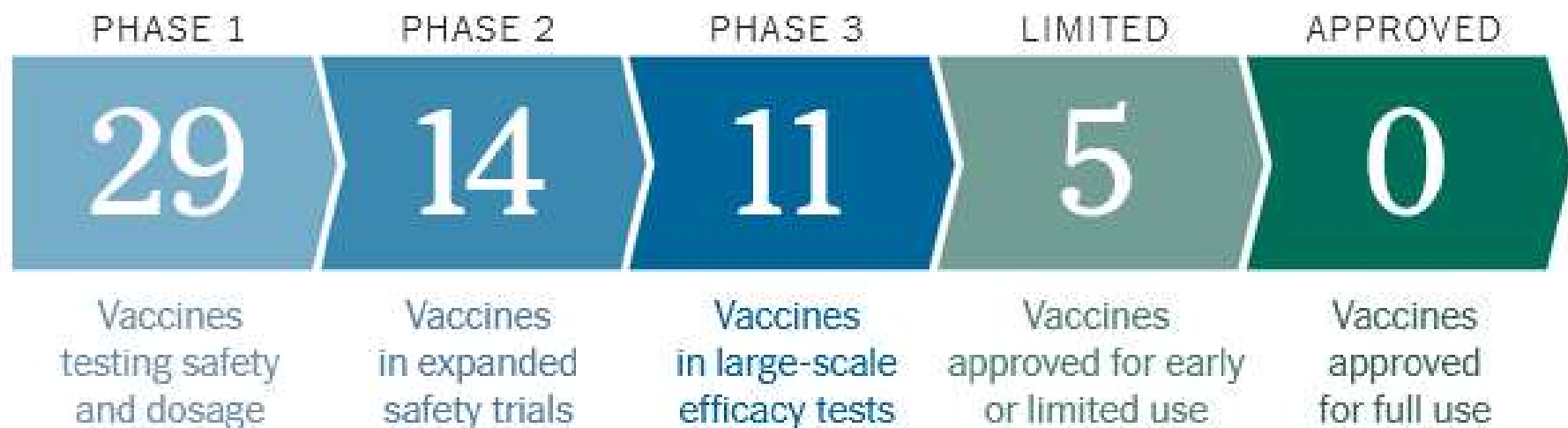


Difference between Traditional Vaccine Development and Development Using a Pandemic Paradigm.

Lurie N, Saville M, Hatchett R, Halton J. Developing Covid- 19 Vaccines at Pandemic Speed. NEJM, May21 2020: 1969-73

