

Past As Prologue

Expediency, Cost-Cutting Trump Science In Peg-Intron Clinical Development Plan

The head-to-head that wasn't

In October of 2003, Schering-Plough held a meeting with HCV and HIV/HCV advocates where they announced a "new" Schering—one that prioritizes earning the trust of community members and advocates for people with hepatitis C and HIV/HCV coinfection. Tracy Swan reports for TAGline.

Schering has had an acrimonious relationship with community members, advocates and activists. In his 2001 testimony to FDA's Antiviral Advisory Committee, Brian Klein, founder of the Hepatitis Action and Advocacy Coalition, described meetings with Schering as, "the worst in the industry. Schering's community meetings are a window dressing exercise conducted in the hopes that patient advocates will simply rubber stamp what the company has already decided upon."

A major grievance has been Schering's marketing practices. Schering refused to sell its ribavirin (trade name *Rebeto*) separately; it was only available in a kit (marketed as *Rebetron*) along with the Schering brand of alfa

— continued on next page —

"AIDS, when you come right down to it, is about loss. Health, life, mobility, financial security, independence, appearance, dreams: Virtually everything is eventually taken away from us."

Carlton Hogan
1961-2003

from *PWAlive/Minneapolis*

Lanzamiento de Lexiva

Glaxo Hace Empuje Agresivo En El Mercado de Proteasa Con Un Amprenavir Nuevo Y Mejorado

* * *

El olvido post-marketing

* *

La FDA de EE.UU. concedió la aprobación acelerada al amprenavir (Agenerase) en abril de 1999. En los cuatro años que intervenían, las preguntas clínicas sobre la gerencia no han sido estudiadas por los patrocinadores, y la droga se caló aproximadamente a un nivel de 5% de la de mercado total del inhibidor de proteasa.

Esto se puede tratar de las incertidumbres sin resolver sobre cómo integrar el amprenavir en practica clínica—con su carga amenazadora de la pildora (16 por día), los efectos secundarios menos que ideales (sobre todo gastrointestinal y erupción) de piel, interac-

— sigue en la página 10 —

Give'em Hell, Hogan

Pointers and Prerogatives From and For The Unrepentant Problem Patient

Preparing that Oscar scene

On Wednesday, November 19th, Gregg Gonsalves circulated this short and sorrowful e-mail: "One of the great AIDS activists died today. Many of you didn't know him personally, but Carlton was one of the community's key experts on clinical trial design and biostatistics and taught many of us how to look at clinical research and AIDS care. He was a mentor to me and many others." We are all saddened by this great loss and offer our support and condolences to Carlton's family. For those who did not have the honor and pleasure to work with Carlton over these 13-odd years, this excerpt from one of his many web site postings may help to color in the many facets of this incredible man and incorrigible activist.

Let's face it: "Problem patients" often live longer. We may not make a lot of friends in the medical establishment (although it is heartening how many doctors and nurses are beginning to recognize self-empowerment for the positive life force it is), but hey, if making friends were our main objective, I'm sure we could find better places than hospitals anyway. Problem patients have very strong opinions about what is in their best interest,

— continued on page 5 —

— continued from first page —

interferon (*Intron-A*). This prohibited patients from combining ribavirin with other types of interferon, and forced them to purchase a fixed dose of ribavirin—whether or not it was the appropriate amount. And Schering's price for ribavirin—a drug they did not even develop—was exorbitant. A year's supply of *Intron-A* cost about \$5,000. When ribavirin was added, the total for a year's worth of *Rebetron* jumped to \$18,000! Activists lobbied Congress and the Federal Trade Commission and testified before the FDA (who encouraged Schering to sell its drugs separately but could not mandate this unbundling), but Schering refused to sell *Rebetol* separately.

Finally, in October of 2001—months after the approval of its pegylated interferon (*Peg-Intron*)—Schering announced the unbundling of *Rebetol*. The price of unbundled *Rebetol* increased by 52%—to some \$1,653 a month—making it more expensive than even the *Rebetron* kit (at \$1,500 per month) which preceded it.

Peg Tales

Pegylation—the attachment of a molecule of polyethelene glycol to interferon—has increased virologic response rates to hepatitis C treatment. Combination therapy with pegylated interferon and ribavirin is the most effective treatment available for hepatitis C.

The FDA approved Schering's pegylated interferon, *Peg-Intron* (pegylated interferon alfa-2b), in early 2001, and Roche's *Pegasys* (pegylated interferon alfa-2a) in late 2002. Since then, Schering has lost more than 40% of its market share to Roche. Convenient dosing has contributed to *Pegasys*'s success: it is premixed and administered at a

fixed dose. *Peg-Intron* is dosed by body weight, and until early 2004, when a premixed injection pen device will be available, it must be reconstituted with sterile water before use. Anecdotal reports of *Pegasys*'s favorable side effect

Intron is currently labeled for use as monotherapy in HCV infection at a dose of 1.0 mg/kg, but the approved dose for use in combination with ribavirin is 1.5 mg/kg.

Lindsay and colleagues studied three doses of *Peg-Intron*: 0.5, 1.0 and 1.5 mg/kg as monotherapy (that is, without ribavirin). Efficacy, discontinuations and dose reductions were roughly equivalent for the two higher doses, supporting approval of the 1.0 mg/kg dose for use as monotherapy. (Relapse

rates, however, especially in genotype 1, were high at both 1.0 and 1.5 µg/kg.)

At this year's Digestive Disease Week Meeting, Flamm and colleagues presented interim data from their HCV treatment trial, which compares response rates to 1.0 mg/kg or 1.5 mg/kg of *Peg-Intron* plus 800–1,400 mg/day of ribavirin. They reported that virologic responses and discontinuations at week 24 did not differ significantly between the two *Peg-Intron* doses, but the relative success of the 1.0 µg/kg *Peg-Intron* dose will ultimately be determined by sustained virologic response rates, which are not yet available.

The Case for 1.5

While 1.0 mg/kg of *Peg-Intron* may be equally effective as and less toxic than 1.5 µg/kg, data from a small pharmacokinetic study suggests that the lower dose may be suboptimal. Formann and colleagues examined the relationship of *Peg-Intron* levels in the bloodstream and hepatitis C viral load among 20 people with HCV-1. Participants were randomized to receive 1.0 mg/kg of *Peg-Intron* once or twice weekly. In the twice-weekly dosing group, *Peg-Intron* was consistently present at

Data from three large trials reflect roughly equivalent efficacy of *Peg-Intron* and *Pegasys*.

profile have been circulating, but these have not been confirmed by a head-to-head study.

