

Saturation Point

Latest Licensure Breaks Records for Ho-Hum Reception, Yet What Is There To Be Excited About?

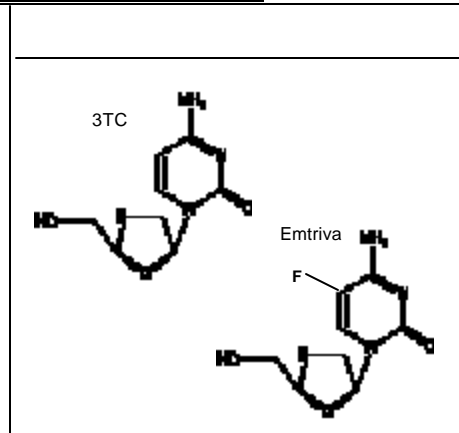
A co-formulation elation?

Earlier this month, the fluorinated 3TC agent, FTC (Emtriva) received FDA approval for the treatment of HIV in adults. The latest once-daily nuke on the block (now that Gilead has acquired the drug from Triangle Pharmaceuticals), lends itself handsomely to a fixed dose co-formulation with Gilead's other QD offering: tenofovir (Viread). FTC is also in Phase III clinical studies for the treatment of chronic hepatitis B. Excerpts of TAG's position paper on FTC (a.k.a. emtricitabine), prepared by Antiviral Project Director, Rob Camp, appear below.

FTC is a once-daily (QD) thiacytidine nucleoside analogue developed by Triangle Pharmaceuticals. The compound, 2'-3'-dideoxy-5-fluoro-3'-thiacytidine, was licensed from Emory University in 1996. It comes in 200 mg capsules and should be stored at room temperature. There are no food restrictions with FTC administration. FTC has been developed quite slowly. What may have been the most interesting thing about this drug, i.e., once daily dosing, is less interesting now that 3TC is licensed as such.

People with the M184I/V mutation associated with 3TC (*Epivir*) will not

— continued on next page —



Taz-mania Endemoniada

Clamores de La Coalición Activista Amenazan con Detener La Carrera de Aprobación Completa Para el Astuto Reyataz

* * *

Equivocandose la etiqueta

* *

El 13 de mayo, el comité de consejo de la FDA dio su apoyo para la aprobación completa del nuevo inhibidor de proteasa de Bristol-Myers Squibb, atazanavir (Reyataz). El organismo regulador ahora tiene hasta el 20 de junio para hacer su decisión final sobre la solicitud, explica el director del proyecto antiviral de TAG, Rob Camp.

Aunque los activistas, los pacientes y el personal de las clínicas aceptan la medicina por igual, algunas personas se preocupan cada vez más sobre los problemas que BMS no estudió a fondo en su carrera para la aprobación. Un estudio presentado en la audi-

— sigue en la página 9 —

Wheat from Chaff

Take No Prisoners Tack on TAG Pipeline Report Snubs Host of Wannabes; Cozies Up To Fevered Few

'Burned one time too many'

Someone's been reading too many Dow Jones publications this summer. For what began as a kind of no nonsense clinical relevance approach to the latest drug pipeline offerings, turned into something of an amateur stock screen—whittling 44 candidate compounds down to just over half a dozen. Three basic tests were applied to TAG's summer pipeline report. First, anything that has already received FDA approval (e.g., Fuzeon, Reyataz, Emtriva) or is ostensibly on its way to approval (e.g., fos-amprenavir) was deleted from the list of pipeline candidates.

Second test: no me-toos. Any remaining nukes, non-nukes, PIs were similarly expunged—(yes, ACT UP/Paris, even the life-saving tipranavir). Even though some of the compounds may in fact live up to their claims of "novelty" (e.g., the TMC compounds or the calanolide non-nukes), we have been burned enough times in the past to look beyond these dodgy promises. (For the record, Fuzeon's step sister, T-1249, should probably also be foisted aside. But if 1249 proves easier to administer (or more potent?) than feckless Fuzeon, it would clearly represent a significant clinical advance.

— continued on page 4 —

— continued from first page —

benefit from FTC, given that the M184 mutation confers high-level resistance to FTC. For this reason, it is important that persons with detectable viral loads who plan to switch from 3TC to FTC have genotypic testing performed to determine whether the M184V mutation is present. (Of course, a patient's treatment history is also extremely important.) If 3TC has failed in the past, the 184 mutation is archived, thus rendering FTC ineffective.

How effective is FTC for the indication in question?

In all studies to date, including the **FTC-302** study (which was stopped due to liver issues, later shown not due to FTC), this drug has been seen as a competent first-line cytidine analogue, the main difference being that it is dosed once a day. Interestingly, Triangle/Gilead conducted head to head comparison studies with other nucleoside analogues. Unlike abacavir where the development philosophy was to demonstrate its superiority to a combination of two nucleoside analogues (AZT and 3TC), the FTC development strategy involved comparing it directly with d4T and 3TC, utilizing a “non-inferiority” design.

What are the real side effects?

Again, FTC deserves a thumbs up. Although new and more horrific side effects are discovered over time with most drugs, because FTC is so similar to 3TC, the side effect profile is probably well-characterized. Although neither drug was ever studied in monotherapy for extended lengths of time, 3TC has shown over time that headache, malaise/fatigue, nausea, sleep interference and dizziness are the main side effects, all hovering around 5%. Lab abnormalities do not reach 2% at 24 weeks. FTC side effects should be very similar.

Are things not being said?

Triangle could have probably been a bit more imaginative in their trial designs, but there seem to be only a handful of questions unaddressed:

The FTC development strategy involved proving it *not inferior* to either d4T or 3TC.

- One issue not looked at yet FTC's effect in pregnancy.
- Pediatrics trials done are being repackaged and resubmitted at a later date. When and why?
- There also was a recent charge from the FDA that the Abbott production facility where FTC was being produced was not maintaining standards of quality. The Abbott facility is no longer producing FTC.
- The dose ranging study is only in press now. Why was it submitted so late?
- Liver toxicity may take longer to see than the observation period of these registration studies.
- Trials should have been stratified for hepatitis B serostatus.