Coronavirus Vaccine Tracker

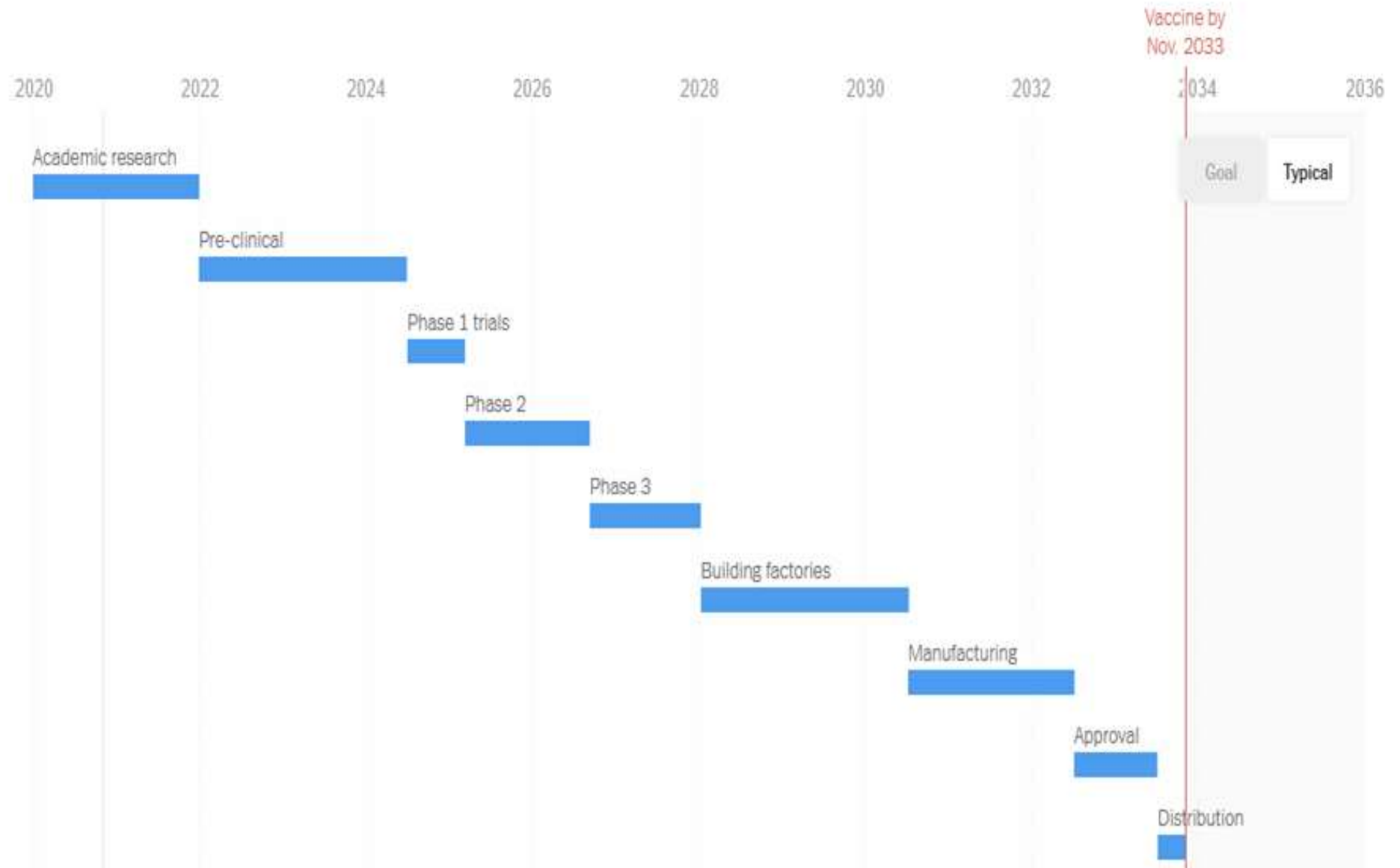
By Jonathan Corum, Sui-Lee Wee and Carl Zimmer Updated October 12, 2020



Vaccines typically require years of research and testing before reaching the clinic, but scientists are racing to produce a safe and effective coronavirus vaccine by [next year](#). Researchers are testing **44 vaccines** in clinical trials on humans, and at least 92 preclinical