In Europe, *Peg-Intron* was approved for use in combination with weight-based ribavirin dosing. But because of a lack of prospective data on safety and efficacy of weight-based ribavirin, the U.S. FDA approved *Peg-Intron* with “flat” (fixed dose, 800 mg/day) ribavirin dosing. They also requested that Schering perform a direct comparison of safety and efficacy of flat vs. weight-based ribavirin. Preliminary safety data from this study (Schering's WIN-R) showed that at week 24 there were no significant differences in serious adverse events or treatment discontinuations by ribavirin dose—although anemia (a common side effect of ribavirin) occurred more frequently with weight-based dosing. The efficacy data remain blinded, although Schering has submitted it to FDA. Schering has been unable to tell community members when the data would be available.

***Peg-Intron*: Still dose finding?**

The Case for 1.0

Little research addresses differences in efficacy between the different *Peg-Intron* doses. *Peg-*

— continued on page 4 —

TAG 2003: The Year At A Glance

- January Rob Camp starts as new TAG's Antiviral Project Director. Rob and Mark to Houston for ATAC structure meeting to develop stronger national coalition, then to D.C. for Federal AIDS Policy Partnership meeting. Talk of coming assault on Medicaid and Medicare. Rob, Mark, and Richard Jefferys meet with Office of AIDS Research and NIAID Division of AIDS staff, Bethesda. Death of philanthropist Irene Diamond.
- President Bush proposes \$15 billion Emergency Plan for AIDS Relief; however, the Administration pushes for just \$2 billion for FY2004.
- February Space shuttle Columbia breaks up over Texas. TAG publishes Daniel Raymond's report on the fall 2002 TB/HIV community workshop. TAG sponsors HCV/HIV roundtable in Boston, publishes Tracy Swan's Research and Policy Recommendations for HCV/HIV infection. 10th Retrovirus conference. Meeting with Aventis about their ALVAC vaccine, still in the clinic (barely). VaxGen issues misleading press release on failed AIDS/VAX HIV prevention trial.
- March Rob Camp publishes TAG/ATAC position paper on Roche's enfuvirtide/T-20 (*Fuzeon*). TAG cosponsors first International Treatment Preparedness Summit in Cape Town, the first global meeting of 125 treatment activists. Start of U.S. war in Iraq. FDA approves *Fuzeon*. South Africa's Treatment Action Campaign (TAC) starts civil disobedience campaign for universal antiretroviral treatment access.
- April Baghdad falls to U.S. forces. New CDC guidelines on HIV testing.
- May Rob Camp testifies at FDA hearing on approval for Bristol-Myers Squibb's atazanavir (*Reyataz*), the first once daily protease inhibitor. Joy Episalla joins TAG board. Operational research meeting in Stony Point, NY.
- June TAG testifies at DAIDS meeting on clinical trials network recompetition, Bethesda. Mark Harrington attends 3rd World Health Organization (WHO) TB/HIV Working Group meeting in Montreux, Switzerland. CDC clamps down on San Francisco's *Stop AIDS Project*. FDA approves atazanavir.
- July Jason Osher joins TAG board. FDA approves Gilead's emtricitabine/FTC (*Emtriva*). International AIDS Society (IAS) conference on pathogenesis and treatment, Paris. New DHHS antiretroviral treatment guidelines published on web.
- August Mark meets with DHHS AIDS staff in Washington. Blackout in NYC. Rob attends microbicide meeting in D.C. ATAC Drug Development Committee meeting in Chicago about HIV entry inhibitors.
- South African government agrees to provide public sector antiretrovirals; plan due in September (it will come out in November).
- September TAG hires Tracy Swan as Co-infection Project Coordinator. Mark attends WHO TB/HIV meetings in France, the Netherlands, and South Africa. TAG receives \$125K for 2nd TB/HIV workshop.
- October Rob Camp writes TAG/ATAC position paper on GSK/Vertex' fos-amprenavir (*Lexiva*). Mark attends writing committee on WHO antiretroviral guidelines for resource poor settings.
- TAG sponsors 2nd International TB/HIV community mobilization workshop in conjunction with World TB Congress. 50 activists attend from 25 developing countries.
- November ATAC Drug Development Committee meets in Bethesda with FDA, Tibotec, and Pfizer. Newly re-revised DHHS treatment guidelines published on-line with input from TAG. Longtime activist, bio-statistics research wonk and PWA Carlton Hogan dies at his home in Minneapolis at age 42.

— continued from page 2 —

detectable levels. In contrast, nine of ten people in the once-weekly group had undetectable levels of *Peg-Intron* by day seven. Viral kinetics differed by dosing arm: at day 28, four of ten people in the once-weekly group had decreases in HCV RNA >1 log₁₀ vs. nine of ten people in the twice-weekly group.

Peg to Peg

Data from three large trials reflect roughly equivalent efficacy of *Peg-Intron* and *Pegasys*, although there were differences in virologic response rates among a subgroup of participants. This subgroup—those with HCV genotype 1 and high baseline viral loads (>2 million copies/mL or 800,000 IU/mL)—does not respond to treatment as well as those with non-1 genotypes and low baseline viral loads. Since the majority of people with HCV and HIV/HCV coinfection in the United States have genotype 1 and high baseline viral loads, identifying the optimal treatment regimen is crucial.

A comparison of efficacy using data from different studies has limitations and cannot be considered conclusive. Different dosing schemes—flat dosing vs. weight-based—for ribavirin and pegylated interferon, and different participant characteristics influenced response rates. Yet the data from three studies suggest that a higher dose of ribavirin increases virologic response rates among people with HCV-1 and high viral loads. The relative contribution of *Peg-Intron* or *Pegasys* to sustained virologic response is unclear.

Neither Roche nor Schering was initially eager to compare products. A comparison of pegylated interferons is not a burning research priority, since the treatment pipeline for HCV looks robust; new drugs will be entering Phase I studies in early 2003.

Nonetheless, the results of a head-to-head comparison will be useful because it is likely that pegylated interferon will remain a mainstay of HCV treatment until effective new combinations become available.

