

Tipping Point

With MSF, Oxfam Leading the Way, Y2K Activist Trek To Durban Marks A Watershed

‘Small piece of history’

The buzz before Durban was all about security. The crime would be terrible. No one would be able to step outside their hotel rooms without being macheted to pieces. Also, there were no hotels rooms within 5,000 miles of the conference center. And, the conference would be terribly organized with little planning or coordination. The pharmaceutical industry, supposedly concerned about the security of their employees, drastically cut the number of attendees. Government did the same. Most shamelessly, many of the researchers stayed home. They complained that the conference would not be safe and would not have any important science anyway, so why bother. This from people who would normally fly ten hours a week to make a fifteen minute presentation where all they do is read from their slides. Yes, the crime in South Africa is a problem, but the white flight (or non-flight) was pretty shocking.

Is it possible that the security concern was a cover? Is it too cynical to think that many people involved in drug development and clinical research just did not want to attend a conference where their work was not all that important—

— continued on page 5 —

“If 12,000 people were to take Fuzeon at \$20,000, Roche would reap about \$240M in revenues. By 2005 that would grow to about \$480M. Analysts say that Roche could turn a profit in three years: the industry average for a new drug is 16.”

Source: *The Wall Street Journal*, 3/13/03

Yin y Yang

Yokohama, Vancouver, Puertos Gemelos del Pacífico, Sirven Como Polares Contrarios Para Avances Científicos

* * *

‘Todo a punto de cambiar’

* *

En un artículo de septiembre del año 1996 escrito por periodista Isabel Kastor del cotidiano *The Washington Post* ella observó que, “La esperanza es una cosa hambrienta, alimentada tan fácilmente por deseos como certezas” (WP 9/5/96). Y pues, en la disminución de una luz veraniega a la fin de unos meses extraordinarios, esa esperanza se engordó atracándose en las abrevaderos gemelos del optimismo imprudente y la circunspección científica intoxicada. Mientras las muchedumbres celebrantes se estamparon a bordo del *Expreso Erradicación*, por lo menos había un cascarrabante Cassandra que se negó un billete de cabalgar Gritando rui-

— sigue en la página 10 —

Full Count

Sire Of Twin Failures Hivid and Invirase, Roche Tempts Fate With High Profile T-20 Launch

‘ADAP body blow’

On Thursday March 13th the U.S. FDA granted approval to T-20 (Fuzeon), the first of a new class of antiretroviral drugs that block HIV from infecting cells. Immediately after the news of Fuzeon’s approval, Roche officials said they would not disclose Fuzeon’s U.S. price until closer to the drug’s launch date. Then the company announced on Thursday (3/20) that T-20 would be priced at just shy of \$20,000 for a year’s supply. This is more than double the next most expensive AIDS drug. Excerpts from a March 7th joint statement by AIDS organizations and individuals, prepared by TAG’s Rob Camp and San Francisco’s Matt Sharp, appear below. Text of the complete position paper is posted at TAG’s web site.

Research and advocacy have brought forth 16 approved antiviral medications targeting two different stages in the HIV life cycle. These drugs, when used in potent combinations, have significantly reduced morbidity and mortality in people living with HIV. However, for the large number of people who have been treated for years and have developed drug-resistant viral strains, the present drugs are often insufficient to

— continued on next page —

— continued from first page —

achieve durable viral control. Because HIV rapidly evolves resistance and cross-resistance to available drugs, there is a clear need for therapies that target other points in the HIV life cycle.

T-20 is the first drug of a new class of HIV inhibitors that perform entry inhibition. More specifically, T-20 is one of a subset of entry blockers called fusion inhibitors. It acts by preventing the envelope of HIV from fusing to its target's cellular membrane. For treatment experienced individuals with multiple-drug resistant virus, adding a drug from a new inhibitor class in combination with drugs from previously used classes is thought to be the most effective strategy for achieving durable viral suppression. As with all other HIV therapies, T-20 must be used in a combination, preferably with other new agents, in order to have the biggest punch.

T-20 has been shown to be active in vitro against virus using either CXCR4 or CXCR5 co-receptors, or both. Its mechanism of action occurs outside of the cell wall, and the drug does not appear to penetrate cells to any significant extent. Therefore T-20 is not expected to disrupt intracellular metabolic pathways or stimulate intracellular destruction.

Initially developed by Trimeris, Inc., since 1999, F. Hoffmann-La Roche and Trimeris (Roche/Trimeris, the sponsor) have collaborated on the development and production of commercial quantities of T-20. Both companies will market the drug within the U.S. and Canada, and Roche will solely market the drug in the rest of the world.

It is high time that a new HIV drug class becomes available. Based on

positive results from two large phase III pivotal studies, Roche/Trimeris submitted an application to the Federal Food and Drug Administration (FDA) for final approval and the FDA granted priority review status.

Many people, especially current and former users of T-20, are frustrated by the lack of importance given to infection site reactions.

Although therapeutically promising, T-20 is unfortunately not an easy drug to use and may be difficult for some to access. Its drawbacks include:

1. The requirement that T-20 be injected twice daily,
2. A high incidence of problematic (painful and persistent) injection site reactions (PISRs),
3. Complex and lengthy reconstitution of each dose,
4. Inadequate drug supply, and
5. High price.

Twice daily injection

Because it is a complex protein peptide, T-20 has to be administered by subcutaneous (subQ) injection twice daily, a substantial issue for most people. Adherence to life-long oral HIV therapies is already inherently difficult. The technical demands of self-administering a twice-daily injectable drug are even more so, and we find the Roche/Trimeris video of people effortlessly incorporating T-20 into their daily lives misleading.

Interestingly, the T-20 educational plans do not take into account the difficulties outlined below and how people can deal with them.