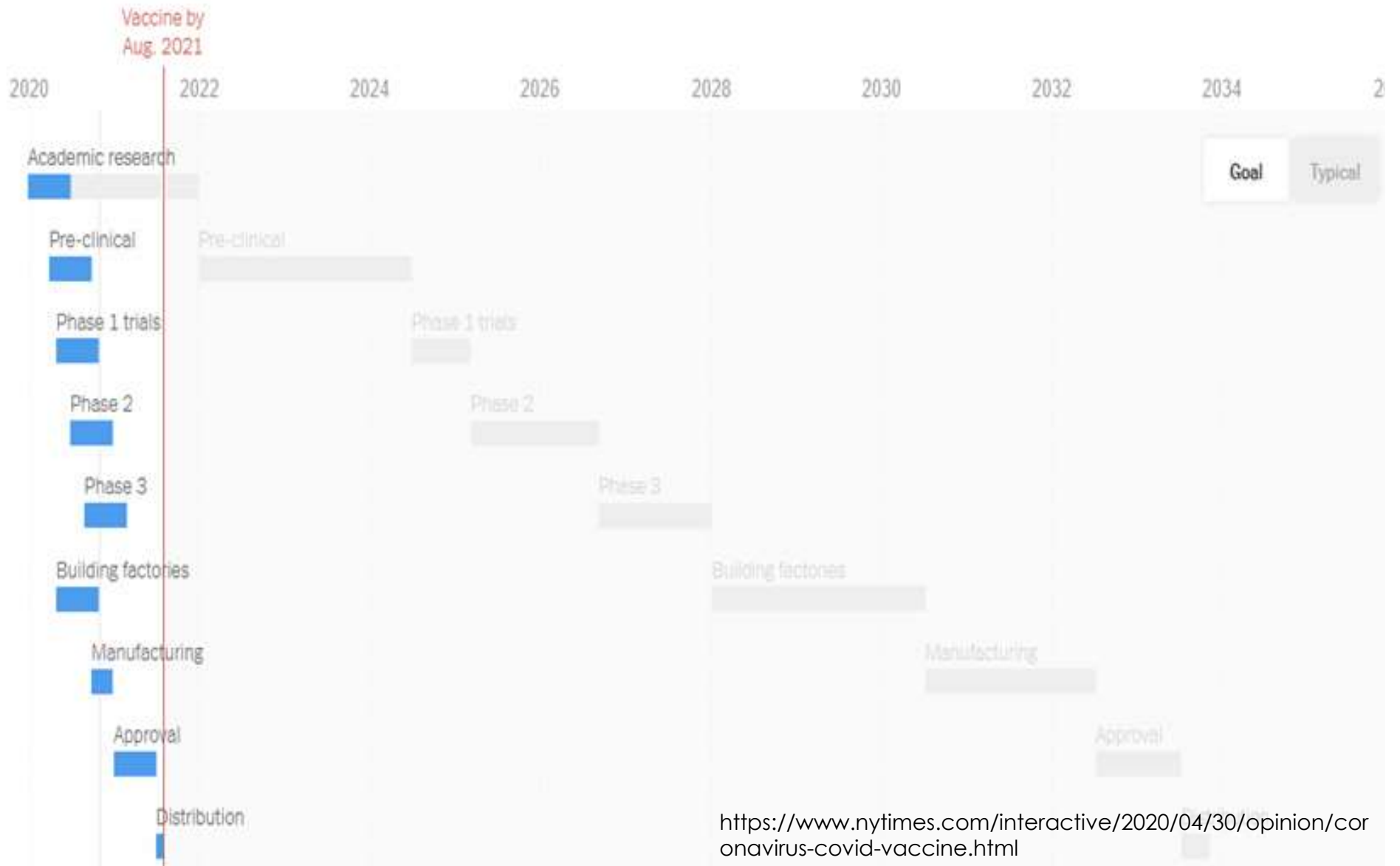
By Stuart A. Thompson

April 30, 2020



By Stuart A. Thompson

April 30, 2020



Etica de la Investigación biomédica:

- Principio fundamental

El interés del sujeto está por encima de los intereses de la ciencia y la sociedad.

- Objetivo de la ética de la investigación



**Rol del
Estado
(DDHH)**



**Evaluación
Indepen-
diente
CIEI**



CRITERIOS ÉTICOS EN LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

- ❑ La corrección técnico- metodológica. Validez
- ❑ La importancia -Valor Social
- ❑ Evaluar las condiciones de la comunidad (vulnerabilidad)
- ❑ La selección equitativa de la muestra de estudio
- ❑ Evaluación entre Riesgos y Beneficios favorable y minimización de los daños, (eficacia y seguridad) Uso ético del placebo, los beneficios directos e indirectos, los beneficios post-investigación, las vulnerabilidades especiales.
- ❑ El CI del o los sujetos que participan (de la comunidad). Los incentivos indebidos, la coerción, la coacción e inducción
- ❑ Aspectos relativos a seguros y cobertura por daños



**Rol del
Estado
(DDHH)**



**Evaluación
Indepen-
diente
CEI**

Estandares éticos para la investigación durante una emergencia de salud pública - WHO

(Ethical standars for research during public health emergencies: Distilling existing guidnce to support COVID-19 R&D, WHO 2020)

Experiencia de SARS (2003), HIN1 (2009-2010), Ebola (2014-2016), Sica.

PRINCIPALES ESTÁNDARES ÉTICOS UNIVERSALES WHO 2020

Validez Científica

Valor Social

Cooperación colaborativa

Relación R B razonable

Participación voluntaria y justa

Revisión independiente

Igual respeto (moral) por los participantes y la comunidad involucrada

In all cases, including emergencies, our obligation is to uphold internationally accepted ethical standards. However, these universal ethical standards may be adapted to particular circumstances and contexts.

LA EVIDENCIA CIENTÍFICA, *¿QUÉ ES LA CIENCIA?*

Recomendación sobre la Ciencia y los Investigadores Científicos (UNESCO 2017)

la palabra “ciencia” designa el proceso en virtud del cual la humanidad, actuando individualmente o en pequeños o grandes grupos, hace un esfuerzo organizado, mediante el estudio objetivo de los fenómenos observados y su validación a través del intercambio de conclusiones y datos y el examen entre pares, para descubrir y dominar la cadena de causalidades, relaciones o interacciones; reúne subsistemas de conocimiento de forma coordinada por medio de la reflexión sistemática y la conceptualización; y con ello se da a sí misma la posibilidad de utilizar, para su propio progreso, la comprensión de los procesos y de los fenómenos que ocurren en la naturaleza y en la sociedad (párr. 1 a i)).

