

Rx Américas**Antiretroviral Therapy in Latin America: North of the Southern Cone, A Good Plan Is Hard to Find**Seguro social or bust

When Agua Buena's Richard Stern writes, below, about a recent trip to the AIDS hospitals and advocacy groups of Lima, Perú, he could just as easily been describing the situation in Santo Domingo, Tegucigalpa, Guatemala City, or any number of Latin American capital cities. Easily, of course, is a poorly chosen word. He watches as a Catholic priest performs the last rites to three Gen X women—women with HIV who died of a simple OI which a couple doses of fluconazole would have cleared up. Women for whom the price of an antifungal medicine we might now take for granted made the difference between living to see their children come of age and dying an excruciating death.

It is the gentle simplicity of Richard's reporting that renders its bite all the more arresting. Working from the smallish San José apartment that doubles as his office, he might be the Sister Mary Elizabeth of Central America: quietly transforming the region's response to HIV one village at a time. A man on a mission determined to arm the masses with those most powerful of weapons: knowledge, solidarity and hope. "Sometimes I have the impression

— continued on next page —

Continental Divide**Percentage of ART Coverage in Latin America and Caribbean**

All LA/Caribbean	53.0%
LAC ex Brazil	20.3
LAC ex Brazil, Arg, Chile	15.0
LAC ex Brazil, Arg, Chile, Mexico	8.7

Separar Trigo de Paja**Nuevo Informe De TAG Subraya Siete Medicamentos Para Mantener En La Mira**

* * *

Sacan las mejores notas

* *

Alguien ha estado leyendo demasiadas publicaciones sobre el Dow Jones este verano. Lo que comenzó como una serie de método de relevancia clínica práctico hasta las últimas medicinas ofrecidas, se convirtió en un filtro de acciones amateur—descartándose 44 compuestos candidatos y dejándose solamente media docena.

Se aplicaron tres pruebas básicas al reporte de verano de TAG. Primero, cualquier cosa que ya haya recibido la aprobación de la FDA (como el Fuzeon, Reyataz, Emtriva) o que esté ostensiblemente en el proceso de ser aprobada (como el fos-amprenavir) fue borrada de la lista de medicinas candidatas.

— sigue en la página 9 —

Second Shoe**Doha Dance Has Health Ministries Scheming To Provide Care—Without Pissing Off Uncle Sam**Does Paraguay dare?

Talk about your nail biter. After token concessions to agricultural subsidies and tariffs, trade ministers from around the world spent the six days leading up to Labor Day weekend at the Geneva HQ of the World Trade Organization, ironing out a deal on new rules for the importation of generic medicines. With the 5th WTO Ministerial scheduled to kick off in Cancún the 10th of September, the pressure was on to cough up at least some preliminary concessions worthy of the trade talks' optimistic appellation: the Doha "development round."

Last they met (December 2002), even the protectionist steeped EU and pharma rich Switzerland had agreed to life-saving patent concessions for generic imports. But in a one-country-one-veto consensus based system, a simple nay say from steel eyed Uncle Sam (served its marching orders by the omnipotent U.S. pharma industry) was all it took to put the kibosh on the drug access proposal. (Yes, that would be the same pharmaceutical cabal that recently announced it was withholding drug stocks to any Canadian pharmacy caught doling out meds to cash strapped U.S. seniors as they disembark cross-

— continued on page 4 —

— continued from first page —

that the situation in Latin America is simply too insignificant to receive the prioritization it deserves," he observes in what would appear to be a rare disconsolate moment. He has been an enormous help in preparing this special TAGline dedicated to the plight of people with HIV in Latin America and the Caribbean. His take on Panamá and Honduras appears on page 3 of this issue. More of his work and writing can be found at the foundation's website, www.aguabuena.org.

The situation regarding AIDS in Latin America reflects the regarding public health situation in general. Only a few miles from this beautiful neighborhood called Miraflores is a public hospital for women called Loaiza. I visited that hospital last September accompanied by Father Jose Fedora, a priest here in Lima who provides support to people living with HIV/AIDS. Father Fedora went to the hospital, as he does several times a week, to counsel patients with AIDS who are there.

The day I accompanied him he was also administering the last rites of the Roman Catholic church to three women (none of them over 35) who were dying of severe opportunistic infections. There were no medications provided in the hospital for these infections, so the women were dying from an infection that could have been cured with a ten day supply of fluconazole. But the medication was too expensive for these women.

In the public hospitals in Perú, there is no guarantee that you will receive treatment—even for medications that cost as little as \$1 or less per day—unless your family can buy your medications for you. To see the rows and rows of beds

filled with sick women who apparently receive only minimal medical attention was a sobering experience, especially when I considered the contrast to the obvious affluence of the neighborhood I had just come from. Of course, I have also visited public hospitals such as these in Guatemala, Honduras,

Brazil's high-profile success has, ironically, lessened pressure on other Latin American governments to provide treatment and care.

Belize, and El Salvador.

This is typical of the panorama around the region. There is a divided health care system here in Perú—as well as in Ecuador, El Salvador, Guatemala, and Panamá—where those who have access to the "Seguro Social" will, most often, receive relatively good medical care, including antiretrovirals. Those who are not included in this system receive abysmal care. [NB: The Latin American version of Social Security is different from that of the United States and is more of a middle and upper-middle class entitlement.]

Of course the non-included individuals are the nation's poor—the informal labor force who cannot affiliate with the Seguro Sociales. So the whole societal value system with respect to not just AIDS, but other diseases as well, is that the poor are expendable. The role of Latin America governments (with some exceptions such as Brazil) seems to be to protect the wealth of the rich, because of a fear that there would not be enough money available if the poor were to be treated decently by the government.