Schering's IDEAL study risks exposing a larger than necessary number of people to a suboptimal dose of interferon.

The Problem with IDEAL

Although Schering has been touting the IDEAL (Individualized Dosing Efficacy vs. flat dosing to Assess optimal pegylated interferon therapy) study as the “first head-to-head study of leading hepatitis C therapies,” IDEAL is a mere marketing ploy that will fulfill part of Schering's post-market commitments to FDA.

IDEAL's 2,880 participants will be randomized to:

- *Peg-Intron* 1.0 mg/kg per week plus ribavirin (weight-based, 800–1,400 mg/day),
- *Peg-Intron* 1.5 mg/kg per week plus ribavirin (weight-based, 800–1,400 mg/day),
- *Pegasys* 180 mg per week plus ribavirin (fixed dose, 1,000–1,200 mg/day).

Schering was asked to study the safety and efficacy of two doses of *Peg-Intron* (1.0 µg/kg and 1.5 µg/kg) with ribavirin in HCV genotype 1. But because IDEAL combines a dosing study within the overall *Peg-Intron* vs. *Pegasys* product comparison, the study does not constitute a head-to-head comparison. Advocates suggested adding a fourth arm to the

study (*Pegasys* with weight-based ribavirin dosing), or changing the ribavirin dosing from fixed to weight-based in the *Pegasys* arm. Schering refused to consider changes, saying that using the licensed dose of ribavirin with *Pegasys* was “...the only option.”

Before conducting a head-to-head comparison, Schering should identify the optimal dose of *Peg-Intron* in a separate study. The 1.0 mg/kg dose has been approved for HCV monotherapy, but the dose approved for use with ribavirin is 1.5 mg/kg. Because IDEAL combines a dosing study with the *Peg-Intron* vs. *Pegasys* comparison, a higher number of participants will receive low-dose *Peg-Intron* than would otherwise be required for a stand-alone dosing trial. Greater numbers in each arm are required to reach statistical power, but this may expose a larger than necessary group to a potentially suboptimal dose of *Peg-Intron*.

Schering was unwilling to consider separate trials, citing expense and competition for participants between the two studies. While participants will be stratified by baseline HCV RNA (<600,000 IU/mL vs. >600,000 IU/mL*), Schering was unable to guarantee that the study would be adequately powered to detect differences in sustained virologic response by baseline HCV RNA levels. Thus, the most important question—“What is the best regimen for people with HCV-1 and high viral loads?”—may never be answered by IDEAL. It's a shame that Schering is squandering so many resources—especially their study volunteers—on a less-than-ideal study. †

* Conversion of HCV RNA from international units (IU) to copies per mL differs by assay.

— continued from page 1, col. 3 —

and while willing to listen to reasonable alternatives, are tremendously stubborn when they feel it necessary.

Being a problem patient is easier than it looks. And the results are often quite satisfying. But the point is not to be obnoxious. As a matter of fact, in most situations, you truly can catch more flies with honey than vinegar (the proverb never said why you would want more flies, but maybe they're a necessary evil, like residents...). It's probably best to be Little Susie Sunshine until something comes up that might have serious impact on your health or comfort, and then dig in your heels and become the patient from hell until the problem is resolved, at which point you can go back to smiling angelically and humming "The Sound of Music" or something. Positive and negative reinforcement. That's how you train them. Of course, if you are going to go off half cocked, and make a big noisy scene, it would be much more satisfying (and convincing, so that maybe next time you won't need the Oscar scene) to be *right*. That obnoxious, patronizing resident is going to listen a little better next time if you gently (and accurately) point out the essential lab test that he or she forgot, and then sweetly observe, "Boy, that might have made one hell of a malpractice case, huh?"

Of course, you may be like me, and be fortunate enough to have a really good doctor who works in a team with you, your significant others, and all the other available resources to make sure that you get the best care possible. If you are so fortunate, your exposure to medical nimrods will be greatly reduced. Unless you happen to get your care in a teaching hospital, in which case all bets are off. But even in a teaching hospital, you may be able

to find a half dozen decent "attendings," and a double amount of residents so that you are never out of range of a friendly face. *Maybe*.

Even if you have the best possible situation, with a tremendously committed, available doctor who

It's probably best to be Little Susie Sunshine until something comes up that might have serious impact on your health or comfort.

has full privileges at the same hospital that your insurance pays for, you can still participate in your own health care, and make a big difference. Your doctor may be one of the best HIV-aces in the country, but he or she just doesn't always have two or three hours to go to the library or to fire up the old PC, and research an obscure complication of HIV disease, or some new treatment made from the wings of Indonesian yellow spotted beetles. Many important innovations in HIV care have come from "problem patients" who have demanded better than the status quo for themselves. The doctor-patient relationship can be a team; after all, the entire endeavor is focused on your body, so you should have some input, right?

Unfortunately, there is a long and infamous tradition in western medicine that you hand over autonomy and control over your own body when you seek care. Put baldly, most of the doors are shut in your face. You can test this, if you don't believe me: go into the hospital or clinic where you receive your care and ask someone other than your own doctor to let you look at your chart. If you are persistent and aggressive enough, you will eventually find out that it is your full right (with a few caveats, like if you are

so out of it that someone else has legal custody of you), but most clinicians will just instinctively stonewall you and deny you access. They are just conditioned to treat you as less than a fully autonomous and competent individual. I've even met some clinicians who became very upset when they found out that a patient has full right to access to his or her chart. It's their Ju-Ju. Why, if patients got access to all their sacred knowledge, their status as witch-doctors of the tribe, those-who-are-not-to-be-questioned, might be jeopardized.

Nowhere is this kind of belief set better exemplified than in medical terminology. Hermetic mystical societies have clearer, less obscure jargon. "Erythamateous" instead of the good, old fashioned "red?" There is not a single part of the body that doesn't have a separate medical-speak term. I could understand the need for specialized terms to better delineate and discriminate things that are lumped together in lay terms, but am afraid that I simply don't see the difference between "edema of the lower extremities" and "swollen legs." How about "pulmonary?" "Lung-related" seems to cover that OK. Same with "cranium" and head, "cardiac" and heart, "neoplasm" and cancer, "occluded" for blocked... the list goes on and on. If it were a self consistent rational terminology, it might be more excusable. But it's just an arbitrary mess, with no rhyme or reason to it. Latin and Greek roots are mixed up willy-nilly, sometimes in the same word.