Excepcionalismo metodológico en tiempo de pandemia



La misión moral de la investigación sigue siendo la misma: reducir la incertidumbre y permitir que los médicos, los sistemas de salud y los responsables políticos mejoren el abordaje de la salud individual y pública.

London A, Kimmelman J. Science, 2020

VALIDEZ : EXCEPCIONALISMO METODOLÓGICO

Algunos autores sostienen que:

“En situaciones críticas no siempre es posible desarrollar ensayos clínicos controlados con altos estándares de calidad”, “algunas limitaciones pueden ser aceptables” (Stoeklé H & Hervé Ch, AJB, 2020)

OMS - *Ethical standards for research during public health emergencies: Distilling existing guidance to support COVID-19 R&D, WHO 2020*

Como tal, la ortodoxia metodológica (p. Ej., A favor de un diseño de ensayo en particular) debe evitarse para considerar críticamente el contexto de la investigación, la información de antecedentes, los riesgos de la investigación y los medios más apropiados para responder preguntas de investigación específicas con datos rigurosos y confiables para asegurar los resultados son válidos y útiles para dar forma a la respuesta futura.

VALIDEZ : EXCEPCIONALISMO METODOLÓGICO

- Estudios en Fase 1 simultáneos a la etapa preclínica, o estudios que unifican fases sin asegurar seguridad para avanzar.
- Estudios rápidos y fáciles de realizar pero que no aseguran eliminar los sesgos
- Publicaciones preprinted con peer reviewer con poca experiencia
- Duplicación de esfuerzos con drogas e hipótesis idénticas, (duplican recursos).
- Tamaño muestral menor al requerido
- Establecimiento de un end point preliminar, no validado
- Falta de aleatorización o cegamiento

(London A, Kimmelman J. Science, 2020)

Otros datos poco alentadores

- Publicaciones con posteriores retractaciones (Lancet, NEJM...)
- Obtención de datos por uso compasivo
- Estudios sin grupo control
- Incentivos indebidos
- Notificaciones por ruedas de prensa (no publicación)
- Autorización de emergencia con estándares diversos (50%, 70%, 90%, etc)

Pandemia COVID 19 - VALOR SOCIAL

Su importancia para la humanidad.

Grado de sufrimiento y enfermedad que será capaz de disminuir o prevenir.

Habrà un alto valor social cuando una intervención resuelva un problema grave de salud y que sea accesible para todas las personas que estén enfermas.

- Patentes, se debate hasta hoy
- Que los países de bajos ingresos podrán acceder a ella,
- Formas de distribución que haga del beneficio un bien accesible.



Pandemia COVID 19 - VALOR SOCIAL.

Su importancia para la humanidad.

¿Regulando la accesibilidad?

- Contratos que incluyen que las diferencias o litigios por las compras de vacunas que efectúen los estados quedarán sujetas a tribunales extranjeros.
- Cláusulas que establecen «condiciones de indemnidad patrimonial respecto de indemnizaciones y otras reclamaciones pecuniarias...» (protege a los productores de las eventuales demandas por eventos adversos, ESAVI, o por la ruptura de la cadena de frío necesaria para la preservación de las vacunas, etc.)
- La «inclusión de cláusulas o acuerdos de confidencialidad acordes a mercado internacional», con el objeto de mantener el secreto industrial que evite la producción de genéricos
- Permitirá la inclusión en los contratos de otras cláusulas acordes al mercado internacional de la vacuna, con el objeto de efectuar la adquisición de las mismas.

Pandemia COVID 19

Riesgos y beneficios

Preocupaciones sobre la seguridad

- 1.- Falta de comprensión de la patogénesis de la enfermedad y del rol predictivo de las vacunas en la etapa clínica de la enfermedad.
- 2.- Hay gran desacuerdo entre los expertos sobre cual puede ser el mejor antígeno en relación a su inmunogenicidad.
- 3.- El incremento de anticuerpos puede contribuir a una exacerbación de la enfermedad (Type 2 helper T-cell response).
- 4.- Falta de un modelo animal adecuado para la vacuna covid19
- 5.- Dudas sobre la duración de la protección dada por la respuesta inmune luego de la infección.
- 6.- la evaluación de una respuesta inmune inadecuada a las vacunas ARN o ADN, (fuerte respuesta de Interferón tipo I).
- 7.- No se sabe aún cual sea la mejor dosis a administrar y el refuerzo.