A specific program is needed to deal with the complexity of drug reconstitution and self-injection. Patient experience may be very helpful in elucidating some basic “dos and don'ts.” Fuzeon has challenges in common with other injectable drugs, including the significant concerns many former injection drug users in recovery have regarding any use of needles as a potential trigger for relapse.

Problematic Injection Site Reactions (PISRs)

The Achilles heal of T-20 may be the ISRs. T-20 injections cause a local, painful skin reaction, somewhat like a wasp sting, in almost all (98%) people studied thus far. Many people, especially users of T-20, are frustrated with the lack of importance given to this issue by the sponsor.

Because both the cause and the resolution of these may be key to success on this drug, we will be using the term “PISR” (problematic injection site reactions) in this paper, not the sponsor term “ISR.” Roche/Trimeris needs to learn more about why these PISRs occur and must look into other delivery mechanisms for the compound. Besides PISRs, T-20 has side effects (grade 3 and up, in fewer than 10% of people) of nausea and vomiting, neutropenia, anemia, and elevated SGPT and amylase.

Reconstitution

The unconstituted drug can be maintained out of the refrigerator. Reconstitution is the first drawback to ease of use. After mixing the sterile water with the powder, T-20 can take up thirty minutes or

— continued on page 4 —

TAG at Ten: The Year 2001

January	TAG's Gregg Gonsalves becomes GMHC Director of Treatment Policy. Completion of STI Workshop 2000 report. FDA hearing on salvage therapy trial design. Merck meeting on promising DNA/adenovirus HIV vaccine. TAG mobilizes 600 signatures on global letter to Glaxo decrying its efforts to block generic drug access in Africa. NIH hearing on long-term effectiveness research.
February	TAG cosponsors community meetings on long-term effectiveness and on a new AIDS Treatment Activists Coalition (ATAC). At Retrovirus, Jeffrey Sachs proposes a massive new program to support AIDS treatment globally. This will become the Global Fund to Fight AIDS, TB and Malaria.
March	Global day of solidarity with South Africa on access to affordable medicines. TAG interviews NIH staff for OAR report. ACT UP/Philadelphia demonstration in D.C. against the Pharmaceutical Manufacturers' Association (PhRMA). Activist/drug industry meeting over prices, patents, access.
April	Mark Harrington attends WHO/WTO meeting in Norway on "Differential Pricing and Financing of Essential Drugs" and (along with representative from Médecins Sans Frontières) meets with Merck on global treatment access.
May	Mark attends first World Health Organization (WHO) meeting to develop guidelines for using antiretroviral therapy in resource-poor settings. Senator Jim Jeffords bolts Republican Party due to its extreme domestic policies.
June	Activist/PWA Linda Grinberg diagnosed with primary pulmonary hypertension (PPH). TAG meets with African NGOs before the United Nations General Assembly Special Session (UNGASS) on HIV/AIDS in New York. The ensuing Global Declaration of Commitment seems likely to be honored in the breach.
July	First International AIDS Society (IAS) meeting on HIV Pathogenesis and Treatment, Buenos Aires.
August	Gilead community meeting on tenofovir disoproxil fumarate (<i>Viread</i>), a nucleotide analogue. Twenty-three activists from around the country meet in Houston to found the AIDS Treatment Activists Coalition (ATAC). Richard Jefferys agrees to become TAG's first full-time Basic Science Project Director.
September	AIDS vaccine conference, Philadelphia. Terrorist attacks bring down NYC's World Trade Center. GMHC's Gregg Gonsalves and TAG's Michael Marco are stranded in Kampala (Uganda).
October	FDA hearing on tenofovir. TAG recommends approval, as does the Antiviral Drug Advisory Committee. HHS Guidelines panel debates "When to start?", inching towards a CD4 count threshold of 200. U.S. starts bombing Afghanistan. FDA grants Gilead accelerated approval for tenofovir.
November	Billionaire Michael Bloomberg elected mayor of New York City. Taliban abandons Kabul.
December	Fifth annual Research in Action awards honor pediatrician Art Ammann, writer Michael Cunningham and activist Gregg Gonsalves. The <i>New York Times</i> reports AIDS deaths in New York City have fallen from 6,756 in 1994 to 232 in 2001.

longer to dissolve completely. It is unclear whether total reconstitution is necessary for efficacy. Often the solution is drawn up in the needle before the drug is completely dissolved. What is “completely” dissolved? Is injection of unreconstituted substance contributing to PISRs? Although waiting for the drug to reconstitute is another barrier to efficient delivery, recently it has been shown that a reconstituted vial, if not used immediately, can be stored in the refrigerator for up to 24 hours. Consequently it is possible to reconstitute two vials simultaneously and place one in the refrigerator. In this way the stored vial, once brought back to room temperature, could be used without the need to wait for reconstitution. This practice allows people to reconstitute their second vial along with the first, cutting the daily waiting time for this step in half.

Supply

Fuzeon is reported to be the most difficult HIV drug heretofore manufactured. It is a complicated protein requiring at least 106 steps to produce and is dependent on large quantities of processed materials supplied by third parties. Trimeris, the originator and designer of T-20, entered into partnership with Roche in order to manufacture the complicated peptide.

According to the sponsor, the commercial manufacture of T-20 is the first time that synthetic peptides have been produced at this scale. Once the companies believed they had a worthwhile product, they scaled up production by designing a new, specialized production plant in Colorado. However, difficulties in developing production capacity and acquiring raw materials have limited drug supply and have held back implementing the expanded access program. Until the new plant came on-line, small-scale production had

only been able to meet the needs of clinical trials and a small expanded access program (1,200 slots worldwide that took an excessive six months to enroll).

