

## Lexiva Launch

### **Glaxo Makes Aggressive Push Into Protease Market with New and Improved Amprenavir**

Post-marketing oblivion

The U.S. FDA granted accelerated approval to amprenavir (Agenerase) in April 1999. In the intervening four years, clinical management questions have not been studied by the sponsors, and the drug has languished at around the 5% mark of the total protease inhibitor market share. This may have to do with unresolved uncertainties about how best to integrate amprenavir into clinical practice—what with its menacing pill burden (16 pills per day), less than ideal side effects (primarily GI and rash), unelucidated interactions with other commonly used agents and its less than overwhelming efficacy profile.

The only two important interaction studies completed since amprenavir's 1999 licensure (both of which took more than two years to complete) are for methadone and oral contraceptives.

Now a reformulated, "fos" amprenavir, arrives on the scene. Known among wonkish types by bits of its Vertex code name, "908," the less messy PI gives GlaxoSmithKline what it sees as a fighting chance to whittle away some of the protease market share from the likes of Abbott, Agouron and Merck. Not

— continued on page 4, col. 3 —

## Fall Harvest

### **Bumper Crop of New Drug Approvals in 2003**

Drug	Novel Mechanism?
T-20	Yes
atazanavir	No
FTC (emtricitabine)	No
fos-amprenavir	No

## La Ciencia Diabólica

### **Los Reclamos de VaxGen Acerca de Su Vacuna Para VIH Desaparecen En La Ultima Luz De Otoño**

\* \* \*

La pifia Bonferroni

\* \*

El lunes 24 de febrero de 2003, la compañía biotecnológica VaxGen anunció públicamente que los resultados del primer ensayo fase III ensayo sobre la eficacia de una vacuna candidato de VIH, encendiendo una tormenta inesperada de controversia que ha continuado arder desde entonces. Ahora, un nuevo análisis de los datos del ensayo—presentados públicamente por la primera vez el 17 de septiembre en una reunión de investigaciones quienes trabajan para una vacuna de sida (de los Institutos Nacionales de la Salud)—puede extinguir el debate adicional. Richard Jefferys nos ha preparado este informe.

— sigue en la página 8, col. 3 —

## Scrambling the Code

### **What A Difference A Nucleotide Makes—Plus IL-15's Role is STI Outcomes**

Vif inhibitors, anyone?

It has been known for some time that an HIV protein called Vif suppresses a human cellular protein that can block viral replication. Last year, this human protein was identified as CEM15, also known as APOBEC3G. It turns out that APOBEC3G targets the mechanism used by HIV to copy its genetic material. A slew of new papers have now homed in on the mechanism underlying the antiviral activity of APOBEC3G. Richard Jefferys files this report under the provocative (if somewhat alarming) title, "Lethal Editor: How A Cellular Protein Scrambles [HIV] Viral DNA." And, it might be added, thwarts HIV replication in the process!

In order to successfully infect its target, HIV must copy its RNA genetic blueprint into DNA, which can then integrate into the DNA of the cell. HIV converts its RNA into DNA in a three step process: first, an enzyme called reverse transcriptase creates a mirror image of the RNA blueprint in the form of DNA. But much like a real mirror image, this DNA copy is back-to-front (it is known as a "minus strand" DNA copy) and must be copied one more time into "plus

— continued on next page—

— continued from first page —

strand” DNA which can then integrate into the cell’s DNA.

APOBEC3G wrecks the conversion of minus strand HIV DNA into plus strand DNA by scrambling the genetic ingredients—known as nucleotides—that make up the minus strand DNA.

Specifically, APOBEC3G converts a nucleotide called cytosine into a different nucleotide, uracil. These nucleotides are strung together in a particular sequence in the minus strand DNA, and act as a code that is read and translated in order to make the plus strand copy of the DNA. The conversion of cytosines into uracils by APOBEC3G scrambles the code of HIV’s minus strand DNA, potentially disrupting the viral life cycle in several different ways.

Firstly, because uracils are not normally found in DNA, specialized cellular DNA-repair enzymes are likely to remove these nucleotides, eventually leading to breakages in HIV’s minus strand DNA that cause it to be destroyed. Secondly, the initiation of the process that copies the minus strand DNA into plus strand DNA can be inhibited by the presence of the uracil nucleotides. Finally, even if a plus stand copy of HIV DNA is made, the translation process goes awry because a uracil in minus strand DNA is translated into a nucleotide called adenosine in plus strand DNA, whereas a cytosine is translated into a different nucleotide, guanine. Therefore, in the presence of active APOBEC3G, any plus strand HIV DNA that gets made contains an abundance of adenosines instead of guanines.