Wibawa Tri. Covid-19 Vaccine Research and development: Ethical Issues, A European Journal TMIH, 04 October 2020. <https://doi.org/10.1111/tmi.13503>

Lurie N, Saville M, Hatchett R, Halton J. Developing Covid- 19 Vaccines at Pandemic Speed. NEJM, May21 2020: 1969-73

Pandemia COVID 19

Riesgos y beneficios

Beneficios:

1.- Eficacia

Aún está en evaluación la inmunogenicidad, en términos de duración de la inmunidad

Se está estudiando la cantidad de dosis que serán necesarias

2.- Beneficios postinvestigación ? (quienes deberían recibir la vacuna, grupo control)

Pandemia COVID 19- **Riesgos y beneficios**

La dos vacunas que están en los mejores lugares Pfizer BioNTech and Moderna

- La respuesta inmune provocada por la vacuna, ¿previene la enfermedad?
- ¿Habrá eventos adversos a largo plazo?
- ¿Cuál es la dosis óptima?
- ¿Cuál será el momento para un refuerzo? ¿Por cuánto tiempo produce inmunidad?
- ¿Es efectiva y segura en personas con comorbilidad?
- ¿Es igual de efectiva en población afrodescendiente (2%), pueblos originarios, u otras minorías étnicas?
- ¿Quién podrá resolver los aspectos logísticos de la distribución (transporte y almacenamiento a -80°)



(Gaebler C & Nussenzwaig M, 2020. All eyes on the hurdle race for a SARS- CoV-2 Vaccine. Nature, 19 October, 586, 501-502)

MIHC- en Pandemia COVID 19

Consentimiento informado.

- . Comprensión adecuada de los riesgos y de lo que está en juego, (confianza)
- . Los investigadores desconocen los riesgos a largo plazo
- . Los incentivos pueden actuar como inducción indebida
- . Grupos más vulnerables como candidatos, (prisioneros, personas desempleadas, comunidades pobres, etc.)

Modelo de infección humana controlada (MIHC) .

MIHC (Challenge studies) consisten en la exposición deliberada de voluntarios humanos sanos a agentes infecciosos, (OMS, 2016)



COVID 19

supone infectar con el virus del COVID19 a personas sanas de modo de producirles la enfermedad

objetivo

Realizar estudios de vacunas o medicamentos (acelerada)

Para evaluar y conocer la formas de desarrollo de la enfermedad, su antigenicidad y/o transmisibilidad

Modelo de Infección Humana controlada, MIHC

Tiene una larga historia.

- Walter Reed inoculación a soldados con la fiebre amarilla
- Estudios durante la segunda guerra mundial
- Estudios de Sífilis en Guatemala (Health Department USA)
- Estudio de Willowbrook (años 50 hasta el 1972) 750 niños con discapacidad (infectados con hepatitis)



NO ÉTICAS

¿Porqué fueron consideradas no éticas?

1.- Producían un daño deliberado en personas sanas.

- a. Viola el principio de respeto por la dignidad humana y los DDHH
- b. las obligaciones de no dañar de la medicina y de la ciencia.
- c. Antepone el interés de la sociedad y la ciencia por encima del interés del sujeto

2.- Otras razones para considerarlas no éticas

- c.- Población vulnerable
- d.- Sin CI o con CI con sesgo
- e.- Con Riesgos y sin beneficios directos para los y las participantes
- f.- En algunos casos sin beneficio para la ciencia o la sociedad

MIHC- Nuevos estudios aceptados por tener:

RIESGO BAJO Y ALTO VALOR SOCIAL

Fiebre Tifoidea, Cólera, Malaria, Dengue, Influenza

NO ÉTICAS

VIH, Ebola, Antrax y Zika (Global Forum on Bioethics Research, 2017)

- Relación R/B negativa
- No existe tratamiento para estas enfermedades
- No se conoce adecuadamente el proceso patológico
- Aunque pudieran tener un alto valor social producían un daño deliberado en personas sanas.



¿Es éticamente correcto exponer a sujetos sanos a riesgos altos por el bien de la humanidad, con el objetivo de salvar muchas vidas?

Declaración Universal de los DDHH establece en su Artículo 1

Todos los seres humanos nacen libres e iguales en dignidad y derechos(...)

El Código de Nuremberg establece en su Art 5

No debe realizarse ningún experimento cuando exista una razón a priori (...) para suponer que pueda ocurrir la muerte o un daño que lleve a una incapacitación (...)