I guess that this criticism might be more relevant if the intent of medical speak were to improve the precision of communication, but I believe that to be a secondary objective at best. As with all "buzzwords," it's more a badge of office. Like the handshakes of the

— continued on next page —

— continued from preceding page —

Masons, or those ridiculous fez's that shriners wear, it's one of those totems that is supposed to indicate "our guys," whoever they may be. You can see for yourself how protective clinicians are of their pet mumbo jumbo. If you come in spouting a bunch of medical terms, particularly if you use them scrupulously correctly, you will be a good way to having a diagnosis of Munchhausen's in many doctors' minds. They restrict access to their pig latin by making it pathological for a patient to understand what they are saying.

But it's also an essential skill for anybody with a chronic illness to understand this linguistic crazy quilt. If you hear the doctor mumble, "prep for LP" to a nurse as he or she strides out of the room, wouldn't you want to know that means they are about to put a long needle into the center of your spine before the doctor is gone, and you can ask no more questions?

Face it, hospitals are big bureaucracies, as prone to screw ups, communication glitches, and mindless SNAFUs as any others. If you are like the typical person with AIDS, your chart is probably more than two inches thick. Do you really think that every doctor who meddles in your care reads it before charging ahead with treatment? Clearly, having someone with full, intimate knowledge of your case always available is essential. Who better than yourself? Of course, if you are in the hospital, you probably aren't feeling in top form, and maybe you don't feel up to slugging it out with doctors. That's why it's really helpful to make sure that someone else—a family member, your partner or best friend—also knows this stuff, so that he or she can watch the P's and Q's when you don't feel up to it. But the most important thing is not

letting that door be shut in your face. You are buying a service. You have full rights to demand the best possible service, and to use a consumer's prerogatives in safeguarding your interests. Doctors refer to "doctor shopping" as a negative: manipulative, pathological, and a

Doctors refer to doctor shopping as a negative: manipulative, pathological, and a sure sign of the "problem patient."

sure sign of the "problem patient." Well, they are partly right. It's certainly the last, as long as the consensual definition of "problem patient" describes someone who demands the best in care for themselves. And if it's "manipulative" to try and influence systems to take care of you properly, so be it. It's better they call you manipulative than if they call you "The late...."

Knowing your way around will also help you to understand exactly what is going on with your care. There is no substitute for being able to read your own lab and consult reports, and to be able to understand any changes in your own health over time. And don't forget, you always get to ask questions. There is a sacred principle in medicine called "informed consent." It means that you have full rights to as much knowledge as you need to make your treatment decisions. Before any major medical procedure is conducted, some one needs to explain to you exactly what will be happening, and what the potential benefits and drawbacks are.

But what informed consent also means is that you get to ask as many questions as you feel you need to. If there is any part that you are unsure of, you can ask them to repeat it, once, twice, or a

hundred times. If there are any words you don't know, stop the doctor or nurse right in the middle of what they are saying, and ask them what it all means. Before you sign any consent, make sure that you get the gist of what it says. You have the right to fully understand what is going on with you.

That is one of the main intents of those consent forms. (The other, of course, is shielding the hospital from liability.) And despite my somewhat harsh words earlier about the medical profession's possessiveness about their terminology, often a sympathetic doc-

tor or nurse can help you understand things that you need to know. Journal articles, on-line resources and textbooks can hold incredible amounts of information, but sometimes difficult points are much easier to grasp when they are explained personally. Don't hesitate to ask. Some clinicians may be abrupt, or overly confusing, but you will eventually find someone who "speaks your language," who can open lots of doors to you. And never forget. You have a right to know, and to ask, and to decide. It's your body. This isn't just nice philosophy. It's a principle that is woven into many laws and regulations.

There's no way around it. Having HIV or AIDS definitely sucks. But a good knowledge of medicine, your body, and the systems with which you are forced to interact can make the whole thing much easier to deal with. And never forget: you are a consumer of medical services. You should be able to expect good, appropriate care for your body just as you would expect good services from any other service provider. †

More of Carlton's writings on HIV treatment and research and his life as a person with HIV/AIDS appear at www.biostat.umn.edu/~carlton.

Revolver el Código

Qué Diferencia Hace Un Nucleotido—Más El Papel de Interleucino-15 En Resultados de ITE

¿Inhibidores de Vif, alguien?

Aún cuando significantes obstáculos científicos continúan impidiendo el progreso hacia el desarrollo de un candidato ideal de vacuna para el VIH, un número de nuevos ensayos de vacuna han sido iniciados en los Estados Unidos. Y con incrementada atención enfocada en el rol de la industria privada dentro de la investigación y el desarrollo de la vacuna del VIH, dos de las más importantes compañías anunciaron recientemente cambios esenciales en sus programas de vacunas. Estos cambios pueden tener un impacto significativo en esfuerzos de desarrollo de la vacuna.

Hace años, Merck dio a conocer que Emilio Emini, líder del programa de inhibidores de proteasa de esta farmacéutica, supervisaría toda la investigación sobre vacunas en la compañía. Al mismo tiempo, algunos reportes sugirieron que este gigante farmacéutico ha decidido dedicar recursos corporativos adicionales y atención a su programa de vacunas del VIH. Apenas meses más tarde, en Septiembre, Chiron anunció que había contratado a Margaret Liu (antigua directora del programa de vacunas de ADN de Merck) para encabezar su programa de investigación de vacunas.

Vacunas de ADN

Las vacunas de ADN son creadas insertando uno o más genes del patógeno en estudio dentro de una pieza de ADN que funciona como "vector." El material genético puede entonces ser infectado

directamente dentro de tejido muscular, a pesar que otros tipos de administración están siendo estudiados. El esfuerzo por una vacuna de ADN en Merck está basado en un acuerdo de licencias con Vical, una compañía biotécnica establecida en San Diego. En un experimento con tres chimpancés en la Universidad de Pennsylvania el año pasado, un tipo de vacuna (dual plasmid) basado en ADN de VIH parece haber inducido respuestas de ambos: anticuerpos neutralizantes y linfocitos T citotóxicos (CTL) que resultaron protectivos contra el reto heterólogo.