Efficacy studies

In **FTC-301**, antiretroviral-naive HIV-infected people with viral loads > 5000 copies/mL were randomized to receive FTC once daily or d4T twice daily and matching placebo, as well as open-label *Videx EC* (ddI) and *Sustiva* (efavirenz). Study endpoints included measurement of viral failure, the fre-

quency of genotypic mutations at time of failure and the CD4+ change from baseline between the two groups. The primary measure of analysis for this study was the percentage of patients with plasma HIV-1 RNA < 50 copies/mL at Week 48. The study was powered to be able to demonstrate equivalence between FTC and d4T within a difference of 12.5% as well as to detect differences between treatment groups of 15%.

Five hundred and seventy-one people were randomized and received at least one dose of randomized study medication. At baseline, the median viral load was 4.9 log copies/mL and the median CD4+ count was 288 cells/mm³. The proportion of people having viral failure through Week 48 was 5.3% in the FTC group and 12.7% in the d4T group ($p < 0.01$). The mean increase from baseline to Week 48 in CD4+ was significantly greater in the FTC group (+153 cells/mm³) than the d4T group (+120 cells) ($p < 0.05$).

Also measured was efficacy failure—defined as virologic failure, death, progression to CDC class C event, or loss to follow-up—which occurred in 18% of people in the d4T group and 9% of people in the FTC group through Week 48 ($p < 0.01$). In terms of the proportion of people with undetectable viral loads at Week 48 using an intent-to-treat analysis (non-completer equals failure): 80% in the FTC group and 67% in the d4T group had viral loads below 400 copies/mL ($p < 0.001$), and for plasma viral load < 50 copies/mL, 74% FTC, compared to 58% d4T, got there after 48 weeks of treatment ($p < 0.0001$).

Genotypic analysis was performed on all of the 49 individuals with confirmed virologic failure through Week 48 (35 d4T, 14 FTC). Of the 35 genotypic evaluable volunteers

failing d4T, 34 (97%) had mutations in the HIV polymerase gene as compared to 71% (10/14) from the FTC subgroup ($p=0.019$). The M184V mutation was observed only in the FTC subset, 43% (6/14), while the thymidine analogue mutations ("TAMs") were observed in 7% (1/14) of the FTC group and 20% (7/35) of the d4T group. Although these results show that FTC was statistically superior to d4T, it is worth reminding that the combination ddi + d4T is not regularly recommended.

In another "non-inferiority" study, the French **ANRS 099** or **ALIZE**, people receiving a protease inhibitor-based regimen with plasma HIV-RNA level < 400 copies/mL were randomized to continue their regimen (C) or to switch to once-daily combination (5 pills per day) of FTC, ddi, and efavirenz (once daily). Intent-to-treat on available data, on treatment on available data and intent-to-treat with (missing= failure) analyses were conducted.

A total of 355 people were randomized; 86% were male with a median age of 41, a median duration of PI use of 35 months, and a median CD4 count of 540 cells/mm³. Of course, today, at 540 CD4s, these people would probably be offered a treatment interruption of some sort instead of rolled into another new treatment protocol of 48 weeks. The proportion (98%) of people with virologic success at Week 48 was 92% for the "C" group (continue) and 94% for the FTC group (ITT).

There was a statistically significant difference in the proportion of people having plasma HIV-1 RNA < 50 at Week 48 (95% on once daily vs. 87% on C, $p=0.01$). Median CD4 count increase was similar between groups. Rates of treatment discontinuations were "low" (12.4% and 10.1%, no statistical difference). A significant increase in median fast-

ing HDL cholesterol levels was observed in the QD group as compared to the C group. Other metabolic parameters remained similar between groups throughout the 48 weeks of the study. People who simplified to this once daily regimen had an improved outcome compared to subjects remaining on

FTC/tenofovir is likely to be the next fixed dose co-formulation to emerge.

more the complex protease inhibitor-based regimens.

FTC-303 was a randomized, 48-week, open label equivalence trial in which people with HIV-1 RNA • 400 copies/mL either continued their 3TC regimen or switched 3TC 150 mg twice daily to FTC 200 mg once daily while continuing the other medications in their regimen. People with plasma HIV-1 RNA • 400 copies/mL at Week 48 were offered FTC as part of their HAART regimen in protocol FTC-350.

Out of 294 people originally randomized to FTC in study 303, 227 (77%) had HIV-1 RNA • 400 copies/mL at Week 48. Of these, 215 continued in rollover study **FTC-350**; 152 of 294 (51%) maintained suppression of HIV-1 RNA • 400 copies/mL and 139 (47%) • 50 copies/mL through Week 120 (2.3 years). Through a median follow-up of four years, the probability of virologic failure (>400 copies/mL) was 11% while prescribed FTC.

FTC was well tolerated throughout the study. The probability of treatment limiting adverse events was <13% at year 4 of follow-up. The annualized rate of the most common treatment-emergent Grade 3 or Grade 4 laboratory abnormalities was 7% for creatine kinase and

5% for hypertriglyceridemia, with the annualized rate of all other laboratory abnormalities < 2% after 4 years of follow-up. Asymptomatic and transient elevations in CPK accounted for more than 2/3 of the overall Grade 4 adverse events. Everyone continued on the background regimen that was part of the stable 3TC regimen at the start of FTC-303. This regimen included AZT or d4T as well as an NNRTI or PI.

Studies to be done

- A pharmacokinetic assessment in people with different stages of hepatic impairment.
- Are there plans to do AZT+FTC studies due to neurological issues seen with AZT+3TC?
- Is there a clinical benefit to keeping the 184V mutation active?
- In a treatment interruption setting, should FTC be stopped before the other drugs, not unlike 3TC and the NNRTIs?
- ACTG studies 5015 (accelerated disease and aging) and 5073 (a DOT study) are fully enrolled and should be reporting results soon.

Expanded access

There has been no expanded access for FTC. We would like to express our regret at the sponsor's unwillingness to test this drug in real life prior to approval. Even an open-label pseudo-expanded access scheme (where the issue is not the life and death of patients) would have been helpful in better defining some of the outstanding questions as enumerated in this report. †

The author would like to thank Francois Houyez for his collaboration on this paper.