AIDS then, as a disease that requires economic resources from

the state, is a threat to these governments. It is also a fundamental reason why people with AIDS do not receive adequate care and attention. AIDS activists focus a lot on discrimination—specifically against people living with HIV/AIDS. And, a priori, discrimination is a critical factor related to the poor medical attention that people with AIDS receive. But the fact of being poor automatically makes a person vulnerable to discrimination in these societies—whether they have AIDS or not.

Sometimes I have the impression that the situation in Latin America is simply too insignificant to receive the worldwide prioritization it deserves. The figures presented in the accompanying table (*top of page 5*) are dwarfed by the constant media reports about the millions of people in Sub-Saharan Africa who are dying of AIDS. In this updated table, you can see that in our target countries we estimate that there are 95,000 people who need medications.

These are 95,000 lives, and each one is worth saving. But the pressure on these government to provide treatment, I think, has ironically been lessened by all the attention focused on Africa—and Brazil. If there is a country in Latin America that receives a majority of the world's attention in the media, it is Brazil: again, ironically and deservedly, for its progressive politics of local generic production and universal medicines access for 110,000 people. But you rarely, if ever see anything in the media about the situation of those living with HIV/AIDS in, for example, Bolivia or Ecuador or Guatemala. †

Richard Stern is Executive Director of the Agua Buena Human Rights Foundation in San Jose, Costa Rica.

ACTing UP for Treatment Access in Latin America

At this point I would like to present some example of some “best case” scenarios of access to antiretroviral access in the region. This is by no means a complete list. Agua Buena participated in the actions described in Costa Rica, Panamá and Honduras, but not in the situation described regarding Brazil.

The first case in point is **Costa Rica**. In 1995 and 1996 I was working in an out-patient mental health clinic in San Jose. People would come to the clinic for psychological attention in a relatively advanced stage of AIDS. Most of them didn't live very long. In those days, the Costa Rican government was not even providing AZT. After finding out about the existence of antiretroviral drugs late in 1996, after the Vancouver World AIDS Conference, People with AIDS in Costa Rica formed an official coalition and began meeting with officials from the “Caja de Seguro Social,” which provides universal health care in Costa Rica.

But after more than six months passed, it was apparent that negotiations were going nowhere, and the PWA group made the decision to file a lawsuit in the country's Constitutional Court. The lawsuit, filed by four people living with AIDS, was decided in their favor on September 27th, 1997. And the Court ordered the Seguro Social to immediately begin providing antiretroviral medications. In 1997, there were about 300 people who needed the medications, and the Seguro Social complied very rapidly with the Court's ruling. Now, in 2003, there are about 1,450 people receiving antiretroviral therapy. Thus it was advocacy resulting in legal actions by people living with HIV/AIDS which led to the provision of triple therapy in Costa Rica.

In **Panamá**, the process was similar but there were important differences. I visited Panamá early in 1998 after Norma and Orlando Quintero there asked me to come and explain what had happened in Costa Rica. Later in 1998, activists in Panamá did file a lawsuit, but the Supreme Court there threw out the case on technical grounds. This outraged the plaintiffs and, led by the Quinteros but with perhaps 20 additional people participating, there was a demonstration early in 1999 which closed one of the main streets in Panamá City. There was massive coverage of this demonstration by the media. A few days after the demonstration the “Seguro Social” in Panamá gave in, and agreed to begin provided antiretroviral medications. There are now 1,200 people who receive them there.

In this case, the methodology involved an impulsive community-based action, which involved some risks but paid off in a quick decision by the Seguro Social in Panamá. So I think that the Quinteros were aware that the Social Security system had the economic resources available to cover what at that time was a relatively number of PLWHAs, and that if they pushed the right buttons, that they had a chance to win.

Panamá, however, like most of the other countries in the region, has a divided health care system. Wealthier people who work for large companies are able to become part of the “Seguro Social” through their employers. But poorer people, such as laborers, agricultural workers, domestic workers and street vendors, cannot affiliate with the Seguro Social and they only receive emergency health care through the Ministry of Health. The Ministry of Health, however, has recently begun to provide antiretroviral therapy, but perhaps to only about 100 people at the moment.

I have visited **Honduras** seven times in the past four years. The struggle there has been a difficult one, and is far from over. But there was a key moment and it involved a courageous woman living with HIV/AIDS named Rosa Gonzales who was willing to go public. During a demonstration held outside of the Honduran Congress in September of 2001, Rosa was introduced to a sympathetic Congressman named Marco Antonio Sosa, who was himself a physician. At that time no one in Honduras was receiving antiretroviral medications.

Dr. Sosa agreed that he would support a motion to allow Rosa to address the Congress for 15 minutes, a few days later, and she agreed to do it. She gave an impassioned and dramatic speech about her life as a mother living with HIV/AIDS, and within a few days the Honduran Congress voted a special budget (from monies that were available) of \$190,000 for an emergency purchase of antiretrovirals. Since the Accelerated Access negotiations (UNAIDS pilot rx project—of mixed success—in a handful of countries, of which Honduras is one) had been carried out just a few months earlier in Honduras, the price of treatment has dropped dramatically for some cocktails. Thus the \$190,000 would cover treatment for about 150 people for one year.

Unfortunately, due to the usual bureaucratic and political maneuvers, it would take another 8 months before PWAs would begin receiving any treatment from this “emergency” fund. Part of the problem was that elections occurred late in 2001, and a whole new Congress and Health Ministry was installed.

— continued from first page —

border buses in a desperate attempt to fill their prescriptions while keeping food on the table.)

Back on Lac Léman, teaser news releases from closed door hearings throughout the week had it that India, Brazil, Kenya and South Africa banded together in order to hold the Yankees imperialists' feet to the fire. U.S. trade rep Robert Zoellick again found himself in the precarious position of advocating for the South.

As the week progressed, an agreed upon resolution seemed increasingly inevitable. If southern generic producers promised not to interpret the TRIPS loosening as *carte blanche* to flood the international market with cheap drug copies, WTO rules would be amended to allow poor countries facing (infectious) health emergencies (e.g., TB, malaria, AIDS) to import copy-cat meds from countries with the technological know-how.