When the expanded access program was being planned, activists demanded that it enlist people

It has recently been shown that a reconstituted vial can be stored in the fridge for up to 24 hours—thus cutting daily waiting time in half.

equitably and from as many diverse populations as possible. The community was assured that new and different investigators would be chosen by the company to ensure that the drug was offered to people who typically were left out of such access programs, and to ensure that those needing a salvage therapy would receive T-20.

Unfortunately, as with most expanded access programs to date, the sponsor delivered “too little, too late.” The program has only recently begun providing significant amounts of drug even as final FDA approval is days away. This timing has allowed little access to the drug outside of clinical trials. T-20 has been studied primarily in a pre-treated population, in adults who are multi-therapy experienced, with multi-resistance and limited treatment options. This population; i.e., those most in need, must be guaranteed continued first access to this drug, regardless of the ultimate label indication approved by the FDA.

Full-scale production for marketing had been promised to be up and running without hitches by the beginning of 2003. But after reports that only half the amount hoped for would be available at time of launch, a limited initial dis-

tribution plan has been developed.

Producing enough T-20 for all the research, the expanded access program and expected market demand has been a major stumbling block in the development of this drug. Because of the production difficulties, and the fact that a drug of this complexity has never been produced before, there is no promise that enough drug can be produced in a timely manner to reliably supply all who need it. The sponsor is reserving a 5 month supply for every patient who begins therapy with T-20. This

plan is heartening, although it may be contributing to the astronomical price.

With only a 16% success rate for bringing viral load < 50 copies/mL in the heavily pre-treated trial participants, and with drug supply limited, this drug may need to be rationed to those most in need — those without other treatment options. Use in other populations has not been studied, and the risk-benefit ratio in a treatment-naive population has yet to be determined. Finally, it should be noted that there are no study results demonstrating the impact of T-20 on the clinical progression of HIV disease.

Price

A wholesale price of \$20,440 has been announced for the European market. Although there had been rumors and pre-emptive justification of a high price, this drug is showing us that there need not be any relationship between price and efficacy. Is this the drug that will break payers’ backs? †

Read the entire position paper, “Fuzeon: Breaking Barriers or Breaking the Bank?” at the TAG website: www.treatmentactiongroup.org.

— continued from first page —

since there were no means (or will) to deliver their miracle drugs to the over 5 million people infected with HIV in the host country? Where the latest research data on drug resistance or lipodystrophy is not terribly relevant? Where the exhibitionism of industry marketing is not only useless, but rubs salt in an ever-enlarging wound?

And yet Durban was a milestone conference, and anyone and everyone who attended left with a profound sense that they had witnessed a small piece of history and went home determined to make a difference in the lives of tens of millions of Africans. Indeed, most of the researchers who did attend the conference spoke of how incredibly moved they were by the experience. Some of them, like Charlie van der Horst, actually left jobs of many years to take on research and health care provision in Africa. David Barr carries us into the twenty-first century with the penultimate installment of his history of the international AIDS conference.

While many people came to Durban feeling that treatment access was just not a possibility in Africa, despite the urgent need; they left feeling that treatment access was possible and had to be pursued. Yes it would be difficult. But it was no longer a question of *can* it be done; but rather, *how* can it be done. Tony Fauci was incredibly moved by Edwin Cameron's opening speech, calling it the best speech he'd ever heard.

I should admit at the outset that I came to Durban skeptical. Not about whether treatment access was just and necessary, but conflicted about whether or not it really was possible to do. I worried that Western activists were pushing an agenda based on their experience and not based on the experience, needs and capabilities of the people and countries there. I

still worry about that, but I no longer question whether treatment access is and should be a high priority. I now believe that unless we—and here I mean all of us—commit to making treatment access a high priority in any and every response to HIV, then all efforts to address HIV will fail. I do

I should admit at the outset that I came to Durban skeptical.

not see how a prevention program can succeed without providing the promise and hope of treatment to those who are infected. How can a prevention program succeed if overwhelming death and illness surround it? How can you expect people to value life if their governments and medical establishments do not?

I arrived in Durban and checked into the Holiday Inn. I had a room overlooking the ocean and could watch the surfers in the annual night surfing competition from my window. The conference center was a few blocks away and was gleaming and new. Despite the concerns about poor organization, the conference was flawless. The center was comfortable, easy to navigate, and the sessions were well planned. It was the most diverse group of attendees ever and people were excited to be there.

The opening day was the high point for me. The day began with forum organized by Médecins Sans Frontières and the Treatment Action Campaign (TAC), the South African AIDS activist group. The meeting was packed with hundreds of people, mostly black South Africans. We heard reports on the need for and attempts to

provide treatment access. The high point was Justice Edwin Cameron, who gave us a preview of his opening plenary speech. A white South African with AIDS, Justice Cameron spoke of his illness and his recovery since starting antiviral drugs. He talked about the injustice of his good fortune compared with the sickness and death facing most of his countrymen and women because of their inability to obtain treatment. It is not possible to write about this speech and do it justice. It needs to be seen. Get the tape.

After the meeting, there was a large rally outside the City Hall, organized by TAC. Union leaders, church leaders, activists, and even Winnie Mandela addressed the crowd. Thousands of people were wearing T-shirts that had "HIV POSITIVE" in large letters on the front. This alone was a chilling piece of activism as we were only 30 miles from where a woman was stoned to death for publicly declaring her HIV status. After the rally, we marched through the streets of Durban, yelling for treatment access. People were singing songs and dancing in the streets in a scene that was so reminiscent of all the anti-apartheid demonstrations I had seen on television. It was thrilling to be surrounded by South Africans demanding access to treatment and demanding that their government and all the governments of the world address the AIDS crisis in Africa and worldwide. The march was peaceful, but very exhilarating.