— continued from first page —

Finally, anything that hasn't made it into humans yet fails to meet our toe-tapping, finger-drumming time line test. So any compound that is still being tinkered with in test tubes, cell cultures or anesthetized rodents and primates—while, granted, one day, potentially a breakthrough—simply fails to address our short- to intermediate-term therapeutic needs.

Once these three tests were applied, we were left with a lineup of 14 compounds—from an original field of 44. A good half of these 14 were listed only in the report's impressive introductory table—with nary a mention of their mechanism, clinical development or study results to date. On top of that, two entire drug classes (zinc fingers and maturation inhibitors) disappeared from the report entirely. (Cue John McLaughlin: Bye-bye.)

What then, are we left with? A pair of integrase inhibitors; another duo of co-receptor antagonists (that is, if we can really even count the arrhythmia provoking Schering compound); one throw back from the days of therapeutic nihilism (a soluble CD4 receptor that may very well wind up meeting its 20th century predecessor's fate); a monoclonal antibody that blocks viral entry; and, oh yes, T-1249. As always, the complete report is available at www.treatmentactiongroup.org.

Extracellular agents: Attachment and entry inhibitors

With the exception of T-20 (*Fuzeon*), all FDA-approved anti-HIV drugs act inside HIV infected cells by interfering with reverse transcriptase or the HIV protease enzymes. The third major drug target that has been successfully exploited is HIV gp41—a molecule on the virus' surface that changes its shape in a specific way to allow viral fusion.

Why are investigators looking here, outside the cell? HIV drugs that work inside the cell can be efficiently neutralized by some cells, using primitive, innate self-defense mechanisms such as efflux pumps which sense toxins and eject them out of the cell. This kind of "cellular resistance" may

Extracellular antiretroviral therapy may circumvent the phenomenon of cellular resistance.

be an important reason for viral persistence and evolution in people on seemingly potent combination therapies. Extracellular antiretroviral therapy might circumvent this problem. More immediately, any drug working on a separate part of the virus' life cycle would have little or no potential for cross-resistance with the current drug regimens.

Entry inhibitor: T1249

T-1249's development is roughly three years behind T-20. And as there are no orally available fusion inhibitors in current development, where we are in 2003 is where we are likely to be for the foreseeable future.

T1249 is another injectable Roche peptide, similar in design to T-20 but binding to gp41 just downstream of T-20's binding site. It has been tested in phase I/II trials for activity against T-20-resistant viruses.

In one small study, T1249 was given to 23 people with both genotypic and phenotypic resistance to T-20 for 10 days. 19/23 (79%) people had at least a 0.5 log drop in HIV RNA at day 11, which is in the range of non-significant. People failing T-20 for 24-48 weeks appeared to have better

responses (7/7 people achieved >1 log decrease in HIV RNA; median day 11 decrease in HIV RNA -1.6 log) than those who had been failing for >48 weeks (8/17 achieved >1 log decrease in HIV RNA; median day 11 decrease in HIV RNA -0.94 log). Frequency of injection sites reactions was not reported.

This was an interim analysis. The full data set from this study was expected to be presented at the IAS meeting in Paris.

Extracellular agents: CD4 receptor antagonists

Attachment inhibitor: PRO 542

Progenics' Pro 542 is sort of rsCD4 revisited. A soluble CD4 receptor, Pro 542 binds to and neutralizes gp120 before binding can occur. The CD4 receptor region is integrated into an immunoglobulin molecule to form a protein synthesized via monoclonal antibody technology.

Results from phase I/II clinical trials of Pro 542 involving HIV-infected adults and children were published in 2000. In the adult phase I study, volunteers were treated with a single intravenous infusion of Pro 542 at doses of 0.2-10 mg/kg. Pro 542 was well tolerated, and no dose-limiting toxicities were identified. Transient HIV-RNA decreases were reported after single-dose administration.

In the phase I/II study, enrolling 18 HIV-infected children, Pro 542 was evaluated by single and multidose intravenous infusions. The drug was well tolerated, and, as seen in the adults, dose proportionality was observed in terms of AUC and serum concentrations. Decreases of approximately 0.7 log copies/mL in plasma HIV-RNA levels were seen in four of six children treated with four weekly 10

Making the Grade: Seven Agents to Keep Your Eyes On

Compound	Class of Compound	Study Phase	Early Observations	Pharmaceutical Sponsor
T-1249	Entry inhibitor (Blocks fusion)	Phase I	Promised new data for IAS but was none. Earlier results showed median RNA drop of 1.1 log (at Day 1) in T-20 resistant subjects.	Trimeris/Roche
PRO 542	Entry inhibitor (Blocks attachment)	Phase II	Mean RNA drops of 0.4-0.6 log copies/mL after single sub-cutaneous infusion. PK may allow for monthly infusion.	Progenics
TNX 355	Entry inhibitor (CD4 antibody)	Phase I	Tantalizing results from single dose (IV) PK/safety study (N=30): initial RNA drop of 1.0-1.5 log by day 7 with little to no rebound until Day 21.	Tanox
SCH C	Entry inhibitor (Blocks CCR5)	Phase I/II	Three (oral!) doses tested, w/ RNA drops of 0.7-1.1 log (N=24). QD dosing.	Schering
UK-427,857	Entry inhibitor (Blocks CCR5)	Phase I	Promised data for IAS but was none. Oral dosing, maybe QD. Food interaction.	Pfizer
S-1360 (aka GSK810781)	Integrase inhibitor	Phase I/II	Not any efficacy data, really. Human trials under way. PK might allow for QD dosing.	GSK/Shinogi
L-870,810 (also 870,812)	Integrase inhibitor	Phase I	Monkey data is kind of impressive, but ain't much human data. Of note, 1/3 of macaques showed pre-existing resistance! (mutation at N155)	Merck

mg/kg doses. After two weeks of treatment, three children had sustained reductions in serum HIV-RNA; the other children had rebounded to baseline levels.