By the end of the week, a resolution seemed so certain that more than a few jittery dailies jumped the gun and declared victory in their Friday (8/29) print editions. But in the wee hours (1 a.m.) Friday morning, trade reps from the Philippines, Argentina and Venezuela staged an attention seeking petulant fit over their being side-lined during the final negotiations. Of course, by Saturday a deal (of sorts) had been signed, and there was a general sense that the risks of another PR catastrophe might be averted when they re-assembled at Mexico's Gulf coast—Oxfam's and others' accusations of window dressing notwithstanding.

The end result approached a situation that ace investigative reportrix, Anne Christine d'Adesky, (among others) had seen coming some months ago: that Brazil at last would thumb its nose at U.S. threats and begin exporting its high quality

generics to neighbors in need. As we used to chant from the streets of Bethesda, Rockville and other exotic locales: *the whole world is watching.*

Until very recently, the United States government has been

The 'Doha clause' has effectively prevented the world from following Brazil's lead on generics.

strongly allied with big pharma in a tooth-and-nail fight with Brazilian officials to prevent generic competition in the AIDS drug arena. After failing to negotiate drug discounts from multinational patent holders, Brazil, Thailand and Cuba opted to manufacture generics.

What was at stake for big pharma wasn't really the tiny AIDS market in Africa—which represents only 1% of the billion-dollar AIDS market—but the larger patent system. Makers of new products or processes are customarily guaranteed a 20-year market monopoly under a WTO agreement on Trade Related Aspects of Intellectual Property and Public Health, or "TRIPs." U.S. trade officials feared that softening TRIPs' rules for lifesaving HIV medicines in a pandemic would usher in generic competition for other products.

Undeterred, Brazil fought back, arguing that Article 68 of Brazil's 1997 patent law allowed it to make generics to address its national emergency. These drugs—made only for its national AIDS program, not for export—do not break patents. In 1990 Brazil, at 170M the second-most populous country in the Western Hemisphere, had an exploding AIDS epidemic: average survival time was less than six months after a clinical diagnosis.

Most citizens lacked access to HIV tests and drugs. In 1993, the private Brazilian company Microbiologics began making generic AZT, and in 1994, the state did the same, providing AZT free through its public health system.

AZT prices fell dramatically. By 1997, the government was making ddC and d4T and within two years, other nucleosides were available. In 2000, indinavir was added, then nevirapine.

Brazil's estimated savings on these last two drugs was \$80 million, or 30% of total drug costs for the

year. By the time of the U.S. WTO challenge in 2001, AIDS drug prices had fallen domestically by 70%—and so had AIDS deaths. The health system had saved \$677 million, and freed up hospital beds. Armed with such positive, cost-effective results, Brazil was cast as a fiery David against the Goliath of greedy big pharma.

Four months after filing the complaint, the U.S. dropped it. And Brazil continued to up the ante, threatening compulsory licensing to negotiate sharp 40% and 65% discounts on patented antiretrovirals from Switzerland's Roche and U.S.-based Merck. Then in November, Brazil helped broker a victory for developing countries at the 146-nation WTO Ministerial Conference in Doha, Qatar. A new ruling guaranteed poorer nations facing national emergencies the right to practice parallel importing or issue compulsory licenses to import or make generic drugs.

But the Doha agreement was **B**only a partial victory, due to a clause banning exports and requiring countries to develop the capacity to manufacture their own generics—something they all lack. In 2002, WTO members again failed to resolve this hurdle. [Thwarted by the unilateral oppo-

Tragical Realism: Treatment Coverage for Selected Countries

	HIV+people	AIDS w/ Treatment	AIDS no Treatment
Rep. Dominicana	170,000	500	50,000
Perú	80,000	1,000	10,000
Jamaica	50,000	300	6,000
Trinidad	17,000	500	6,000
Guyana	20,000	200	5,000
Honduras	60,000	700	4,800
Guatemala	45,000	2,000	4,600
Ecuador	50,000	250	4,000
Suriname	5,000	45	830*
El Salvador	30,000	1,000	800
Bolivia	10,000	40	800
Barbados	2,100	250	700
St. Lucia	2,000	15	500
Panamá	15,000	1,200	400
Nicaragua	4,800	40	400
Belize	3,600	100	400
Grenada	1,000	10	165*
St. Kitts	200	20	15*
Total	565,700	8,170	95,410

Source: Richard Stern, Agua Buena Human Rights Foundation (www.aguabuena.org)

sition of the United States.] Consequently, while a full 31 countries have implemented Brazil's treatment and prevention guidelines, only Guyana has adopted its generics model. The Doha clause has effectively prevented the world from following Brazil's lead on generics.

"Why has no country adopted this? We need the agreement of countries," said Paolo Teixeira, the outspoken, outgoing head of the Brazilian Ministry of Health's AIDS program. "We can only say that some countries have tried to consider this and stopped with fear of pressure from the United States." For very poor countries, threatening

to withhold foreign aid is an effective weapon.

The Pressure to Export

And yet, U.S. opposition isn't the only reason for the global reluctance to produce generics. In reality, making quality antiretrovirals is neither cheap nor easy, even for richer countries. It requires a substantial investment, an industrial manufacturing base and technical manpower. Aside from Brazil, Thailand and Cuba's state programs, only a half-dozen private companies in India and China meet that criteria for making pills. [NB: Many people receiving Cuban generics—in Venezuela, Peru, and Ecuador, for example—are understandably concerned about quality assurance issues.]

Globally, not many can even produce the necessary raw materials. Analysts predict a few developing countries will be able to make generic antiretrovirals based on their current industrial capacity and experience. Generics are also a tough business, especially when the local market for AIDS drugs is not well established. Even when companies succeed, generic drug prices may not necessarily be cheaper than imported drugs.