There was one scary moment. At some point, a guy driving a car got stuck in the march. He could not move forward or backward. Had he been patient and waited, he could have easily left the scene. No one was interested in him or was trying to keep him there. But instead of being patient, he started honk-

— continued from previous page —

ing and then yelling at the marchers to get out of the way. When they did not listen, he began driving a bit faster, threatening to run down the marchers in front of him. Then the demonstrators did pay attention to him. They surrounded the car, telling him to stop. This only made him more agitated. He started yelling. He sped up again. The demonstrators surrounded his car, trying to stop him. My boyfriend Sam was one of those. The guy then pulled out a gun and pointed it right at Sam. Others intervened, and I think some police finally showed up. The guy turned the corner, and the crisis was quickly over. But it was scary for a moment. We marched to the soccer stadium, where the conference opening ceremonies would take place.

The soccer stadium was packed. Finally the show began. (And that is what it was.) Broadcast nationwide, the opening ceremonies were complete with musical numbers, hundreds of fake Zulu drummers (some were white) descending from the air on wires, dancing girls, you name it. It was a huge Las Vegas-style production, and it didn't have much to do with AIDS. After the extravaganza and a few introductory speeches, the South African President, Thabo Mbeke, came out for his speech. Here was a perfect moment for the President to shame the pharmaceutical industry and the western/northern governments into committing the resources needed to address the worst AIDS epidemic on the planet. Instead, he let them off the hook.

Much of what he said was true: that AIDS is a disease born and spread by poverty, and that the many conference attendees speaking about how South Africa should or should not respond to its AIDS

crisis had little knowledge or understanding of the country and would leave in a week not having seen how people really live. But rather than say what should be done, he stopped there. He did not discuss treatment. He did not lay

It is too easy for Americans to impose our ideas and solutions on others.

out a prevention strategy. He basically said to leave him alone. People were furious and started leaving the stadium in droves. Also, we were hungry and it was time for us to have dinner and complain about the President. Most of us missed the boy with AIDS who spoke after the President, myself included. My friends and I went back to the Holiday Inn for a big Japanese dinner—a meal that cost more than most people make in a month in South Africa. This contradiction was continual and ever-present: I was a tourist, a tourist who cares, but a tourist nonetheless. But after the conference was over, I would leave with my friends for a vacation of a lifetime, touring the game parks and visiting Capetown.

I am unbelievably lucky to have been born when and where I was [well okay, until George 43]. There I was in South Africa, being inspired by the treatment activists, arguing with people about what to do and how to do it. But my role in the both the crisis there and how to address it was increasingly confusing to me. I was surrounded by activists from the U.S. who were rapidly abandoning their AIDS agenda at home to concentrate on an epidemic in a country very foreign to them.

I became suspicious—not of their motives, but of their missionary zeal. It is too easy for us Americans to impose our ideas and solutions on others. I found myself making assumptions about everything without wanting or trying to. I knew that there was work I could do that would help, but I did not want to make assumptions about what that should be. Instead, I wanted to be guided by the activists there. They should determine how we in the U.S. should assist them.

In the years since, they have shown that, while they appreciate our assistance, they do just fine on their own. I decided that when I went home I would raise money for TAC. That seemed like something they would need—and I could do. Gregg Bordowitz made a videotape based on TAC's work during the conference. Sam Avrett and I mailed it out along with a letter also signed by Gregg Gonsalves, Peter Staley and Mark Harrington. The letter and tape made the rounds and we ended up raising over \$75,000 for TAC.

I arrived home from South Africa and my phone was ringing as I opened the door. It was Gregg Gonsalves, who had arrived home a few minutes before me. Stephen Gendin was dead. He had been diagnosed with lymphoma just before the conference started and had to cancel his trip. I had met his former boyfriend, Mark Aurigemma, in the airport on the way over and he told me that news. The chemo was very hard on Stephen and apparently caused a heart attack. Everyone was away when it happened, except Hush. The memorial two weeks later was packed. Mark Aurigemma, Hush, Moisés Agosto and others spoke beautifully about Stephen. Larry Kramer talked of forming terrorist cells and new Irgun tactics. †

Bajo del Iceberg

Nueva Ataca Contra La Ortodoxia 'Tapa y Desagüe' Por Análisis De Células T En Tejido

'Análisis más comprensivo'

Uno de los principios centrales de patogénesis de VIH es que el virus causa una caída lenta pero progresiva en conteos de células CD4. Esta caída es claramente evidente en muestras periféricas de sangre, pero es mucho más difícil valorar los cambios en la población total de células CD4. Se estima que sólo 2% de todas células CD4 residen en la sangre en cualquier tiempo dado, haciéndose una ventana estrecha hacia el cuerpo entero. Estimaciones de conteos totales de células CD4 en el cuerpo durante etapas diferentes de la infección por VIH se han intentadas—a veces basadas en muestras de nodos linfáticos además de sangre periférica—pero hay muchos otros tejidos inaccesibles donde células CD4 pueden residir. Richard Jefferys nos informa.

Para tratar evaluar los cambios inducidos por VIH en conteos totales de células CD4 más exactamente, un grupo de investigadores alemanes emplearon un modelo animal de la infección VIH. Treinta y dos monos machaqué infectados por VIS (contraparte simiesca de VIH) fueron incluidos en el estudio, y 11 monos no infectados sirvieron como un grupo de control. Doce machaques infectados debieron ser eutanásados durante el estudio debido a síntomas de sida, mientras los 20 que se quedaban fueron sacrificados en varios puntos de tiempo desde 12 y 78 semanas después de la infección con VIS. Muestras de tejido fueron sacadas de un suma de 14 tejidos diferentes del cuerpo, incluyendo seis

nodos linfáticos, el bazo, el timo, el hígado, los pulmones, la médula de hueso, el cerebro y el intestino. Los investigadores estimaron que estos tejidos, tomados juntos, contienen acerca de 50% del número total de células T presente en un mono machaqué. Esto representa el análisis más comprensivo sobre los números de células T en la infección de VIS jamás conducido hasta la fecha.