A second set of phase II clinical trials, which are also being conducted in adults and children, were kicked off in 2000. These studies include people with HIV resistance to current antiretroviral options. The drug is currently being evaluated in an improved formulation for subcutaneous administration.

Entry inhibitor: TNX-355

TNX-355 (formerly HU5A8) is a humanized IgG4 anti-CD4 domain that acts by binding to the CD4 receptor, and thus keeps HIV from entering after binding. It has demonstrated potent anti-HIV-1 activity in vitro, and studies in rhesus macaques and human peripheral blood lymphocytes indicated that it is not immuno-

suppressive. It is broadly inhibitory across all clades of HIV and inhibits both CCR5 and CXCR4 tropic virus.

The antibody attaches to the side of the CD4 receptor in a way that does not interfere with its regular function as a chemokine receptor. Nor does it interfere with HIV's docking with the CD4 receptor, but it does block HIV from taking further steps in the process of entering the cell.

Does it also then block the entrance of other normal agents? Based upon these preliminary data, a study was performed to determine the safety and preliminary anti-HIV activity of a single dose of TNX-355 in HIV-infected people.

A human study of TNX-355 enrolled five sequential cohorts of six HIV-infected people who received single IV doses of TNX-

355 in an open-label dose-escalation study. They had a mean baseline CD4 count of 354 cells/mm³ and viral load of 5.1 log copies/mL. All were HAART-experienced and almost 2/3 of the people were on failing HAART regimens at study entry.

Duration of complete CD4 cell coating with TNX-355, ranged from 1-2 days at 1 mg/kg to 15-27 days at 25 mg/kg, which correlated with the day of viral load nadir. No significant adverse events were reported.

The single dose did not generate any natural antibody reaction. Peak reduction in viral load occurred out to days 14 and 21. The study team is in discussions with researchers who do kinetic modeling to try to understand the process. Further assessment of therapeutic potential awaits data from longer duration trials; a phase

— continued on next page —

— continued from previous page —

1b multiple-dose study is planned.

One advantage of TNX-355 may be the possibility of administering it on a schedule of once a week to once every three weeks. Macaques with multiple exposures to the monoclonal antibody developed antibodies to it that blocked activity of the drug. This issue, not seen in the single-dose human study, is one that will be closely monitored as the drug moves into phase II trials.

Extracellular agents: Co-receptor antagonists

Co-receptor antagonist: SCH-C
Schering C (SCH-C) is one of several small-molecule agents that have been studied as potential antagonists of CCR5.

Earlier, there had been some concern regarding QT prolongation seen in individuals receiving the highest dose of SCH-C. These observations led the FDA to put the SCH-C development program on hold. However, the hold on development has since been lifted.

Three doses have been selected for further evaluation—25 mg, 50 mg, and 100 mg, all administered twice daily—and additional safety reviews will be conducted. One clinical trial had 12 people with SCH-C 25 mg twice daily and 12 people with SCH-C 50 mg twice daily. After ten days, the average reduction in HIV-RNA was approximately 0.7 log copies/mL in the 25 mg twice daily group and 1.1 log copies/mL in the 50 mg twice daily group.

There were no discontinuations because of adverse events, the most common being headaches and altered taste. Some QT prolongation was observed—the mean increase was 11.5 msec after ten days of treatment—an observation

that originally had led the FDA to put clinical development of SCH-C on hold.

SCH-D, Schering-Plough's second CCR5 antagonist, has been shown to be more potent than SCH-C *in vitro*.

Even as the first active integrase inhibitors make it into the clinic, reports of cross-resistance rear their heads.

Co-receptor antagonist: UK-427,857

This small Pfizer molecule is a prototype CCR5 antagonist for the treatment of HIV. It is already in phase I dose-ranging trials in humans. Thus far, it appears that this compound has potency against isolates that utilize CCR5 for entry; however, it has no activity against CXCR4-tropic viral isolates. It is non-competitive with respect to chemokine binding. While it binds the receptor reversibly, it has a long binding half-life, which may lead to advantageous pharmacodynamics.

Integrase Inhibitors

Integrase inhibitor: S-1360

S-1360 is a diketo acid being developed by Shinogi Pharmaceuticals and GlaxoSmithKline. Preliminary data from early preclinical and clinical studies were reported at the 2002 Retrovirus conference and at the XIV International AIDS Conference in Barcelona. According to *in vitro* data reported at the Seattle meeting, S-1360 is synergistic with all of the available antiretrovirals and has potency that is on a par with lamivudine. In animal models, S-1360 was found to be

70% to 80% bio-available and had a half-life ranging from one to two hours.

As for clinical data, 18 HIV-negative study volunteers received single doses of S-1360. In all 18 people, the plasma half-life ranged from 7.7 to 16 hours, meaning that once-daily dosing is possible. Phase I and II studies of S-1360, in HIV-infected people, are under way.

Integrase inhibitors: L-870,812, L-870,810

Merck's twin contenders, L-870,812 and L-870,810, are naphthyridine carboxamides compounds, which have demonstrated potent anti-retroviral activity *in vitro*. The 812 compound has an oral bio-availability of 64%, and the 810 an oral bio-availability of 49% (both in rhesus macaques).

L-870,812 has been tested in macaques infected with a recombinant SIV/HIV virus. SHIV-RNA was reduced by 1 to greater than 3 log in the treated laboratory animals, and 4/6 macaques experienced an SHIV-RNA decrease to undetectable levels. (Samples collected from the two macaques that did not achieve maximal SHIV-RNA suppression had evidence of an N155H mutation in the integrase gene.)

Despite the structural differences between the Shinogi and Merck integrase inhibitors, a report at the 2003 Retrovirus meeting noted a significant potential for cross-resistance between these two integrase inhibitors, which are both currently undergoing clinical development. A conflicting report, however, by investigators from the Rega Institute, concluded precisely the opposite: saying that the resistance profiles are in fact distinct. Guess we'll just have to wait and see. †

De Macacos y Hombres

Un Debate de la Relevancia de los Súper VIS—Y Las Células Dendríticas Tienen Su Debut en La Pantalla Grande

El VIH, inflagrante delicto

Con la segunda parte de nuestra evaluación de los productos inmunológicos y las vacunas mencionados en la conferencia de retrovirus de esta año, Richard Jeffreys reporta las preguntas generales de Mark Feinberg de la Universidad de Emory, sobre los usos y abusos del virus en cuestión en los estudios de vacunas y las novedosas imágenes en video del VIH en acción, de la Universidad de Illinois.