In the face of these realities, there has been a growing international demand that Brazil export not just its technical know-how, but also its high quality drugs. But even with possible approval from the WTO, that won't be easy. Brazil still

— continued on next page —

— continued from preceding page —

imports 80% of its raw materials from India, which is costly. "Many drugs could be produced in Brazil and a large number are not under patents," said Dr. Norberto Rech, head of the government technology division. But current domestic antiretroviral production, he said, "is insufficient to meet national needs."

Six of 17 public laboratories produce 15 AIDS drugs, and Brazil hopes to add four more by 2005, including two new "fixed-dose" combinations and soon, new fixed-dose drugs for tuberculosis and malaria. But it must buy 13 other antiretrovirals from private companies, nine of which are imported. A single imported brand-name drug—*Viracept* (nelfinavir)—eats up 27% of the current AIDS drug budget.

Brazil's own regulatory drug agency has approved the quality of its state-produced antiretrovirals. But the WHO has not conducted any quality-control inspections of the state factories or laboratories, a critical step for a drug to be included on its list of approved drugs. A WHO inspection is planned for later this year at Far Manguinhos, the state-run generics plant.

"We will not break patents," insisted Teixeira. "We are focusing on the *transfer of technology*. Our question now is concentrated on how to solve the Doha resolution for developing countries without capacity or production. We are trying to get the WTO to adopt one resolution, for example, where Paraguay can adopt compulsory licensing and ask Brazil to produce, as a way of overcoming these barriers."

With Bush pushing his new international AIDS agenda, Teixeira said, there are hints of the U.S. accepting such a ruling. But critics say even that revision won't do the trick, since countries would still

lack political muscle to issue compulsory licenses for generic imports. In September the WTO meets again in Cancún, where a showdown is expected—along with some resolution.

While awaiting the WTO's decision, Brazil has invested \$1 million to set

Brazil has invested \$1 million to set up ten pilot national antiretroviral production plants in Latin America and the Caribbean.

up 10 pilot national antiretroviral production plants, five in Latin America and the Caribbean and five in Africa. It is working closely with the WHO to develop these proof-of-concept projects. Teixeira, a tough negotiator, has also been tapped to assist the WHO's new director, Dr. Jong-Wook Lee, in the agency's goal of treating 3 million people by 2005.

Teixeira began developing a global scale-up plan for AIDS prevention and care based on Brazil's model in May. In July, Lee appointed him as AIDS Program Director at WHO to implement this plan. By then Brazil was starting to transfer technology and send teams from Far Manguinhos to train technicians in places like Guyana and Mozambique. Although Teixeira dismisses talk of pill exports, to an outsider it looks like Brazil is getting read, should the global call come. †

Afterword: Ditching the Doha clause?

Even as final pre-Cancún trade deals were being brokered between the drug giants and advocates for the poor, Brazil's new health minister Humberto Costa, honoring the hard-nosed bargaining stance of his illustrious predecessor, issued a fresh ultimatum to Abbott, Merck and Roche, calling for an immediate

50% price cut for *Kaletra*, *Sustiva* and *Viracept*. Government representatives explained that these three drugs—lopinavir, efavirenz, and nelfinavir—eat up 63% of Brazil's \$172 million budget for antiretroviral AIDS drugs. "If the price remains high, we'll start producing or importing the drugs," representatives from the Brazilian Health Ministry's AIDS division said.

In the post-Teixeira era, Brazil appears to be upping the ante yet again. The government reportedly set a 72-hour deadline

for a decision.

Marcia Lage, spokeswoman for the Brazilian Health Ministry's AIDS division, said that a team of health officials would be traveling to India to determine if the drugs could be bought cheaper there than they can be made in Brazil. According to an AP report in the 8/28 *Wall Street Journal*, Brazil would need to pass new legislation to allow importation of the drugs. And that very bill was being drawn up by Mr. Costa's office.

For pharma's part, Abbott has offered to reduce the price of lopinavir by a whopping 1.3%—to \$1.48 per dose, but Ms. Lage said the drug could be produced at a government-owned laboratory for 25 cents. Roche has already reduced the price of nelfinavir (which is produced by Agouron and marketed outside the United States by the Swiss concern) by 40%—to 53 cents per dose, but could be manufactured for about half that—27 cents a dose—in Brazil.

Merck's efavirenz fetches a cool \$2.10 a dose in Brazil, and could be produced for 87 cents according to Brazilian officials. --MB

The complete text of Anne's report is available at amfAR's web site: www.amfar.org.

Punto de Saturación

El Último Permiso Aprobado Es Recibido Con Desinterés Total, Pero ¿Por Qué Hace Eso Tan Emocionante?

¿Una elación co-formulada?

Al principio de este mes, el agente 3TC con flúor, FTC (Emtriva) recibió la aprobación de la FDA para el tratamiento del VIH para adultos. La medicina más nueva, dada una vez al día (ahora que Gilead ha adquirido la medicina de Triangle Pharmaceuticals), se presta muy bien para darse en formulación de dosis fija con la otra medicina QD de Gilead: tenofovir (Viread). El FTC también está en la fase III de los estudios clínicos para el tratamiento de la hepatitis B crónica. A continuación se dan extractos del documento de opinión de TAG sobre el FTC (conocido como emtricitabina), preparado por el director del proyecto antiviral, Rob Camp.

El FTC es un análogo nucleósido de tiacitidina desarrollado por Triangle Pharmaceuticals. El compuesto, 2'-3'-dideoxi-5-fluoro-3'-tiacitidina, recibió licencia de parte de la Universidad Emory en 1996. Viene en cápsulas de 200 mg y se debe almacenar a temperatura ambiente. No hay restricciones de comida con la administración del FTC. El FTC ha sido desarrollado muy lentamente. Lo que podría haber sido la cosa más interesante de esa medicina, o sea, su dosificación única por día, es menos interesante ahora que el 3TC ha recibido licencia como tal.