Antes del experimento de la Universidad de Pennsylvania, vacunas de ADN no habían mostrado inducir respuestas protectoras en modelos de chimpancés. (N.B. Los monos fueron inmunizados ocho veces antes de ser retados y el virus usado en el reto fue de la cepa del laboratorio de MN-que esta relacionado estrechamente al de la cepa del laboratorio SF2 usado para producir la vacuna.)

En general, inmunización genética con "ADN desnudo" parece capaz de inducir respuestas decentes de CTL, pero las respuestas de anticuerpos generadas por este método son relativamente débiles. Por esto, una nueva estrategia de varios equipos de investigadores, incluyendo el de Merck, es la de vacunar con ADN y luego estimular con una proteína de envoltura de VIH la cual puede inducir altos niveles de anticuerpos neutralizantes, a pesar de que algunos expertos en vacunas cuestionan la efectividad de los anticuerpos generados por proteínas de envoltura recombinantes.

Vacunas basadas en avipox y vaccinia

Igual que las vacunas basadas en ADN, los vectores vacuna provenientes de avipox (como el canarypox) son razonablemente exitosos

generando buena inmunidad celular contra el VIH pero son más bien pobres inmunógenos para la estimulación de una respuesta de anticuerpos efectiva. Kent Weinhold de la Universidad de Duke, resalta que la actividad de los linfocitos T citotóxicos (CTL) es estimulada en solamente 50% de aquellos recibiendo la vacuna de estimulación primaria combinada del (ALVAC vCP205) del canarypox y gp120-y que menos del 12% mantienen esta actividad de CTL por más de un año. Viendo el lado positivo, las respuestas de CTL que fueron generadas fueron capaces de neutralizar células infectadas con muchos diferentes sub-tipos de VIH. Weinhold sospecha que las técnicas en uso actualmente para expandir y medir CTL en recipientes de vacunas pueden no estar detectando todos los CTL que están siendo generados. Un ensayo Fase II de estímulo con el vCP205 de Mériex y gp120, con 420 pacientes, acaba de comenzar.

Adicionalmente al uso de virus de canarypox como vector, virus de vaccinia (cowpox) también han sido utilizados. Uno de los principales inconvenientes con un vector vaccinia es que las personas que hayan recibido inmunizaciones contra el sarampión durante la infancia son candidatos probables de tener memoria inmunológica contra la vacuna.

En la Universidad de Washington, investigadores reportan que seis monos fueron protegidos contra retos intravenosos con VIH después de ser inmunizados con un vector vaccinia expresando el env del VIH seguido por estímulos con gp120. Investigadores suecos trabajando con una vacuna basada en vaccinia similares, por el contrario, reportaron poca protección en contra de reto a través de mucosas, que refleja más precisamente la ruta de transmisión pre-

— sigue en la próxima página —

dominante en el mundo.

Candidatos a Vacunas Vivas Atenuadas

Una racha de actividad alrededor de las vacunas de VIH vivo atenuado comenzó el pasado otoño cuando la Asociación Internacional de Médicos en Cuidado del SIDA (IAPAC), establecida en Chicago, anunció que más de 50 individuos se habían presentado voluntariamente a participar en un estudio de una vacuna viva atenuada (cuyo apodo "delta-4" se refiere a que la vacuna contiene VIH vivo con cuatro genes suprimidos:

nef, vpr, vpu y el factor de transcripción del sitio de enlace: "factor nuclear-B") de Ron Desrosiers de la Escuela Médica de Harvard. Desrosiers y otros equipos de investigación han mostrado que vacunas vivas atenuadas de VIS podrían proveer una impresionante protección en monos.

No obstante, preocupación acerca de la seguridad de las vacunas atenuadas comenzó a acumularse cuando reportes mostraron que monos recién nacidos y adultos habían desarrollado SIDA simiesco a causa de las vacunas. Por otro lado, al menos cuatro grupos separados de investigadores han reportado monos que muestran señales de inmunosupresión después de recibir una vacuna de VIS vivo atenuado. Los monos recibieron VIS con supresiones en el gen nef (delta-nef) o en tres genes, incluyendo nef (delta-3). El reporte inicial de que la vacuna delta-3 podía causar SIDA en monos recién nacidos fue dado hecho en 1995 por Ruth Ruprecht de Dana-Farber. Estos reportes guiaron a algunos investigadores, incluyendo a Anthony Fauci del NIAID y Barry Bloom del Comité de Consejo sobre vacunas de ONUSIDA, a declarar públicamente que los estudios de vacunas vivas atenuadas en humanos

serían prematuros.

Esto no ha aminorado lo más mínimo la determinación de tres separados grupos para lanzar ensayos de una vacuna como esta en humanos. Adicionalmente al equipo de IAPAC, John Sullivan

Niveles de IL-15 se puede jugar un papel en controlar la carga viral— y hace la diferencia entre éxito y fracaso después de una interrupción estratégica de tratamiento.

de la Escuela Médica de la Universidad de Massachusetts ha propuesto un estudio de la vacuna delta-4 en pacientes terminales de cáncer con tumores sólidos no tratables. De acuerdo a Sullivan, dado que pacientes terminales de cáncer tienen sistemas inmunitarios competentes con conteos normales de CD4, se podría obtener información importante de este ensayo. Un ensayo como este sería un "excelente prelude al lanzamiento de un pequeño estudio en humanos saludables voluntarios" defiende Sullivan.

La vacuna de Mills va a ser producida en masa a partir de clones moleculares infecciosos haciendo una réplica de ADN de material genético del virus de la población de Sidney y usándolo como una vacuna. En contraste al VIH vivo que IAPAC está proponiendo, Mills cree que ADN infeccioso será menos costoso de producir, almacenar y administrar. (Una vacuna viva, como la propuesta por IAPAC, debe producirse en cultivos de laboratorios conteniendo células vivas bien caracterizadas, explica Mills. El único enfoque factible para producir grandes cantidades de VIH consistentemente es usar líneas de células humanas "transformadas." Pero

en el pasado, el FDA ha sido renuente de aprobar el uso de esta líneas de células T transformadas para la producción de vacunas humanas.) "Si una estrategia de vacuna de VIH vivo atenuado va a ser practica en los países en desarrollo," explica Mills, "tendrá que utilizar el enfoque de la construcción de ADN." Ensayos humanos de la vacuna australiana podrían empezar a finales de 1998.