Modelos de animales para vacunas contra el VIH

En una sesión de conferencia titulada “los retos de la evaluación de las vacunas candidatas de VIH”< Mark Feinberg (Centro de Investigación de Vacunas de la Universidad de Emory) dio una conferencia bien pensada sobre el uso de los modelos de animales en los estudios de vacunas.

Comenzó por hacer la observación de que muchas vacunas importantes – tales como aquellas bajo licencia para la prevención de la polio – fueron puestas a prueba empíricamente, sin el uso de modelos de animales para evaluar su eficacia potencial. Sin embargo, en muchas ocasiones se usaron primates no humanos para evaluar la seguridad y, en el caso de la polio, fueron instrumentales para identificar tres serotipos virales necesarios para incluirlos en las vacunas.

Hoy en día, Feinberg piensa que “la edad del empirismo se ha

acabado”. Listó un número de amenazas infecciosas – el VIH entre éstas – debido a las cuales es probable que el desarrollo de vacunas requerirá trabajo pre-clínico extensivo en modelos de animales, aunque añadió que hay que cerrar de una mejor manera el vacío entre el desarrollo pre-clínico y clínico de las vacunas contra el VIH.

Al evaluar los sistemas disponibles actualmente para estudiar las vacunas contra el VIH, Feinberg se enfocó en las infecciones de VIS en los macacos rhesus. Los SIV usados en este modelo se derivaron de un huésped natural, el sooty mangabeys. En esta especie de mono, el VIS generalmente se replica a altos niveles, pero no causa enfermedades. Sin embargo, al transferirlo a los macacos asiáticos, los mismos virus causan el desarrollo rápido de la inmunodeficiencia, parecida al SIDA en los humanos.

Feinberg listó un número de introspecciones importantes que se han derivado del trabajo en el modelo del VIS/macaco, incluyendo una apreciación del papel de la inmunidad celular (particularmente los linfocitos T citotóxicos ó CTL, por sus siglas en inglés) para controlar la replicación viral y el potencial del escape vírico de las respuestas de los linfocitos T citotóxicos. Los experimentos de transferencia pasiva en este sistema también han dado información sobre la promesa y las limitaciones de los anticuerpos neutralizantes al proporcionar protección contra el VIS.

Feinberg continuó por describir algunas de las críticas comunes del modelo VIS/macaco, las cuales tienden a enfatizar que se han desarrollado otras vacunas empíricamente (sin depender de estudios en primates no humanos) y las muchas diferencias potenciales entre los monos y

los humanos. Los argumentos de contrapeso, indicó Feinberg, indican que optimizar las estrategias de las vacunas en las pruebas humanas podría ser una tarea herculeana, los retos presentados por la infección del VIH son únicos y las pruebas rápidas de vacunas candidatas no adecuadas no producirán una vacuna efectiva con mayor rapidez.

Feinberg sugirió que encontrar un punto medio al tratar de hacer que los modelos de animales reflejen la biología de la transmisión del VIH y la enfermedad de la manera más precisa que sea posible – dentro de los límites del conocimiento actual. Desde esta perspectiva, enfatizó dos preguntas esenciales con relación al modelo del VIS/macaco.

¿Con qué precisión reflejan las características de las variantes del VIH-1 transmitido la capacidad y el tropismo de las cepas del VIS/VIH?

¿Con qué precisión recapitula la ruta de exposición y tamaño de la inoculación del virus usado en los estudios de macacos la naturaleza de la mayoría de las exposiciones humanas al VIH-1?

Al contestar este primer problema, Feinberg comparó y contrastó los efectos que el pasaje serial ha tenido en el VIS y VIH. El VIS aislado ha desarrollado una capacidad de replicación y una resistencia a la neutralización mediada por anticuerpos, de manera concomitante con una reducción en la variabilidad genética.

Feinberg indicó que el VIS y el VISH se replicaron a niveles más altos y causaron enfermedades con mayor rapidez, más que en los humanos con el VIH. Presentó la pregunta de si es bueno usar un virus agresivo, indicando que esto podría establecer el

— sigue en la próxima página —

— viene de la página anterior —

parámetro demasiado alto para la protección a lograr por medio de una vacuna que sin embargo podría ser efectiva en los humanos. De manera inversa, el uso de virus agresivos también podría ocultar los efectos reforzadores potenciales de una vacuna.

Al contestar el segundo problema, Feinberg habló sobre el problema discutido en muy pocas ocasiones, sobre si el tamaño de la inoculación usada en los estudios del VIS para protección contra la infección “parece más difícil de lo que realmente es”. La ineficiencia aparente de la transmisión del VIH le hace pensar a Feinberg que una vacuna podría ser capaz de mostrar una eficacia preventiva, incluso si no hay una inhibición viral perfecta.

Contestar esta pregunta sobre el modelo del VIS/macaco requeriría un modelo de baja dosis y Feinberg reconoció que los investigadores no han adoptado esta idea debido a la suposición del gran número prohibitivo de animales que se requerirían para obtener resultados estadísticamente significativos. Sin embargo, citó un trabajo de modelación no publicado por sus colegas Roland Regoes y Silvija Staprans que sugiere que esta suposición podría ser imperfecta y que un modelo de baja dosis podría ser posible, usando números similares de macacos a los usados en los estudios actuales de alta dosis.