La gente con la mutación M184I/V relacionada con el 3TC (*Epivir*) no se beneficiará del FTC, dado que la mutación del M184 le confiere una resistencia de alto nivel al FTC. Por esta razón, es importante que a las personas con cargas virales

detectables que planeen cambiar del 3TC al FTC se les hagan pruebas genotípicas para determinar si hay una mutación M184V (desde luego que el historial de tratamiento de un paciente es extremadamente importante). Si el 3TC no hubiera funcionado en el pasado, se registra una mutación 184, lo cual indicará que el FTC no es efectivo.

¿Qué tan efectivo es el FTC para la indicación en cuestión?

En todos los estudios hasta la fecha, incluyendo el estudio FTC-302 (el cual fue detenido debido a problemas del hígado, más adelante se demostró que no fue debido al FTC), a esta medicina se le ha visto como un análogo de citidina competente de primera línea, la diferencia principal es que se dosifica una vez al día. Es interesante que Triangle/Gilead condujo estudios de comparación directos con otros análogos nucleósidos. A diferencia del abacavir, con el cual la filosofía de desarrollo era la de demostrar su superioridad sobre una combinación de dos análogos nucleósidos (AZT y 3TC), la estrategia de desarrollo del FTC consistió en compararlo directamente con el d4T y el 3TC, usando un diseño de no inferioridad.

¿Cuáles son los efectos secundarios reales?

Nuevamente, el FTC se merece una ovación. Aunque se han descubierto efectos secundarios nuevos y más terribles con el paso del tiempo en el caso de la mayoría de las medicinas, como el FTC es tan parecido al 3TC, es probable que el perfil de efectos secundarios esté muy bien caracterizado. Aunque nunca se estudió ninguna medicina en monoterapia por períodos de tiempo extendidos, el 3TC ha demostrado con el paso del tiempo que los dolores de cabeza, la fatiga, la náusea, la interferencia del sueño y el mareo son los efectos secundarios principales, todos aproximadamente al 5%. Las anomalías no llegan

al 2% a las 24 semanas. Los efectos secundarios del FTC deberán ser muy similares.

¿Hay cosas que no se están diciendo?

Es probable que Triangle pudiera haber sido un poco más imaginativo en sus diseños de pruebas, pero parece haber solamente una serie de preguntas sin contestar:

- o Un problema que no se ha investigado en cuanto al efecto del FTC en mujeres embarazadas.
- o Las pruebas pediátricas hechas están siendo rediseñadas y entregadas más tarde. ¿Cuándo y por qué?
- o También hubo un cargo reciente de la FDA en cuanto a las instalaciones de producción de Abbott, en las que se estaba produciendo el FTC, no estaban manteniendo los estándares de calidad. Las instalaciones de Abbott ya no están produciendo el FTC.
- o El estudio de rangos de dosis se ha publicado solamente hasta ahora. ¿Por qué se publicó tan tarde?
- o La toxicidad del hígado podría tomar más tiempo en verse que el período de observación de dichos estudios de registro.
- o Se deberían haber estratificado las pruebas para la condición sérica de hepatitis B.

Estudios de eficacia

En el caso del FTC-301, la gente infectada con VIH no antiretroviral con cargas virales de más de 5000 copias/mL, se aleatorizaron los casos para recibir el FTC una vez al día o el d4T dos veces al día y un placebo también, además del *Videx*

— sigue en la próxima página —

— viene de la página anterior —

EC (ddI) de etiqueta abierta y el *Sustiva* (efavirenz). La medida principal del análisis de este estudio consistió en el porcentaje de pacientes con plasma del VIH-1 RNA de menos de 50 copias/mL en la semana 48.

Se aleatorizaron quinientas setenta y un personas y recibieron al menos una dosis de medicinas en estudios aleatorizados. En la base, la carga viral media fue de 4.9 log copias/mL y el conteo medio de células CD4+ fue de 288 células/mm³. La proporción de gente que tuvo falla viral en la semana 48 fue del 5.3% en el grupo de FTC y del 12.7% en el grupo d4T ($p < 0.01$). El incremento medio de la base en la semana 48 de las células CD4+ fue significativamente mayor en el grupo de FTC (+153 células/mm³) que en el grupo d4T (+120 células) ($p < 0.05$).

En otro estudio de no inferioridad, el estudio francés ANRS 099 o ALIZE, la gente que recibe un régimen de inhibidor de proteasa con nivel de plasma de VIH-RNA de menos de 400 copias/mL, se hizo de manera aleatoria para continuar el régimen (C) o para cambiar a una combinación dada una vez al día (5 píldoras por día) de FTC, ddI y efavirenz (una vez al día). Se llevaron a cabo análisis de intención de dar tratamiento usando datos disponibles, de tratamiento con datos disponibles y de intención de dar tratamiento (faltante=falla).

Se aleatorizaron un total de 355 personas; 86% eran hombres con una edad media de 41, una duración media del uso de PI de 35 meses y un conteo medio de células CD4 de 50 células/mm³. La proporción (98%) de gente buenos resultados virológicos en la semana 48 fue del 92% para el grupo "C" (continúa) y 94% para el grupo

FTC (ITT).

Había una diferencia estadística significativa en la proporción de gente que tenía plasma VIH-1 RNA de menos de 50 en la semana 48 (95% con dosis una vez al día en comparación con un 87% en el C, $p=0.01$). EL incremento del conteo medio de las células CD4 fue pare-

FTC/tenofovir se puede ser la próxima co-formulación de dosis fija.

cido entre los grupos. Las tasas de discontinuación de tratamiento fueron bajas (12.4% y 10.1% sin diferencia estadística). La gente que simplificó usando este régimen de dosis una vez al día tuvo un resultado mejorado en comparación a las personas remanentes en los regímenes de base de inhibidor de proteasa más complejos.