El resultado más sorprendente del estudio era que, durante la fase asintomática de la infección VIS, los números absolutos de ambas células CD4 como células CD8 se aumentaron significativamente comparado con animales no infectados en el grupo control. Cuando se sumaron en total las células T en todos tejidos, el conteo total de células T fue aumentado tres veces en machaques sintomáticamente infectados comparado con aquellos no infectados del grupo control. Para animales en los que se desarrollaron síntomas de sida, los conteos de células T en la sangre se disminuyeron significativamente comparado con controles, pero conteos totales de células T en el cuerpo entero eran casi igual.

Un análisis adicional reveló que mientras los números de células T se aumentaron aún más en la mayoría de órganos no linfáticos comparado con la infección asintomática, conteos de células T cayeron en nodos linfáticos, médula de bazo y hueso. La caída más dramática de células T en machaques con sida fue visto en el timo, con 8 de 11 animales mostrando una caída de timocitos (células T del timo) de una orden de magnitud o más. Por contraste, el número de timocitos fue levemente aumentado en la infección asintomática comparado con los controles, aunque esta diferencia no alcanzara el significado estadístico.

Enfocando en células CD4, los investigadores calcularon la suma para todas muestras y des-

cubrieron que las numeras han aumentado de un promedio de 3.5 mil millones en el machaques no infectados a 6.6 mil millones en la infección asintomática de VIS. En animales con sida la suma mediana era 4.7 mil millones, pero el aumento relativo con los controles no era estadísticamente significativo y los autores explican que "para razones éticas, los animales fueron sacrificados a los primeros signos de inmunodeficiencia. Para esta razón y especialmente en luz de una pérdida completa de timocitos en estos animales, parece plausible que los conteos de células CD4 hubieron caído aún más bajo."

Los conteos de células CD8 siguieron un modelo semejante, aunque el aumento en la infección asintomática fuera aún más dramático, con conteos que suben desde un promedio de 3.5 hasta 11.5 mil millones células. Los conteos totales de células CD8 en animales con sida eran estadísticamente indistinguibles entre animales infectados y animales del grupo control.

El equipo de investigación reconoce que estos resultados eran "completamente inesperado" dada la pérdida documentada de células CD4 de la sangre en la infección asintomática por VIH. Ellos creen que la explicación reside en la combinación de proliferación aumentada y la redistribución de células CD4 y CD8 que ocurre en tanto de la infección por VIS como la de VIH.

Las implicaciones de estos datos para modelos de patogénesis de VIH son también consideradas por los autores. Ellos notan que la famosa teoría de "tapa y desagüe" (propuesto por David Ho) no está sostenida por sus resultados, desde que la teoría de Ho sugiere que la proliferación de células T ocurre para abastecer de nuevo las células que han sido matadas

— sigue en la próxima página —

— viene de la página anterior —

directamente por VIH—y así no explicaría un aumento general corporal en conteos de células T ni la proliferación aumentada de células CD8 vista en este estudio.

En lugar, los investigadores creen que sus datos son más consistentes con un modelo de la activación inmune crónica (resumido más recientemente por William Paul y Zvi Grossman en la revista *Nature Medicine*), donde la reproducción de VIH (y la presencia asociada de antígenos VIH en los nodos linfáticos) impulsan continuamente la proliferación de ambas células CD4 como células CD8. Además, ellos indican que, “Como la activación inmune induce el atrapamiento de células T en órganos linfáticos e influye diferencialmente la distribución de células CD4 y CD8, éste modelo podría explicar también la distribución alterada de linfocitos observada en monos machaques infectados por VIS.” †

Disponible al nuestro sitio Internet
www.treatmentactiongroup.org

*Working Meeting On An
International Action Plan*
por Mark Harrington

*Research & Policy Recommendations
for HCV/HIV Co-infection*
por Tracy Swan

*Coming, Going, Gone: The HIV
Drug Development Pipeline*
por Mike Barr

*SSITT Downer? The Swiss-Spanish
Intermittent Treatment Trial*
por Richard Jeffreys

*Report from the TB/HIV Co-infection
Mobilization Workshop*
por Mark Harrington

TAGline está también disponible como
fichero de documento portátil (.pdf)
a transferir por teleproceso e imprimir.

— viene de la primera página —

*dosamente, “Pero ¿dónde hay los
datos?” en cada vuelta, David
Barr llego peligrosamente cerca de
adquirir una reputación como
disco roto. En lugar a menos
hablar y más actuar quitó su
puesto cómodo GMHC y dedicó los*

El conteo total de células T fue aumentado tres veces en machaques sintomáticamente infectados comparado con el grupo control.

*próximos cuatro años de su vida a
facilitar un esfuerzo compartido
por gobierno e industria que
prometio dar luz a los asuntos
espinosos del cuidado clínico a
largo plazo en la infección de VIH.
Y pues, la cortina sube en eso
“Woodstock de conferencias sobre
sida.”*

Yokohama

En las palabras de Mark Harrington, “Nunca ha viajado tanta gente por tan poco.” En el último minuto, decidí permanecerme en Nueva York. Habíamos alquilado una casa de campo en las afueras de la ciudad, pasé mi tiempo allí. Yokohama produjo poco progreso—o de la ciencia o de la política. Los resultados del ensayo ACTG 076 (el uso de AZT para prevenir la transmisión de madre a niño) fueron presentados formalmente allí, pero todos ya sabían los resultados notables e inesperados antes de viajar alrededor del mundo.

Vancouver

Vancouver era bonito y hacía un tiempo magnífico. A pesar de mis reservaciones acerca de las exageraciones sobre el tratamiento, no había ninguna duda que eran noticias grandísimas—no sólo los tratamientos pero tam-

bién la comprensión sobre cómo el VIH afecta el sistema inmune, y el uso de la cuantificación de la carga viral en la práctica clínica. Todo estaba a punto de cambiar.