En contra de lo que podría describirse como un sentido renovado de interés en el desarrollo

de vacunas de VIH, se mantienen significantes obstáculos científicos. Muchos concedores de la materia admitirán abiertamente que "Todavía no tenemos las herramientas indicadas" para desarrollar una vacuna de VIH efectiva. "Al mismo tiempo," afirman algunos, "es veraz (históricamente) el decir que no sabemos en detalle-como funciona ninguna vacuna."

De ese modo, mientras la competencia científica desde los enfoques basados en los laboratorios y los empíricos continua, es quizás notable que ensayos Fase I y Fase II de vacunas avanzan en Tailandia, Uganda, Brasil y, muy interesante, en Cuba, donde el Centro de Genética y Biotecnología ha empezado recientemente un estudio Fase I de un candidato construido llamado TAB9, una vacuna basada en proteínas recombinantes de diferentes regiones de la espiral V3.

En un cándido reconocimiento de la competencia de intereses de carrera y comerciales que frecuentemente conducen las decisiones en los desarrollos de vacunas, se dice que los regímenes actuales de estímulo primario y proteínas solubles van a fallar. Todavía, en contra de toda la

— viene de la página anterior —

sofisticada genética molecular, hay aquellos que alegan que la mejor forma de encontrar una vacuna para aniquilar la epidemia mundial podría ser simplemente lanzar el mejor candidato en un ensayo a gran escala con humanos. Y si los apasionados defensores del enfoque de vacuna viva atenuada consiguen su camino, podrían ser los primeros, a pesar de los riesgos de seguridad a largo alcance.

Las señales más claras de la infección con el VIH y del SIDA son un deterioro gradual del sistema inmunológico y el subsiguiente desarrollo de infecciones oportunistas que debilitan y eventualmente mata a los infectados con el virus. El deterioro del sistema inmunológico en la infección con el VIH es cualitativa y cuantitativa. Mucho antes del agotamiento del número absoluto de células T CD4+, comienzan a aparecer deficiencias funcionales en la habilidad del sistema inmunológico para responder apropiadamente al VIH y a patógenos comunes.

Este desarreglo de la respuesta inmunológica es una parte importante de la patogénesis de la enfermedad. Este deterioro del sistema inmunológico, en particular la habilidad de las células T CD4+ de proliferar y producir citocinas en respuesta al reto antígeno del VIH y de patógenos oportunistas como el citomegalovirus (CMV), es el tema de dos recientes documentos. Estos estudios tocan el tema desde un ángulo específico: viendo los casos en los cuales la función inmunológica se mantiene durante la enfermedad del VIH.

Explorando estas circunstancias especiales, ambos papeles proveen pistas acerca de como podríamos restaurar el sistema inmunológico en personas con

VIH y contrarestar el virus. El primer estudio, de un equipo de investigadores bajo la dirección de Bruce Walker en el Hospital General de Massachusetts en Boston, analiza las respuestas de las células T CD4+ específicas del VIH en sobrevivientes de largo

La vacuna combinada del equipo Merck-Aventis parece sorprendidamente potente.

plazo a la infección con el VIH. Estos sobrevivientes de largo plazo han estado infectados hasta por 18 años, tienen números normales de CD4+ y cargas virales indetectables, no han mostrado progresión clínica de la enfermedad y nunca han estado en terapia antiretroviral.

Generalmente en la infección con el VIH, las respuestas de células T CD4+ específicas del virus son bajas o inexistentes. Esto puede ser porque las células CD4+ específicas del VIH son aniquiladas durante la infección inicial, al ser las primeras llamadas a combatir el invasor viral. Sin embargo, en modelos (con ratones) de infección viral crónica, una vigorosa actividad de las células T CD4+ es importante para mantener una respuesta inmunológica efectiva. Basado en esta evidencia, el equipo de Walker quiso ver si los sobrevivientes a largos plazos de infección con el VIH tenían respuestas inusuales de células T CD4+. Su corazonada fue correcta.

El grupo de investigadores de Massachusetts encontró respuestas proliferativas fuertes de CD4+ específicas del VIH y la concomitante producción de citocinas anti-VIH por células CD4+ específicas del VIH en sobre-

vivientes a largos plazos de infección con el VIH. El grupo de Walker también consiguió que la más fuerte respuesta proliferativa específica contra el VIH esta relacionada con las más bajas cargas virales en el grupo en estudio (aunque esta correlación no se pudo mantener en un segundo grupo analizado). Muchos de estos individuos tenían también vigorosas respuestas de anticuerpos y de célula T citotóxicas—otro signo de que sus sistemas inmunológicos podrían estar conteniendo el virus.

Después de establecer la importancia de la respuesta proliferativa de CD4+ en el control de la infección con el VIH, el equipo de Walker buscó como poder reproducir este fenómeno en personas recientemente infectada con el virus. Iniciando potente terapia antiretroviral durante la infección primaria, el equipo de Walker fue capaz de generar fuertes respuestas proliferativas al VIH en sus pacientes. Probablemente, esto se logró rescatando de la muerte células T CD4+ específicas al VIH, durante la alta viremia asociada con esta fase de la enfermedad.

Sin embargo, ha sido mostrado en otros estudios que los individuos que inician terapia antiretroviral tarde en el curso de la enfermedad generalmente no son capaces de recuperar vigorosas respuestas específicas contra el VIH, probablemente porque han perdido estas células T CD4+ específicas al VIH durante la infección primaria. ¿Significa esto que a menos que la terapia sea iniciada durante la infección primaria, las vigorosas respuestas de células T CD4+ específicas al VIH están perdidas para siempre, exceptuando aquellos pocos afortunados que son sobrevivientes a largo plazo con la infección del VIH? Quizás no. †

— viene de la primera página —
ciones con otros agentes comúnmente usados y su perfil mediocre de eficacia.

Los únicos dos estudios importantes sobre interacciones “droga-droga” cumplidos desde su licensura en 1999 (cuales tomaron más de dos años para cumplir) son para la metadona y los contraceptivos orales.

Ahora llega en la escena un amprenavir reformulado como el “fos” amprenavir. Conocido entre especialistas “wonk” de tratamiento por pedacitos de su nombre del código de Vertex, “908,” el PI más aseado de GlaxoSmithKline esta considerado como ocasión a birlar un poco mas del mercado proteasa de la competencias Abbott, Agouron y Merck. No desemejante del desarrollo y de aprobación precipitada de su precursor, la investigación clínica sobre fosamprenavir (*Lexiva*, pues será puesta) está careciendo semejantemente—por lo menos según los autores del informe oficial de TAG en esto el diecinueveavo antirretroviral, esperado ser aprobada para el momento en que llegue al kiosco este numero. Para los autores, Rob Camp y Heidi Nass, la droga nueva pide las preguntas usuales.