El FTC-303 fue una prueba aleatorizada de 48 semanas de equivalencia, de etiqueta abierta, en el cual la gente con VIH-1 RNA igual o menor a 400 copias/mL ya sea continuaron sus regímenes de 3TC o cambiaron el 3TC de 150 mg dos veces al día al FTC 200 mg de una vez al día al continuar las otras medicinas con sus regímenes. Las personas con plasma VIH-1 RNA igual o menor a 400 copias/mL en la semana 48 recibieron el FTC como parte de su régimen HAART en el protocolo FTC-350.

De las 294 personas aleatorizadas en el estudio FTC, 303,227 (77%) tenían VIH-1 RNA igual o menor a 400 copias/mL en la semana 48. De dichas personas, 215 siguieron en un estudio de continuación de FTC-350; 152 de 294 (51%) mantuvieron la supresión de VIH-1 RNA igual o menor a 400 copias/mL y 139 (47%) igual o

menor a 50 copias/mL en la semana 120 (2.3 años). En un seguimiento de cuatro años, la probabilidad de falla virológica (.400 copias/mL) fue del 11% durante la dosificación del FTC.

Se toleró bien el FTC durante el estudio. La probabilidad del tratamiento que estaba limitando los eventos adversos fue menor al 13% en el año 4 del seguimiento. Todos continuaron el régimen de trasfondo que era parte del régimen estable de 3TC al inicio de la prueba FTC-303. En este régimen se incluyó el AZT o el d4T, así como un NNRTI o un inhibidor de proteasa.

Estudios a realizar

- o Una evaluación farmacocinética en las personas en diferentes etapas de deshabilitación hepática
- o ¿Hay planes para hacer estudios de AZT+FTC debido a problemas neurológicos vistos en los estudios de AZT+3TC?
- o ¿Hay un beneficio clínico de mantener la mutación 184V activa?
- o En un entorno de interrupción de tratamiento, ¿se deberá dejar de dar el FTC antes de otras medicinas, como en el caso del 3TC y los NNRTI?
- o Los estudios ACTG 5015 (afección y maduración aceleradas) y 5073 (una terapia observada directamente) tienen los grupos completamente registrados y deberán estar reportando los resultados pronto.

El autor desea agradecer a Francois Houyezpor su colaboración con este documento.

Sacan las Mejores Notas: Siete Medicamentos Para Mantener en la Mira

Compuesto	Clase de Compuesto	Fase	Observaciones Iniciales	Patronizador Farmacéutico
T-1249	Entrada inhibidor (Blocks fijación)	Fase 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	Entrada inhibidor (Blocks attachment)	Fase II	Mean RNA drops of 0.4-0.6 log copies/mL after single sub-cutaneous infijación. PK may allow for monthly infijación.	Progenics
TNX 355	Entrada inhibidor (CD4 antibody)	Fase 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	Entrada inhibidor (Bloquea CCR5)	Fase I/II	Three (oral!) doses tested, w/ RNA drops of 0.7-1.1 log (N=24). QD dosing.	Schering
UK-427,857	Entrada inhibidor (Bloquea CCR5)	Fase I	Promised data for IAS but was none. Oral dosing, maybe QD. Food interaction.	Pfizer
S-1360 (aka GSK810781)	Integrase inhibidor	Fase I/II	Not any efficacy data, really. Human trials under way. PK might allow for QD dosing.	GSK/Shinogi
L-870,810 (tamb. 870,812)	Integrase inhibidor	Fase 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

— viene de la primera página —

Segunda prueba: no hay medicinas similares. Cualquier medicina nuke, no nuke, PI, fue eliminada similarmente—(así es ACT UP/Paris, incluso el tipranavir que salva la vida). Incluso algunos de los compuestos podrían de hecho cumplir con lo que se dice de que son 'novedosos' (como los compuestos TMC o el agente no nuke de calanolida), hemos jugado con fuego suficientes veces en el pasado como para no creer esas promesas evasivas (para aclarar, la medicina hermanastra del Fuzeon, el T-1249, también debería ser eliminada de la lista. Pero si se comprueba que el 1249 es más fácil de administrar (¿o si es más potente?) que el Fuzeon, eso representaría claramente un avance clínico significativo.

Finalmente, cualquier cosa que no se haya puesto a prueba en seres

humanos, no cumple todavía con nuestra prueba de tiempo. Así que cualquier compuesto que todavía se esté modificando en los tubos de ensayo, células cultivadas o en roedores y primates anestesiados—aunque se concede que algún día será de vanguardia—simplemente no cumple con nuestras necesidades terapéuticas de corto y mediano plazo.

Una vez que se hayan aplicado estas tres pruebas, tenemos una línea de 14 compuestos de la serie original de 44. La mitad de los 14 se listaron solamente en la impresionante tabla introductoria del reporte—con ni una pequeña mención de su mecanismo, desarrollo clínico o resultados de estudios hasta la fecha. Además de eso, desaparecieron dos clases de medicinas enteras (dedos de zinc e inhibidores de maduración) comple-

tamente del reporte (Cue John McLaughlin: Bye-bye). Entonces, ¿con qué nos quedamos? Un par de inhibidores de integrase; otro dúo de antagonistas de coreceptores (eso si realmente podemos contar con el compuesto de la Schering que produce arritmia); un paso atrás a partir de los días del nihilismo terapéutico (un receptor CD4 soluble que podría acabar con el mismo destino de su predecesor en el siglo 20); un anticuerpo monoclonal que bloquea la entrada viral y; ah, sí, el T-1249. Como siempre, el reporte completo se encuentra en el sitio www.treatmentactiongroup.org.

Agentes extracelulares: inhibidores de fijación y entrada

Con la excepción del T-20 (Fuzeon), todas las medicinas contra el VIH

— sigue en la próxima página —

— viene de la página anterior —
aprobadas por la FDA actúan dentro de las células infectadas al interferir en la transcriptasa invertida o las enzimas de proteasa del VIH. El tercer tipo mayor de medicinas que se ha explotado con éxito es el VIH gp41—una molécula en la superficie del virus que cambia de forma en una forma específica para permitir la fusión viral.