Al concluir su presentación, Feinberg reiteró que el modelo del VIS/macaco podría ya sea dar una estimación inferior o excesiva de la dificultad de lograr protección inducida por vacuna contra la infección del VIH y, por esta razón las pruebas de eficacia humana de las vacunas candi-

datas prometedoras son esenciales. Pero debido a que es probable que los estudios con macacos aún sean esenciales para identificar y dar prioridad a las vacunas prometedoras, Feinberg indicó que sería útil trabajar para obtener un consenso sobre cómo

sada en las células dendríticas, conocida como DC-SIGN, puede capturar el VIH infeccioso y transferirlo a las células T (permitiendo por lo tanto que el virus infecte las células T y se replique), Hope decidió ver si esta tecnología podría visualizar y capturar el proceso.

¿Hace el tamaño de la inoculación usada en los estudios del VIS parecer más difícil de lo que realmente es?

usar y optimizar este modelo de animales a pesar de sus limitaciones.

La subversión de la sinapsis inmunológica

Usar imágenes de video es un método cada vez más popular para investigar la biología de las células - aunque es técnicamente es problemático. En la conferencia de retrovirus, Thomas Hope de la Universidad de Illinois hizo una que una sesión sobre las interacciones de los virus con la célula huésped se convirtiera en una ida al cine al mostrar su trabajo más reciente para documentar la transferencia de las partículas del VIH de las células dendríticas a las células T. Hope ha desarrollado un sistema para resaltar el movimiento del VIH en las células al crear viriones que contienen una sustancia conocida como proteína fluorescente verde (GFP+VIH, por sus siglas en inglés).

Bajo la luz azul, la proteína fluorescente verde brilla, lo cual permite que se filme el movimiento del VIH en tiempo real. Como resultado de los estudios publicados recientemente, los cuales indican que una molécula expre-

La formación de una sinapsis inmunológica permite a las células T ver si la célula con el antígeno lleva dicho antígeno (como una pieza de un virus como el VIH) a la cual la célula T debe responder. La sinapsis inmunológica

también permite la transferencia de moléculas coestimuladoras importantes de la célula con el antígeno a la célula T y, dichas moléculas pueden reforzar o disminuir la respuesta inmunológica resultante.

Hope también monitoreó la acumulación de otras moléculas importantes en la sinapsis, incluso las células CD4 y los coreceptores CCR5 y CXCR4, los cuales el VIH usa para entrar a las células CD4. Estos resultados sugieren que las células dendríticas juegan un papel esencial para facilitar la infección del VIH en las células CD4 T, un punto que Hope subrayó al indicar que las células dendríticas son particularmente importantes para asegurar la diseminación del virus cuando la cantidad de VIH colocada en el cultivo es muy pequeña (un fenómeno que se podría reflejar en una exposición humana típica al VIH).

El trabajo de Hope también podría tener implicaciones para los investigadores que traten de entender cómo el VIH infecta las células CD4 T específicas al VIH, dado que a formación de una sinapsis inmunológica es la clave para generar una respuesta inmunológica. †

Las Terapias de Base Inmune Todavía Languidecen

El Campo de las Terapias de Base Inmune (TBI) ofrecen esperanza que las los investigadores puedan permitir a las personas Con VIH demorar o interrumpir la terapia antirretroviral, idealmente reduciendo los problemas de resistencia de los medicamentos y los efectos colaterales de la (HAART). Teóricamente, las terapias de base inmune podrían compensar el daño hecho por el VIH al sistema inmunológico, mejora la calidad y la fuerza de la respuesta inmune, o ayuda al sistema inmunológico controlar al VIH sin antirretrovirales. Mientras todavía tenemos casi 20 medicamentos antirretrovirales que atacan la multiplicación del VIH, no tenemos terapias aprobadas dirigidas al sistema inmunológico.

A pesar del potencial para cambiar el tratamiento para el VIH, solo una terapia de base inmune, interleukina-2, están en ensayos de fase III. Los resultados de los ensayos SILCAAT y ESPRIT no estarán disponibles por años. Vacunas Terapéuticas, diseñadas para mejorar la habilidad del sistema inmunológico de controlar el VIH en las personas que están infectadas crónicamente, todavía están en la etapa inicial de desarrollo (con la excepción de *Remune*). Las vacunas terapéuticas más adelantadas están siendo investigadas en pequeños estudios diseñados para determinar la seguridad y medir los cambios de la respuesta inmunológica al VIH.

En la conferencia de Retrovirus de este año, los resultados de un pequeño estudio Alemán de una vacuna con base VIH-nef, así como los resultados de dos estudios franceses de vacuna con base ALVAC, no crearon mucho entusiasmo.

Otros investigadores europeos exploran el uso de mycophenolate mofetil (MMF), un inmunosupresor usado para prevenir el rechazo de órganos en los riñones, hígado y trasplante de corazón, para ver si quizás prevenga indirectamente la multiplicación del VIH y reduce potencialmente el depósito viral de células infectadas por el VIH al inhibir la proliferación de las células CD4 (semejante al mecanismo propuesto para la acción de hidroximetilglucosilato). Los resultados de estos estudios fueron mezclados e inconclusos. Interesantemente, la red ACTG de los EE.UU. está estudiando actualmente el MMF en combinación con DAPD (amdoxovir), un nucleosido análogo experimental, en pacientes que ya han fallado con tratamientos previos.

— viene de la primera página —

encia cuestionó el perfil de lípidos muy investigado del nuevo inhibidor de proteasa: las personas tratadas con atazanavir tuvieron los mismos cambios de grasa en el cuerpo que las personas tratadas con nelfinavir – implicar un perfil de lípidos favorable no se traduce necesariamente en una ausencia de lipodistrofia. Otras indicaciones surgieron en cuanto a anomalías cardíacas, toxicidad potencial del hígado y el perfil de resistencia cuestionado de la medicina.

Los miembros de la Coalición Activista de Tratamientos contra el SIDA (ATAC, por sus siglas en inglés), incluso redactaron una carta de protesta dirigida al director de Productos de Medicinas

Antivirales, la Dra. Debra Birnkrant, en la que expresaron sus temores de que el otorgamiento e la aprobación completa tan rápido por parte de la FDA, le daría muy pocos incentivos a BMS para definir los problemas de seguridad y eficacia importantes a largo plazo en una variedad de entornos clínicos. A continuación aparecen las citas del documento de postura de TAG, en los cuales se recomienda una aprobación completa dependiente de la culminación de los estudios de seguimiento para resolver dichos problemas.