La conferencia Vancouver era el Woodstock de conferencias de sida, la “conferencia de erradicación,” la promesa y la gloria. Pero yo jugué el papel de cascarrabias. Me preocupaba que toda la publicidad fuera prematura, que permitiríamos que nuestra desesperación nos indique y que no empujaríamos para estudios más rigurosos.

Fui acallado a gritos por todas partes. Aún mis colegas más cercanos habían saltado al tren de erradicación.

Había pasado las semanas antes de la conferencia implicada en una serie de reuniones dirigidas por el centro Keystone para discutir cómo las nuevas drogas, la diagnóstica y la comprensión del virus afectarían nuestra infraestructura clínica de investigación. Las reuniones se compusieron de abogados del tratamiento, representantes de los Institutos Nacionales de la Salud (NIH, por sus siglas en inglés), el Instituto de Drogas y Alimentos (FDA,) los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), los centros académicos de investigación, representantes Congresionales, proveedores de asistencia médica y aseguradores, y médicos clínicos.

Todos nosotros parecíamos concordar que la investigación clínica de VIH se cambiaría a una fase nueva, requiriendo un enfoque más cooperativo. En lugar de enfocar únicamente sobre el desarrollo de drogas, nosotros tuvimos actualmente conducir los

— sigue en la página 10 —

TAG Cumpla 10: El Año 2000

Enero	<p>Los talleres de NIH sobre la investigación de eficacia de largo plazo, estudios diseñados para ver “Cuando comenzar” y cambiar la HAART, y para efectos secundarios a largo plazo.</p> <p>TAG contrata a Yvette Delph como nueva Directora del Proyecto Antiviral. Gregg Gonsalves se acaba su informe “<i>Investigaciones Sobre Una Vacuna de Sida por los INS: Una Revisión Crítica.</i>”</p>
Febrero	<p>NIAID/ARAC discute la investigación sobre la eficacia de largo plazo. La revista <i>Lancet</i> comisiona a Mark Harrington para escribir un trabajo sobre la controversia de “Cuando comenzar.”</p>
Marzo	<p>Antiguo activista Jon Ende se muere en Nueva York. TAG habla sobre “Cuando comenzar” en un entropaño de AIDS Update en San Francisco, y sobre interrupciones estratégicas de tratamiento (“STIs,” por sus siglas en inglés) frente de una tabla consultora de la Comunidad europea. Primero taller internacional sobre la farmacología en el campo de VIH.</p>
Abril	<p>Periodista Mark Schoofs gana el premio Pulitzer para su serie de trabajos “El sida en Africa” para la revista <i>Village Voice</i>. Gregg y Mark reúnen con Zackie Achmat de la Campaña de Acción sobre el Tratamiento de Suráfrica (“TAC,” por sus siglas en inglés) en Nueva York y empiezan a planificar talleres Surafricanos sobre “alfabetización de tratamiento.” Taller sobre “Blancos Nuevos,” en Dedham (Massachusetts)—organizado por Gregg Gonsalves—que enfoca en nuevos blancos potenciales para fármacos contra VIH.</p>
Mayo	<p>Servicio conmemorativo para el antiguo activista Kiyoshi Kuromiya en Filadelfia. El inmunólogo Janis Giorgi se muere del cáncer de ovarios.</p>
Junio	<p>Entropaño sobre los pautas de tratamiento del HHS (oficina sobre la salud y servicios humanos) debate “¿Cuando comenzar?” Mueve reaciamente hacia un umbral nuevo y más bajo de 350 células CD4/carga viral de 30,000 copias. Publicación de “<i>Golpea a VIH duro, pero sólo cuándo necesario,</i>” por Mark Harrington y Dr. Charles Carpenter de la Universidad Brown en la revista <i>Lancet</i> (vol. 355/no. 9221).</p>
Julio	<p>Antiguo activista Stephen Gendin se muere de sida.</p> <p>Taller sobre acceso a tratamiento antiretroviral, patrocinado por La Campaña de Acción Sobre Tratamiento/Médicos sin Fronteras (MSF), en Durban (Suráfrica). Desfile para el Acceso Mundial al Tratamiento en la víspera de la Conferencia internacional de Sida, Durban, Suráfrica. Activismo sobre tratamiento es ahora mundial. Nelson Mandela cierra la conferencia.</p>
Septiembre	<p>Aprobación para lopinavir/ritonavir (<i>Kaletra</i>) de laboratorios Abbott.</p>
Octubre	<p>Segundo taller sobre interrupciones estratégicas de tratamiento, Shaumburg (Illinois). Super filántropo Irene Diamond dona \$50,000 a TAG para talleres de TAG en Suráfrica. Aprobación para ddl con cubierta entérica (<i>Videx EC</i>).</p>
Noviembre	<p>Mark Harrington da un discurso en Brasil: “<i>Brasil ¿Qué Se Salió Bien?</i>” en la décima conferencia anual brasileña de personas con VIH/sida. Punto muerto para la elección en EE.UU. debido a el voto disputado en Florida.</p> <p>Aprobación para el conjunto de dosis fija de abacavir, 3TC y AZT (<i>Trizivir</i>) de Glaxo SmithKline. Talleres de TAG/TAC tienen lugar en Johannesburgo, Durban y Cape Town, Suráfrica.</p>
Diciembre	<p>Cuarta cóctel anual de premios “Investigación en Acción” concede honores a Lynda Dee, asocia de la junta directiva de TAG Lynda Dee; a Dr. Tony Fauci, director de NIAID; y a Tom Viola, director de Broadway Cares/Equity Fights AIDS de Nueva York.</p>

— viene de la página 8 —

estudios que probarían el uso de estrategias de tratamientos aprobados en poblaciones grandes. La discusión era muy útil, y en nuestro informe final recomendamos crear un cuerpo que continuara la discusión para identificar las preguntas nacientes sobre la optimización del cuidado y la investigación clínica de VIH.