¿Por qué están analizando los investigadores esta área, fuera de la célula? Las medicinas contra el VIH que funcionan dentro de la célula pueden ser neutralizadas por algunas células, usando mecanismos de defensa innatos y primitivos, como las bombas de efusión que detectan las toxinas y las sacan de la célula. Este tipo de “resistencia celular” podría ser una razón importante para la persistencia viral y la evolución en la gente en terapias de combinación aparentemente potentes. La terapia antiretroviral extracelular podría evitar este

problema. De manera más inmediata, cualquier medicina que funcione en una parte separada del ciclo de vida del virus tendría poco o ningún potencial para una resistencia cruzada con los regímenes de medicinas actuales.

Inhibidor de entrada: T-1249

La terapia antiretroviral de tipo extracelular podría evitar el problema de resistencia celular.

El desarrollo del T-1249 está aproximadamente tres años atrasado al del T-20. Y no hay inhibidores de fusión orales en desarrollo actual, y como estamos en 2003, es muy probable que estemos en el futuro previsible.

El T-1249 es otro péptido inyectable de Roche, parecido en diseño al T-20, pero de fijación al gp41, justamente a continuación del sitio de fijación del T-20. Se ha puesto a prueba en pruebas de fase I/II para actividad contra los virus resistentes al T-20.

En un estudio chico, se le dio el T-1249 a 23 personas tanto con resistencia genotípica como fenotípica al T-20 por 10 días. 19/23 (79%) de la gente tuvieron al menos una disminución de 0.5 log en el RNA del VIH en el día 11, lo cual cae dentro de la escala de no significancia. La gente que no tuvo éxito con el T-20 de 24 a 48 semanas parecieron tener mejores respuestas (7/7 personas lograron una disminución de >1 log en el RNA del VIH; disminución media del RNA del VIH el día 11 de -1.6 log) que aquellas personas que no habían tenido éxito con el T-20 por más de 48 semanas (8/17 lograron una personas lograron una disminución de >1 log en el RNA del VIH; disminución media del RNA del VIH el día 11 de -0.94 log). No se reportaron reacciones en los sitios de inyección.

Agentes extracelulares: antagonistas de receptores

Inhibidor de fijación: PRO 542

El PRO 542 de Progenics es una especie de rsCD4. Siendo un receptor soluble CD4, el PRO 542 se fija al gp120 y lo neutraliza antes de que ocurra la fijación. La región del receptor CD4 está integrada a una molécula de inmunoglobulina para formar una proteína sintetizada por medio de una tecnología de anticuerpos monoclonal.

En el año 2000, se publicaron los resultados de las pruebas clínicas de fase I/II de pro 542 en las que participaron adultos y niños infectados con el VIH. En el estudio de fase I de adultos, se les dio tratamiento a los voluntarios con una infusión única intravenosa de PRO 542 en dosis de 0.2 a 10 mg/kg. El PRO 542 fue bien tolerado y no se identificaron toxicidades limitantes de las dosis. Se reportaron disminuciones transitorias del VIH-RNA después de una administración de una sola dosis.

En el estudio de fase II, con 18 niños infectados con el VIH, se evaluó el PRO 542 por medio de infusiones intravenosas de dosis sencillas y múltiples. Se toleró bien la medicina y, como se ha visto en los adultos, se siguió la proporcionalidad de las dosis en términos de AUC y concentraciones de suero. Se observaron disminuciones de aproximadamente 0.7 log copias/mL en los niveles del plasma del VIH-RNA en cuatro de seis niños tratados con cuatro dosis semanales de 10 mg/kg. Después de dos semanas de tratamiento, tres niños tuvieron reducciones sostenidas en el suero de VIH-RNA; los otros niños volvieron a tener niveles de base.

Una segunda serie de pruebas clínicas de fase II, las cuales también se están llevando a cabo con adultos y niños, comenzaron en el

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.

año 2000. En estos estudios participan gente con resistencia del VIH a opciones antiretrovirales actuales. Actualmente se está evaluando la medicina en una formulación mejorada para administración subcutánea.

*Inhibidor de entrada:
TNX-355*

El TNX-355 (anteriormente el HU5A8), es un dominio anti CD4 IgG4 humanizado que actúa fijándose al receptor CD4 y por lo tanto evita que el VIH entre después de fijarse. Ha demostrado una actividad potente contra el VIH-1 *in vitro* y los estudios con macacos rhesus y linfocitos humanos periféricos indicaron que no es inmunosupresor. Es ampliamente inhibidor en todas las cepas de VIH e inhibe tanto al virus de trópico CCR5 como CXCR4 trópico.

El anticuerpo se fija al lado del receptor CD4 de una manera que no interfiere con su función regular como receptor chemokine. Tampoco interfiere con el enlace del VIH con el receptor CD4, pero bloquea al VIH para que tome más pasos en el proceso de entrar a la célula.

¿Bloquea también la entrada de otros agentes normales? De acuerdo con estos datos preliminares, se realizó un estudio para determinar la seguridad y la actividad preliminar contra el VIH de una dosis única de TNX-355 en las personas infectadas con el VIH.

Un estudio humano del TNX-355 tuvo cinco cohortes secuenciales de seis personas infectadas con el VIH, quienes recibieron dosis únicas de TNX-355 en un estudio de incremento de dosis de etiqueta abierta. Tuvieron una base promedio de conteo de células CD4 de 354 células/mm³ y una

carga viral de 5.1 log copias/mL. Todos habían tenido regímenes HAART y 2/3 personas no estaban teniendo buenos resultados con los regímenes HAART al entrar al estudio.