Declaración de Helsinki establece en su Art 5 (1964) y (2013) Art 8

El interés del sujeto debe estar siempre por encima del de la ciencia y la sociedad

DUBDH: Artículo 3 – Dignidad humana y derechos humanos

- 1. Se habrán de respetar plenamente la dignidad humana, los derechos humanos y las libertades fundamentales.*
- 2. Los intereses y el bienestar de la persona deberían tener prioridad con respecto al interés exclusivo de la ciencia o la sociedad.*

¿Es éticamente correcto exponer a sujetos sanos a riesgos altos por el bien de la humanidad, con el objetivo de salvar muchas vidas?

La respuesta normativa

El respeto por la dignidad humana y los DDHH, en particular el derecho a la vida, la integridad y la salud no permite el sacrificio de algunos individuos por el bien de la mayoría.

Aún con el CI de los participantes



Los criterios que originalmente se propusieron para su realización de manera ética

- Que el conocimiento no se pueda obtener de otro modo
- Que la enfermedad esté bien caracterizada
- Que la investigación sea de riesgo aceptable (¿?)
- Que exista un tratamiento para los participantes

Las propuestas en el caso de COVID19

- 1.- Que los riesgos para los participantes serán bajos (aceptables)
- 2.- La calidad científica de la investigación es alta
- 3.- La investigación tiene alto valor social
- 4.- Que las personas participarán de forma voluntaria (CI)
- 5.- Hay una selección justa de los participantes

(Holm S. J Med Ethics 2020)

WHO. Key criteria for the ethical acceptability of COVID-19 human challenge studies, 6 May 2020

Table 1. Eight criteria for SARS-CoV-2 challenge studies Scientific and ethical assessments		
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
Consultation and coordination		
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
Selection criteria		
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
Review and consent		
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

Investigación en Pandemia COVID 19 MIHC

Aún aceptando, debido a la grave situación que atraviesa la humanidad, que la sociedad estaría dispuesta a exponer a riesgos a unos pocos por el bien de la mayoría, el MIHC no resisten en este momento un análisis ético sólido.

Investigación en Pandemia COVID 19

Frente a la urgencia y a la gravedad de la pandemia, para salvar más vidas, es mejor mantener altos estándares metodológicos y éticos que nos permitan respetar a todos los seres humanos de manera igualitaria...

...mientras se sigue buscando, lo antes posible, alternativas terapéuticas o preventivas que sean seguras, eficaces y de acceso universal que alivien el flagelo de la pandemia

Referencias

Clinical trials.gov, 19-10-2020

Corum J, Wee Sui-Lee and Zimmer C. Coronavirus Vaccine Tracker. New York Times, Updated October 20, 2020

Doroshow D. , Podolsky S, Barr J. Biomedical Research in Times of Emergency: Lessons From History. Annals of Internal Medicine. 2020, <https://doi.org/10.7326/M20-2076>

Lurie N, Saville M, Hatchett R, Halton J. Developing Covid- 19 Vaccines at Pandemic Speed. NEJM, May21 2020: 1969-73

Gaebler C & Nussenzwaig M, 2020. All eyes on the hurdle race for a SARS.- CoV-2 Vaccine. Nature, 19 October, 586, 501-502

Global Forum on Bioethics in Research. Background paper on the ethics of alternative clinical trial designs and methods in low- and middle- income country research http://www.gfbrglobal/wp-content/uploads/2017/04/GFBR-2017-Background-paper_-FINAL.pdf.

Henri-Corto Stoeklé & Christian Hervé (2020) COVID-19: Act First, Think Later, The American Journal of Bioethics, 20:7, W1, DOI: [10.1080/15265161.2020.1761199](https://doi.org/10.1080/15265161.2020.1761199)

Holm S. Controlled human infection with SARS-CoV-2 to study COVID-19 vaccine and treatments: bioethics. J Med Ethics 2020; 46:569-573

Johns Hopkins University (JHU)COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE)

Lurie N, Saville M, Hatchett R, Halton J. Developing Covid- 19 Vaccines at Pandemic Speed. NEJM, May21 2020: 1969-73

London AJ, Kimmelman J. Against pandemic research exceptionalism. *Science*01 May 2020 : 476-477

WHO. Ethical standards for research during public health emergencies: Distilling existing guidance to support COVID-19 R&D, 2020

WHO. Key criteria for the ethical acceptability of COVID-19 human challenge studies, 6 May 2020

WHO. DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines – 02 Octobre 2020 <https://www.who.int/who-documents-detail/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>

Wibawa Tri. Covid-19 Vaccine Research and development: Ethical Issues, A European Journal TMIH, 04 October 2020. <https://doi.org/10.1111/tmi.13503>)