¿Cómo debe ser utilizado el fosamprenavir?

En las pautas públicas del servicio médico de julio 2003 para el uso de los agentes antirretrovirales en adultos y adolescentes infectados por VIH-1, el amprenavir se recomienda (y sola cuando está alzado con el ritonavir) como solamente inhibidor de proteasa alternativo.

Dos de los tres estudios hechos—Solo y Context—han demostrados claramente que el fosamprenavir, como el amprenavir sí mismo, es

más potente cuando está alzado con el ritonavir. No vemos ninguna razón de aprobar otro inhibidor de proteasa mediocre sin el requisito para la co-administración de ritonavir.

En todos los estudios hasta hoy, fosamprenavir se ha visto como inhibidor de proteasa mediocre.

¿Es el fosamprenavir eficaz?

En todos los estudios hasta hoy, esta droga se ha visto como inhibidor de proteasa mediocre. En palabras del diseño de ensayo, ha sido visto como non-inferior como (¿tan potente como?) nelfinavir en el estudio Neat, aunque no sea non-inferior (¿inferior?) a lopinavir/ritonavir en el estudio Contexto. La estrategia del desarrollo del patrocinador utilizó diseños de la non-inferioridad, con un análisis estadístico de AAUCMB [lengua bioestadística para el área promedia debajo de la curva menos baseline: véase su manual wonk de bioestadística, versión 6.0].

¿El análisis de AAUCMB esconde una gran tasa de discontinuación?

Todos los estudios tenían índices significativos de discontinuación (aproximadamente 30% en los mejores grupos).

Fosamprenavir ha sido analizado en poblaciones avanzado pero naïve o población menos avanzada pero experimentada—pero no en una población no avanzada, ni ha habido una comparación directa (“head-to-head”) con el amprenavir o un programa del acceso ampliado de cualquier tipo.

Co-administrado con el ritonavir, el fosamprenavir es más potente clínicamente y virológicamente. (en Context, de los pocos que fallaron virológicamente en el grupo fosamprenavir/r, era debido a la resistencia de NRTI—no por resistencia de PI.)

¿Cuáles son las ventajas de fosamprenavir?

Desemejante de amprenavir, el fosamprenavir no tiene efectos secundarios gastrointestinales importantes, reduciendo del aproximadamente 70% a 5-9% (grados 2-4). Fosamprenavir también consigue marcas mejores

que su precursor con respecto a la erupción de piel, con incidencia en 2-7% con respecto al aproximadamente 27% con el amprenavir. Las anormalidades del laboratorio no alcanzan el 2% en 24 semanas.

La carga de pildora para el fosamprenavir (una dos veces al día) se reduce grandemente del amprenavir (ocho dos veces al día), porque es más soluble en agua. Ahora está en línea con la cuenta pildora de la mayoría de inhibidores de proteasa. (¡No debe olvidarse la piladora adicional de ritonavir con cada administración!)

¿Cuáles son los riesgos de fosamprenavir?

La ausencia de un programa de acceso ampliado para el fosamprenavir puede dejar a la comunidad en una desventaja sobre la determinación del producto en vida real. La falta de datos que comparan el fosamprenavir al amprenavir plantea muchas preguntas con respecto a la bioequivalencia, no lo más menos posible en la panoplia de interacciones droga-droga.

Preocupa a la comunidad grandemente que como droga del sulfa, el uso de fosamprenavir necesita

ser supervisado cuando está administrado con otras drogas del sulfa y es prohibido en personas con alergias de sulfa.

Problemas de la depresión y de ánimo asoman alrededor de 5% y están de preocupación especial. Los desórdenes del dolor de cabeza y del sueño son también más altos que con el amprenavir.

¿Quién beneficiará de fosamprenavir?

Hay muchos aspectos mal definidos de esta droga, incluyendo interacciones, efectos secundarios y resistencia, que habrían sido aclarados por programa del acceso ampliado. Los generosos programas del acceso ampliado para el amprenavir, que intentó estudiar cuestiones de la lipodistrofia y del doble PIs, fueron abandonados en el programa de desarrollo de fosamprenavir.

Impulsamos GSK y Vertex a poner precio “costo neutral” a fosamprenavir con respeto al Kaletra (lopinavir/r) para dar acceso al número de gente lo más grande.

¿Cuál es desconocido sobre (o que falta de) el uso de fosamprenavir?

- o Influencia de género en eficacia, efectos secundarios y toxicidades
- o Influencia de raza en eficacia, efectos secundarios y toxicidades
- o Dosificación pediátrica
- o Formulación líquida
- o La importancia clínica de la mutación I50V/L
- o Dosificación una vez diariamente contra dos veces al día

La resistencia

La mutación I50V y otras en las posiciones 10, 20, 36, 73, 82, 90 de la proteasa fue asociada individualmente a una débil respuesta virológica al amprenavir. La mutación de inserciones 459 fue

Problemas de la depresión y ánimo asoman alrededor de 5% y están de preocupación especial.

asociada a una disminuida respuesta virológica y era más frecuente cuando la mutación V82 estaba presente. En otro análisis, el impacto de la mutación de inserciones 459 seguía siendo significativo (después del ajuste para los factores de la respuesta virológica) en NARVAL, un estudio francés, y en las mutaciones de proteasa ligadas a una respuesta.

Estos resultados sugieren que las inserciones en la región p6 del gene del VIH-1 gag puedan afectar la respuesta virológica en pacientes altamente pretratados quienes reciben un régimen basado por amprenavir.

En los estudios Neat y Solo, la aparición de resistencia fue examinada por ViroLogics vía análisis genotípicos y fenotípicos del virus de todos los individuos con ARN VIH > 1.000 copias/mL en dos visitas consecutivas entre las semanas 12 y el final del estudio.

En el estudio Neat, las mutaciones características de resistencia al fosamprenavir fueron detectadas en virus a partir 5 de 29 (el 17%) de individuos tratados por fosamprenavir e incluidos la mutación I54L/M, V32I + I47V y M46I. Las mutaciones observadas con otros inhibidores de proteasa (D30N, I54V, V82, L90M) no fueron observadas con el fosamprenavir.