Repaso

El atazanavir es el primer inhibidor de proteasa que se puede dosificar diariamente sin

usar ritonavir u otros inhibidores de citocromo P450 como reforzadores. Sin embargo, podría haber situaciones (como regímenes de segunda línea, altas cargas virales) en las que reforzar el atazanavir con 100 mg de ritonavir podría ser necesario o útil. Los datos actuales apoyan el uso del atazanavir solamente como un inhibidor de proteasa de primera línea en combinación con dos inhibidores de transcriptasa invertida análogos nucleósidos (NRTI, por sus siglas en inglés). Es necesario generar y tener a la disposición los datos sobre la combinación del atazanavir con el ritonavir en segunda línea y en regímenes subsiguientes (y sus efectos de lípidos supuestos).

— sigue en la próxima página —

— viene de la página anterior —

La eficacia virológica del atazanavir por 48 semanas es similar a la del nelfinavir y, en un estudio grande, el atazanavir demostró una eficacia comparable a la del efavirenz (aunque en los estudios previos, el efavirenz pareció ser más potente que en este estudio en particular). Aunque el atazanavir se puede aprobar por lo tanto como inhibidor de proteasa de primera línea, no hay datos suficientes como para recomendar el uso de atazanavir como inhibidor de proteasa único para individuos infectados con el VIH, quienes ya hayan tomado otro régimen fallido con inhibidores de proteasa. La etiqueta del atazanavir debería indicar claramente que el uso del atazanavir sin reforzar solamente se ha estudiado como inhibidor de proteasa de primera línea.

Otro estudio demostró que cam-

Disponible al nuestro sitio Internet

www.treatmentactiongroup.org

Sign-On Letter Protesting Redirection of Funds Away From NIAID

por Mark Harrington

Sign-On Letter Supporting Lower Drug Prices for Non-OECD Countries

por Mark Harrington

Sign-On Letter to the U.S. President Over Domestic AIDS Policies

por Mike Barr

Research and Policy Recommendations for HCV/HIV Co-infection

por Tracy Swan

Antiretroviral Pipeline Report, 2003

por Rob Camp

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

biar el nelfinavir por el atazanavir es una estrategia viable para reducir los lípidos elevados, sugiriendo que se puede hacer el cambio del uso de cualquier régimen fallido no virológico al uso del atazanavir de manera segura. En contraste con los resultados iniciales, el atazanavir comparte una resistencia cruzada con la

Podría haber situaciones en las que reforzar el atazanavir con 100 mg de ritonavir podría ser necesario.

mayoría de los demás inhibidores de proteasa. No es probable que sea de algún uso cuando haya más de cinco mutaciones comunes del gen de proteasa.

Los estudios de interacción demuestran que el efavirenz disminuye la absorción del atazanavir en un 70%, por los que solamente se recomienda esta combinación con un reforzador de ritonavir. ¿Pero cuáles son los efectos de 100 mg de atazanavir con ritonavir en los lípidos? Para una buena absorción, lo mejor es tomar el atazanavir con alimentos.

El desarrollo del atazanavir se logró en parte con la participación substancial de voluntarios para los estudios, los cuales provinieron de Sudáfrica, cinco países de Sudamérica y dos de Asia. Bristol necesitará asegurar que se haga accesible en dichos países, así como en países desarrollados - pero a un precio asequible.

Eficacia

Fase II: Comparación con el nelfinavir

Los estudios 007 y 008 de Bristol-Myers Squibb compararon a 693 personas bajo tratamiento con atazanavir con 194 personas bajo

tratamiento con nelfinavir. No hubo una diferencia significativa en la proporción de pacientes que lograron tener <400 ó <50 copias de HIV-RNA/mL en la semana 48.

Fase III, estudio 034: Comparación con el efavirenz

En el estudio 34, los pacientes no conscientes del tratamiento que recibieron los regímenes de atazanavir o efavirenz más 3TC + AZT obtuvieron una eficacia comparable a las 48 semanas. De los 85 pacientes, 82% completaron las 48 semanas de tratamiento. No se permitió cambiar medicinas.

Un análisis de intención de tratamiento indicó que 70% de los pacientes bajo tratamiento de atazanavir y 64% de los pacientes bajo tratamiento de efavirenz tuvieron cargas virales menores a las 400 copias/mL; y, 32% de los pacientes bajo tratamiento de atazanavir y 37% de los pacientes bajo tratamiento de efavirenz tuvieron cargas virales menores a las 50 copias/mL. El incremento de los conteos de células CD4 fue de 176 en los pacientes bajo tratamiento de atazanavir y 160 en los pacientes bajo tratamiento de efavirenz.

El uso del atazanavir en regímenes de salvamento

El estudio Puzzle

Los individuos con >10,000 copias/mL de HIV-RNA, después de dos inhibidores de proteasa y un NNRTI fallido, recibieron tratamiento con atazanavir (300 mg QD) + ritonavir (100 mg QD), tenofovir (300 mg QD) e inhibidores de transcriptasa invertida. El tenofovir disminuyó el AUC de atazanavir en un 25.2% y el AUC de ritonavir en un 25.6% después de cuatro semanas de tenofovir. Una explicación ofrecida consistió en que el tenofovir disminuye el ritonavir, el cual dis-