La duración del recubrimiento

Aún como los primeros candidatos inhibidores de integrase llegan en la clínica, señales de resistencia—y cruz resistencia—son evidente.

completo de la célula CD4 con el TNX-355 tuvo una escala de 1 a 2 días mg/kg a 15 a 27 días a 25 mg/kg, lo cual se correlacionó con el día del nadir de la carga viral. No se reportaron eventos adversos significativos.

La dosis única no generó ninguna reacción natural de anticuerpos. La reducción pico en la carga viral ocurrió en los días 14 y 21. El equipo de estudio está en discusiones con los investigadores que hacen modelamiento cinético para tratar de entender el proceso. Se esperan más datos de pruebas de mayor duración para una evaluación subsiguiente del potencial terapéutico; se ha planeado un estudio de fase 1b de dosis múltiples.

Una ventaja del TNX-355 podría ser la posibilidad de administrarlo en un programa una vez por semana o una vez cada tres semanas. Los macacos con exposiciones múltiples a los anticuerpos monoclonales desarrollaron anticuerpos a éste, los cuales bloquearon la actividad de la medicina. Este problema, no observado en estudios humanos de dosis únicas, es un problema que se monitorizará bien conforme la medicina pasa a las pruebas de fase II.

Agentes extracelulares: antagonistas correceptores

Antagonista correceptor: SCH-C

La medicina C (SCH-C) de la Schering es una de varios agentes de moléculas pequeñas que han sido estudiados como antagonistas posibles del CCR5.

Anteriormente, había una cierta reserva en cuanto a la prolongación de QT visto en individuos que reciben la dosis más alta del SCH-C. Dichas observaciones condujeron a la FDA a que pusiera el programa de desarrollo del SCH-C en espera. Sin

embargo, se ha cancelado la puesta en espera del desarrollo desde entonces.

Se han seleccionado tres dosis para mayor evaluación—25 mg, 50 mg y 100 mg, todas administradas dos veces al día—y se conducirán revisiones de seguridad adicionales. Una prueba clínica tuvo 12 personas con el SCH-C en dosis de 25 mg dos veces al día y 12 personas con el SCH-C en dosis de 50 mg dos veces al día. Después de diez días, la reducción promedio del VIH-RNA fue aproximadamente de 0.7 log copias/mL en el grupo de 25 mg dos veces al día y de 1.1 log copias/mL en el grupo de 50 mg dos veces al día.

No hubo discontinuaciones debido a eventos adversos, los más comunes habiendo sido dolor de cabeza y un sentido del gusto alterado. Se observó una cierta prolongación QT—el incremento promedio fue de 11.5 msec después de diez días de tratamiento—una observación que originalmente había conducido a la FDA a poner el desarrollo clínico del SCH-C en espera.

Se ha observado que el SCH-D, el segundo antagonista de la

— sigue en la última página —

— viene de la página anterior —

Schering-Plough, es más potente que SCH-C *in vitro*.

Antagonista correceptor: UK-427,857

Esta molécula pequeña de Pfizer es un antagonista prototipo CCR5 para el tratamiento del VIH. Ya está en pruebas de escalas de dosis de fase I con seres humanos. Hasta ahora, parece que este compuesto tiene una potencia contra aislantes que usan el CCR5 para entrar; sin embargo, no tiene actividad contra los aislantes virales CXCR4 trópicos. No es competitivo con respecto a la fijación de chemokine. Aunque fija al receptor de manera inversa, tiene una vida media de fijación larga, lo cual podría conducir a una farmacodinámica ventajosa.

Inhibidores de integrase

Inhibidor de integrase: S-1360

El S-1360 es un diquetoácido desarrollado por Shinogi Pharmaceuticals y GlaxoSmithKline. Los datos preliminares de los estudios preclínicos y clínicos tempranos fueron reportados en la conferencia de retrovirus de 2002 y la XIV conferencia internacional sobre el sida en Barcelona. De acuerdo con los datos *in vitro* reportados en la junta de Seattle, el S-1360 es sinérgico con todos los antiretrovirales disponibles y tiene la capacidad de estar a la par con el lamivudine. En los modelos animales, se determinó que el S-1360 es biodisponible de

70% al 80% y tiene una vida media que va de una a dos horas.

En cuanto a los datos clínicos, 18 voluntarios con seronegativos (VIH) recibieron dosis únicas de S-1360. En las 18 personas, la vida media del plasma fue de 7.7 a 16 horas, lo cual significa que es posible aplicar dosis una vez al día. Se están llevando a cabo estudios de fase I y fase II del S-1360 en personas infectadas con el VIH

Inhibidores de integrase: L-870,812, L-870,810

Las dos medicinas de Merck, el L-870,812 y el L-870,810, son los compuestos de carboxamidas de naftiridina, los cuales han demostrado tener una actividad antiretroviral potente *in vitro*. El compuesto 812 tiene una biodisponibilidad oral del 64% y el 810 tiene una biodisponibilidad oral del 49% (ambos en los macacos rhesus).

El L-870,812 se ha puesto a prueba en macacos infectados con un virus VIS/VIH recombinante. El SVIH-RNA se redujo en 1, a más de 3 log en los animales de laboratorio tratados y 4/6 macacos sufrieron una disminución del SVIH-RNA a niveles no detectables (las muestras recolectadas de los dos macacos que no lograron la supresión máxima del SVIH-RNA tienen evidencia de una mutación N155H en el gen de integrase).

A pesar de las diferencias estructurales entre los inhibidores de

integrase de Shinogi y Merck, se indicó, en un reporte de la junta sobre retrovirus en 2003, el potencial significativo de una resistencia cruzada entre estos dos inhibidores de integrase, los cuales están bajo desarrollo clínico actualmente. Sin embargo, un reporte conflictivo, hecho por los investigadores del Rega Institute, concluyeron precisamente lo opuesto: dijeron que los perfiles de resistencia son de hecho distintos. Supongo que tendremos que esperar a ver. †

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.)