Mutaciones seleccionadas por nelfinavir (como D30N, N88D/S, o L90M) fueron detectadas en 6/26 (el 23%) de los individuos tratados por nelfinavir.

En el estudio Solo, no se observó ninguna selección de resistencia del por fosamprenavir/ritonavir en los 31 individuos analizados. Por contraste, la aparición de resistencia con nelfinavir era mayor, con D30N y/o L90M detectados en 20/55 (el 36%) de los individuos tratados por nelfinavir. La ausencia de

la selección de resistencia a través de 48 semanas en el grupo trató por fosamprenavir/ritonavir contraste llamativamente con el visto de resistencia cuando fosamprenavir se utiliza sin ritonavir (como en el estudio Solo). Claramente, ésta es otra razón de recomendar el uso de fosamprenavir solamente cuando está alzada con ritonavir.

Resistencia Cruzada

Las mutaciones tempranas de amprenavir no pueden conferir inicialmente cruz-resistencia al otro PIs, pero la acumulación subsecuente de mutaciones adicionales confiere amplia cruz-resistencia a la clase entera de inhibidores de proteasa.

Los aislantes VIH resistentes al fosamprenavir se han seleccionado in vitro. Y los análisis genotípicos de estos aislantes no han demostrado mucho, ¡aunque la droga ha estado disponible por cuatro años! Esto es simplemente inaceptable.

¿Qué sigue siendo desconocido?

- 1) Amprenavir se define como clase C para el embarazo; es decir, tiene paso placentario desconocido. Cuatro años enteros después de la aprobación, GSK no ha

— sigue en la última página —

— viene de la página anterior —

terminado estudios animales a largo plazo de la cancerigenosidad sobre amprenavir—ni incluso fosamprenavir. Creemos firmemente que el fosamprenavir se debe ser estudiado y categorizado para el uso en mujeres embarazadas.

- 2) Tres estudios del ACTG estaban en lugar a la hora de la aprobación acelerada para amprenavir. Uno de éstos tuvo que cerrarse debido a ediciones importantes de la interacción, mientras que otro no podría reclutar suficientes números de voluntarios del estudio. Los resultados del tercer estudio nunca se han publicado completamente. La comunidad espera que todos los estudios de Fase IV serán marcado por mas transparencia y una mejor definición—por ambos éstos ya comenzados así como éstos solicitados en nuestro informe detallado.
- 3) Las formulaciones pediátricas necesitan ser ideadas y ser estudiadas en recién nacidos e infantes.
- 4) Fosamprenavir/ritonavir contra atazanavir/ritonavir (QD) en diversas pobla-

ciones a ayudar a definir mejor el uso de fosamprenavir/ritonavir en el mundo cotidiano.

- 5) Otro estudio en paciencias avanzadas: fosamprenavir/ritonavir contra tipranavir/ritonavir contra lopinavir/ritonavir (todos dos veces por día) seria muy útil.
- 6) Un estudio farmacocinético (PK) en personas de diversas etapas de debilitación hepática debe ser hecho.
- 7) ¿Cuál es la significación del I50L y del hipersusceptibilidad.
- 8) Los estudios ACTG 5015 (envejecimiento y enfermedad acelerada) y 5073 (un estudio de TOD) se alistan completamente y deben divulgar resultados pronto.

No podemos decir si el fosamprenavir es eficaz en poblaciones específicas porque los datos estratificados no se han hecho disponibles. Fosamprenavir no se ha sido estudiado “cabeza frente cabeza” con el amprenavir, ni ha habido un programa del acceso ampliado. El descuido del FDA de la fase IV, según lo implicado previamente, es un tigre desdentado.

Las empresas acuerdan hacer ensayos con el FDA, y se recuerdan ad infinitum que necesitan ser hechas; si no son, el FDA puede tirar de una droga del mercado. Esto nunca ha sucedido en la historia del VIH. Fosamprenavir es la diecinueveavo droga contra VIH que se aprobará. ¿Es hora de comenzar a quitar de mercado las drogas aprobadas del VIH cuando las comisiones de la fase IV no se han honrado? †

TAGline is published monthly by the Treatment Action Group (TAG), a 501(c)(3) non-profit treatment advocacy organization in New York City.

Editor
Mike Barr

Translation
Jesús Aguiar

Board of Directors
Barbara Hughes
President

Laura Morrison
Secretary/Treasurer

Lynda Dee, Esq.
Richard Lynn, Ph.D.
Alby P. Maccaroni, Jr.
Sally Morrison
Mark O'Donnell
Jason Osher
Bruce R. Schackman, Ph.D.
Gregory Thompson

Founding Director
Peter R. Staley

Executive Director
Mark Harrington

Basic Science Project Director
Richard Jefferys

Antiviral Project Director
Rob Camp

Coinfection Project Coordinator
Tracy Swan

Administrator
William Berger

Honorary Board of Advisors
Arthur J. Ammann, M.D.
Constance Benson, M.D.
Ross Bleckner
David Caddick
Barry Diller
Matthew Epstein
Judith Feinberg, M.D.
Harvey V. Fineberg, M.D., Ph.D.
Elizabeth Glaser (*In memoriam*)
Margaret A. Hamburg, M.D.

David D. Ho, M.D.
Michael Isbell, Esq.
Donald Kotler, M.D.
Mathilde Krim, Ph.D.
Susan E. Krown, M.D.
Jonathan M. Mann, M.D., M.P.H. (*In memoriam*)
Michael Palm (*In memoriam*)
James G. Pepper
William Powderly, M.D.
Joseph A. Sonnabend, M.D.
Timothy J. Sweeney
Tommy Tune
Urvashi Vaid
Simon Watney

Treatment Action Group
611 Broadway, Suite 612
New York, NY 10012
Tel. (212) 253-7922
Facs. (212) 253-7923
E-mail: tagnyc@msn.com
www.treatmentactiongroup.org

Would you like to continue receiving TAGline?

A one-year subscription is \$30 for individuals, \$50 for institutions.
Send your check, payable to TAG, to us at:

Treatment Action Group (TAG)
611 Broadway, Suite 612
New York, New York 10012-2608

(If you have previously sent TAG a donation of \$30 or more, we would like to thank you with a complimentary one-year subscription.)