— sigue en la última página —

TAG Cumpla 10: El Año 2002

Enero	Dos papeles sobre vacunas contra VIH en la revista <i>Nature</i> por Emilio Emini (Merck) y Dan Barouch (Harvard).
Febrero	Primero taller de ATAC (la Conferencia de Activista sobre el Tratamiento de Sida), Seattle. Setenta personas asisten. Seguido por una reunión con BMS y por la conferencia de Retrovirus. NIH cancela el ensayo grande de la fase III para la vacuna experimental de canarypox.
Marzo	Radiólogo Elias Zerhouni nombrado como Director del NIH. Reuniones de TAG al OAR y NIH. Tercero Taller Internacional sobre STI, Montréal.
Abril	Reunión con Roche/Trimeris sobre tu inhibidor de fusión T-20 (Chicago). TAG encuentra al director de ONU sida Peter Piot; queja acerca del sistema lento de la ONU. PWA/activista indio, Ashok Pillai, muere de toxoplasmosis, una enfermedad evitable. Activista/artista neoyorquino Frank Moore muere de aspergillosis. El Fondo Mundial anuncia los primeros premios. Mark Harrington asiste a reuniones con ONU sida y con la OMS en Ginebra.
Mayo	La OMS publica sus “ <i>Pautas para la Terapia Antiretroviral en Países Pobres.</i> ” Yvette Delph empieza a trabajar para Sistemas Sociales y Científicos en Silver Springs, MD. Reunión (D.C.) con el Banco Mundial para discutir preparativos sobre tratamiento. Muere activista Linda Grinberg en Los Angeles.
Junio	Jack Whitescarver llega a ser Director de OAR. Mark Harrington asiste la cumbre sobre el liderazgo Estadounidense sobre sida en Washington, D. C.
Julio	Activistas interrumpen el discurso de secretario de HHS Tommy Thompson en la conferencia internacional de Barcelona para protestar la política doméstica y mundial del gobierno Bush acerca de sida. Primera reunión de la coalición sobre los Preparativos Internacionales de Tratamiento.
Agosto	Reunión con Roche sobre su interferón pegilato (<i>Pegasys</i>) para la hepatitis C (Nutley, N.J.). El Washington Post hace una encuesta sobre “caza de bruja” por parte del gobierno Bush contra grupos implicados en la manifestación de julio contra Tommy Thompson. Mark Harrington asiste a la reunión “aumentar a escala” de la OMS en Ginebra. Richard Jefferys y Mark Harrington asisten una mesa redonda acerca de STI (las Interrupciones Estructuradas del Tratamiento) en Chicago.
Septiembre	TAG contrata a Will Berger como administrador de la oficina. Cumbre de líderes nacionales/regionales de sida (Washington, D. C.). Mas otro reunión a OMS sobre “aumentar a escala” en Ginebra. Informe sobre el “ <i>Taller de STI 2002,</i> ” por Richard Jefferys.
Octubre	TAG patrocina el primero Taller de la Educación y Movilización Comunitaria sobre la Co infección por TB/VIH en Montréal antes de la 33ª conferencia por la Unión Internacional Contra Tuberculosis y Enfermedades de Pulmones. Dieciocho activistas de países pobres asisten. TAG reunión con USAID sobre los Preparativos Internacionales de Tratamiento. Los líderes de sida, incluso Mark Harrington, encuentran con secretario Thompson de HHS y con empleados de la Casa Blanca.
Noviembre	Reunión con Roche/Trimeris sobre T-20 (<i>Fuzeon</i>), Nueva York. Papel en la revista <i>Nature</i> sobre la superinfección de VIH por Marcus Altfeld y Bruce Walker.
Diciembre	Sexta ceremonia de los premios “Investigación en Acción” concede honores al activista de la comunidad, Gene Falk; periodista de New York <i>Newsday</i> , Laurie Garrett; virólogo de Centro Medico Cornell, John Moore; y fundador/ director de TAG, Peter Staley.

— viene de la página 10 —

minuye el atazanavir. Como el tenofovir se usa ampliamente como nueva medicina, se necesitan mejores estudios para confirmar esto y cerciorar su significancia clínica. Es claro que cuando se usa el atazanavir en combinación con el tenofovir, el atazanavir deberá ser reforzado con ritonavir.

Atazanavir + saquinavir QD

El estudio 009 de BMS evaluó la seguridad, tolerancia y eficacia de la terapia con dos inhibidores de proteasa con atazanavir (400 ó 600 mg QD) + saquinavir (1,200 mg QD), o ritonavir + saquinavir (400/400 BID) + dos inhibidores de transcriptasa invertida nucleósidos después de una falla virológica en un régimen anterior. Este fue un estudio ciego aleatorio con 85 adultos con 1,000-100,000 copias de HIV RNA/mL y el conteo de CD4 <150 células/mm³. El régimen de ritonavir + saquinavir fue más potente, pero tuvo más discontinuaciones para los eventos adversos relacionados al tratamiento.

Perfil de resistencia

Aunque con el trabajo preclínico anterior se sugirió que el atazanavir podría demostrar un perfil de resistencia distinto, los cambios de aminoácidos relacionados con la resistencia al atazanavir se sobrepone con los cambios de otros inhibidores de proteasa (con excepción de las

mutaciones I50L y N88S). Los procesos de resistencia al atazanavir varían, pero parece que el N88S es un factor implicado). Como tal, se espera una resistencia cruzada amplia. Se podría haber obtenido una mejor idea del perfil de resistencia en las personas con tratamientos anteriores de antiretrovirales, por medio de un escrutinio más detallado de los resultados virológicos del uso del atazanavir en el programa de acceso extendido.

Conclusión

La eficacia virológica del atazanavir por 48 semanas es similar a la del nelfinavir y, en un estudio grande, el atazanavir demostró una eficacia comparable a la del efavirenz (aunque en los estudios previos, el efavirenz pareció ser más potente que en este estudio en particular). Aunque el atazanavir se puede aprobar por lo tanto como inhibidor de proteasa de primera línea, no hay datos suficientes como para recomendar el uso de atazanavir como inhibidor de proteasa único para individuos infectados con el VIH, quienes ya hayan tomado otro régimen fallido con inhibidores de proteasa. La etiqueta del atazanavir debería indicar claramente que el uso del atazanavir sin reforzar solamente se ha estudiado como inhibidor de proteasa de primera línea.

De acuerdo con los datos de los estudios continuos y completados

(específicamente los estudios 008, 009 y 034) TAG cree que la FDA debería aprobar la petición de Bristol-Myers Squibb para la aprobación acelerada del atazanavir (*Reyataz*) para el tratamiento de infecciones de VIH en combinación con otros agentes antiretrovirales en adultos, siempre y cuando los estudios de seguimiento recomendados en su reporte comiencen y se completen con éxito de manera oportuna. †

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.)