Ese cuerpo llegó a ser el Foro Cooperativo para la Investigación de VIH. Y dejé mi trabajo en GMHC después de siete años y mi hogar de 41 años para ir a Washington, D. C. Y comenzar el proyecto. El gobierno federal y la industria farmacéutica financiaron el proyecto. Se comenzó con la “bendición” de la vicepresidente Al Gore, y fue dirigido por un Comité Ejecutivo que incluyó a representantes de la industria, del gobierno, de la academia, de la provisión de asistencia médica, y de la comunidad de activistas sobre sida. Dirige el Foro por cuatro años.

Una vez que estaba en sus pies y había desarrollado su orden del día y una manera de trabajar, yo sentí que era tiempo para entregarlo a otra persona. También, yo no podría soportare más estar lejos de Nueva York. Entonces me marché. Y ahora está bastante saludable y productivo en las manos de Dra. Verónica Miller.

En Vancouver mis preocupaciones siguieron influir mis ideas para el orden del día del Foro. Mientras el Foro no tenía éxito en convencer ni el NIH ni la industria a conducir estudios grandes que examinarían los asuntos de “¿Cuándo comenzar?” el tratamiento y los efectos de la terapia antiviral con tiempo, tenía algún éxito en esa área—especialmente por estudios cohortes. Mientras tanto, el Foro enfocó su

atención en las nacientes dificultades sobre el uso del régimen de tratamiento.

El Foro patrocinó la primera reunión jamás sobre la adherencia de tratamiento, que resultó en un orden del día para la investi-

Stephen llegó a Vancouver con su perrito en una mochila y el cabello pintado como un arco iris.

gación que influyó la financiación de investigaciones sobre VIH. Era también la primera discusión acerca de anomalías de lípidos y redistribución de grasa, y produjo recomendaciones que resultaron a múltiples estudios. Resumió la necesidad para, y las maneras a desarrollar, los programas educación sobre el tratamiento para médicos y pacientes (acerca de cómo usar lo más efectivamente las nuevas drogas). El Foro también dibujo un plan para el gobierno federal a proveer educación sobre el tratamiento para pacientes (una parte de que fue realizado de hecho). El Foro desarrolló el primer orden del día para investigaciones concentradas sobre resultados clínicos acerca del tratamiento.

Stephen Gendin llegó a Vancouver con su perrito en una mochila y el cabello teñidos como un arco iris. Laurie Garrett se quejó que él necesitaba una ducha, y ella era más que un poco disgustada a ser sentado directamente enfrente de él en el avión 737 para la Colombia Británica. Pasé un buen rato con él allí. Yo tenía suerte tener una habitación bastante agradable con una vista magnífica, y entonces tuvimos una fiesta allí. Pasé mucho de lo hablando con Stephen en el balcón. Él era ya

bastante enfermo, y las drogas habían llegado justo a tiempo.

Stephen firmemente creía en “Golpe temprano, golpe duro,” y cuando llegaron los inhibidores de proteasa él era bastante resistente a todas otras drogas.

Empezó tomar terapia múltiple de “rescate” compuesta de muchas drogas desde el “día uno” de la revolución de HAART.

Stephen creó el nombre “barebacking,” que significaba no usar un condón para el sexo anal. El asunto incendió una tormenta fuerte, y Stephen estaban en el centro de todo. El no abogaba el sexo peligroso entre hombres seropositivos y seronegativos; sino para la importancia de permitir a gente que puedan escoger para sus mismos acerca del conducto de sus vidas sexuales.

El asunto comenzó con una discusión razonable (y yo diría, útil) acerca de la conducta sexual. Pero llegó a ser sensacionalizado y Stephen aguanto lo pero de esto. Su documentación de sus propias luchas personales con el sexo seguro y su enfermedad se publicaron en artículos dolorosamente autoexponiendo en la revista *Poz*.

Ginebra

La conferencia Ginebra era la conferencia que más sentía como una exposición comercio de que cualquier otra. Parte de esto era el trazado del vestíbulo: Tenía que caminar a través del vestíbulo de la exhibición de la industria farmacéutica por lo menos dos veces al día para llegar de las conferencias plenarias hasta las otras salas y espacios de exhibiciones carteles. No pienso que los despliegues comerciales jamás han sido tan elaborados. El lema

— sigue en la última página —

Declaración del Consenso
AIDSVAX Falla de Proteger; Los Reclamos de VaxGen sobre la Eficacia en Participantes Negros y Asiáticos Son Prematuros y Engañosos

el 24 de febrero de 2003

La comunidad abajofirmante de organizaciones abogadas sobre sida se preocupan profundamente por la presentación actual de datos del ensayo clínico fase III de la vacuna candidato anti-VIH de VaxGen, AIDSVAX. Mientras los resultados completos demuestran una clara falta decepcionada de eficacia, VaxGen ha escogido iluminar varias analizas de subgrupo que no eran parte de la evaluación estadística descrita en el protocolo original del ensayo. Específicamente, la compañía reclama que la vacuna mostró una tasa de la eficacia de 67% en la gente clasificada demográficamente como negro, asiático o "otro" y una tasa de eficacia aún más grande de 78% en participantes negros cuando los resultados fueron analizados separadamente.

Estos resultados se deben ser tratados con un escepticismo extremo hasta que estén sometidos a una detallada evaluación científica independiente.

Tememos que VaxGen haya acentuado deliberadamente estas conclusiones supuestamente positivas (en el programa "Red de Noticias Financieras" de CNN, director general de VaxGen Lance Gordon describió un "resultado maravilloso"), al fallar acentuar que ellos son basados en números de infecciones muy pequeños en una muestra limitada. Esto puede servir los intereses comerciales de la compañía, pero hace un mal servicio grande y profundo a las comunidades afectadas por VIH que ahora deben luchar para entender los cuentos de prensa que el comunicado de prensa de VaxGen ha engendrado.

El Juego de Números: Razones para Acentuar la Incertidumbre

- Lo más pequeño el tamaño de la muestra, menos ciertos son los resultados. Entre participantes negros del ensayo, habían 9 infecciones entre 111 recipientes de placebo comparado con 4 infecciones entre los 203 recipientes de la vacuna. Una diferencia pequeña en estas tasas borraría el significado estadístico de esta conclusión. VaxGen implica fuertemente que este resultado es significativo explicando que hay una posibilidad de menos de 2% que lo ocurrió por casualidad; sin embargo, eso no prueba que la explicación depende del recibo de la vacuna.

- Cuando los resultados de subgrupos están considerados separadamente, las diferencias en tasas de infección entre recipientes de placebo y vacuna entre participantes clasificados como asiáticos y esos clasificados demográficamente como "otro" no son estadísticamente significativos. Fue solo el agrupamiento arbitrario de estas categorías demográficas juntos con participantes negros que permitieron que VaxGen reclamara una 67% de reducción en la tasa de la infección "en minorías étnicas, otra que individuos hispanos" (véase el comunicado de prensa de VaxGen, del 24 de febrero de 2003).

- Las mujeres en el ensayo mostraron una tasa más baja de infección que hombres, y las mujeres estaban sobrerrepresentadas entre las poblaciones "No blancas" y "No hispanas" en el ensayo. Un análisis distinto de los resultados para mujeres en los diferentes grupos demográficos todavía no ha sido presentado.

Mientras la necesidad desesperada para una vacuna contra el VIH es clara, especialmente entre las comunidades más amenazadas por la epidemia, no se puede permitir que la esperanza toma vuelo por las alas de un análisis dudoso sobre subgrupos. Es crítico que los atisbos científicos que se pueden hallar en los datos de VaxGen sean perseguidos vigorosamente, pero la incertidumbre asociada con los resultados presentados hoy debe ser también articulada claramente.

Nosotros pedimos que VaxGen se someta las conclusiones a un entrapaño de peritos exteriores organizado por los Institutos Nacionales de la Salud (NIH por sus siglas en inglés) para un examen repleto de los datos y la publicación de un informe al público sobre su investigación dentro de 30 días.

AIDS Vaccine Advocacy Coalition (AVAC)

Gay Men's Health Crisis (GMHC)

Treatment Action Group (TAG)

Project Inform

— viene de la página 10 —

de la reunión quizás era oficialmente “Cruzar el Puente,” pero verdaderamente no había mucho de un puente. Era más como “Vender las Pastillas.”

Mark Harrington, Wafaa El Sadr y Eric Sawyer todos argumentaron bien para acceso más ancho del tratamiento. Pero el verdadero empujón para acceso mundial no comenzaría hasta un año más cuando el ACT UP/Philly y Health Gap comenzaron a empujar sobre Al Gore, Bill Clinton, ONUSIDA y las empresas.

Ginebra enfocó atención a las problemás nacientes asociadas con el tratamiento—particularmente la adherencia. La adherencia del tratamiento llegaba a ser un asunto caliente. No sólo porque las problemás de adherencia resultaron en que mucha gente desarrollaran la resistencia a los fármacos, pero también porque el desarrollo de servicios de adherencia era una fuente de fondos para proveedores de asistencia médica y organizaciones de la comunidad—muchos de cuáles buscaban cosas nuevas a hacer desde que sus clientes no requerían más el ayuda social de etapa avanzada que ellos fueron acostumbrados a proveer.

La adherencia era el “programa” nuevo. No que hay nada malo con eso, pero era un poco extraño ver

tantas organizaciones de la comunidad saltando en el carro de la educación sobre tratamiento con tal venganza después de haber estado tal reacias por tantos años. Nosotros no los podríamos convencer a proveer el profilaxis para PCP, aunque salvara sin dudo a más gente que los nuevos fármacos como ritonavir. Pero una vez que ellos olieron una corriente de fondos, se la sobresaltaron.

Una noche cené con Stephen UGendin y su novio Hush. Porque yo había traslado a Washington, no había visto a Stephen por mucho tiempo. Él había estado bastante enfermo durante ese tiempo. Era delgado y gris. Sabía que él había tenido un tiempo duro. Fue bien verle. Durante la cena, nosotros pasamos bastante tiempo hablando acerca de su salud. Hush vigilaba a Stephen, y parecía que las cosas sean buenas entre ellos, aunque difíciles.

El día siguiente, Mike Barr y yo tuvimos una larga conversación en el césped fuera del centro de conferencia, donde me dijo que Hush había recientemente seroconvertido, que Stephen fue la persona que le había infectado, y que Hush había sido infectado por un virus resistente a todos los fármacos—igual como Stephen. Luego, pasaría mucho tiempo hablando con Stephen acerca de todo esto. Ambos él y

Hush escribieron cuentos largos y personales para la revista *Poz*, describiendo sus experiencias, sus prácticas sexuales no totalmente seguras, y la nueva infección de Hush. †

En el próximo mes: Tambores zulú impostores del alambre alto en la apertura de estilo Las Vegas en Durban, los científicos “desaparecidos en combate” en Barcelona, y un “sentido creciente de impotencia.”

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 Agúals

Board of Directors
Barbara Hughes
President

Laura Morrison
Secretary/Treasurer

Lynda Dee, Esq.
Richard Lynn, Ph.D.
Alby P. Maccarone, Jr.
Sally Morrison
Mark O'Donnell
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

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.)