The genetic blueprint for making new virus thus contains *the equivalent of many typographical errors,*

making it much less likely that functional infectious viruses will be produced. The research teams involved in this discovery hope to find ways of enhancing the anti-HIV activity of APOBEC3G, either by increasing its expression within

individuals participating in an uncontrolled pilot STI trial. Criteria for study participation were >2yrs on HAART with a CD4 count over 500 and viral load less than 50 copies for the past year.

After treatment interruption, 18 participants experienced a rapid rebound in HIV viral load whereas 7 showed a delayed or absent rebound (four of these individuals remain off therapy after more than a year of follow-up). These two groups were classified as “non-responders” and “respon-

ders” for the purposes of further analyses. Factors that did not seem to influence the divergent outcomes included age, sex, pre-HAART viral load and CD4 and CD8 T cell counts at the time of treatment interruption.

The researchers decided to look at plasma levels of various cytokines (IL-2, IL-7, IL-15, alpha interferon and TNF alpha) to see if they could identify any relationship with post-STI control of viral load. This analysis revealed a significant difference in the levels of plasma IL-15—at baseline and at all times measured—between the responder and non-responder groups. Both prior to and during the STI, levels of IL-15 were around four-fold higher in the participants with a blunted or absent rebound in viral load. In contrast, TNF alpha levels were significantly elevated in non-responders during the STI, but remained unchanged in responders. Levels of the other cytokines studied did not show any significant variation during the study, and did not appear to affect the post-STI outcome.

The researchers suggest that IL-15 may play an important role in supporting the function of HIV-specific CD8 T cells, thus contributing to control of viral load in the absence

## Plasma levels of IL-15 may play a role in host control of viral load—and determine the success or failure of structured treatment interruptions.

cells or by blocking the ability of HIV’s Vif protein to suppress APOBEC3G activity.

### **IL-15 Levels and Structured Treatment Interruptions**

Cytokines are a family of proteins that are vital to the proper function of the immune system. The best known cytokine is interleukin-2 (IL-2), which has been studied as a potential HIV/AIDS therapy for nearly twenty years. Recently, interest has grown in a related cytokine called IL-15.

Based on studies in animals, IL-15 appears to play a key role in activation and maintenance of CD8 T cell responses and also in the development and maintenance of natural killer cells. A variety of other immune cells may also rely on IL-15 for their proper function.

Early studies have shown that levels of IL-15 appear to be diminished in individuals with HIV infection compared to uninfected controls.

A study published in the *Journal of Infectious Diseases* now suggests that levels of IL-15 may predict a favorable response to structured treatment interruptions (STIs). A group of Italian researchers led by Massimo Amicosante evaluated 25

of HAART. (Alternatively, elevated levels of IL-15 may be merely a marker for a more intact and functional HIV-specific immune response. Future trials involving the therapeutic administration of IL-15 should help distinguish between these possibilities.) Strategies involving HIV-specific immunization combined with IL-15 are also under investigation in animal models (by David Weiner at the University of Pennsylvania in collaboration with Wyeth Ayerst), and human studies are being planned.

### **HIV Assembly in Macrophages: Hiding in the Endosome**

Macrophages are scavenger cells of the immune system, possessing the ability to engulf and destroy pathogens in a process called phagocytosis. They also play an important role in triggering secondary or “memory” T cell responses to previously encountered pathogens by processing and presenting parts of the pathogen (antigens) to memory T cells, a function known as antigen presentation. HIV can infect some macrophages due to the expression of CD4 and CCR5 molecules on their surface (the virus uses these two molecules as docking points on the cell).

The mechanisms by which newly-produced HIV exits infected cells, including infected macrophages, are incompletely understood. In a new study published in the *Journal of Cell Biology*, a group of researchers at University College in London provide evidence that HIV particles assemble in compartments called late endosomes in infected macrophages (endosomes are small pockets within cells that selectively take in materials for transport into or out of the cell). This finding contrasts to the situation seen in infected CD4 T cells, where newly-produced

virus appears to assemble at the cell membrane. The researchers speculate that the release of virus from the endosomal compartment in macrophages may be facilitated during the presentation of antigen to T cells: “Thus, macrophage transmission of HIV may be mechanistically similar to the proposed sequestra-

## **The latest Merck-Aventis combo vaccine looks surprisingly potent.**

tion and release of virus from dendritic cells. These cells can sequester virus, possibly in an endosome compartment, without themselves becoming infected, and subsequently release virus during their interactions with T cells.” In other words, HIV may have the ability to use both major types of antigen-presenting cell (dendritic cells and macrophages) as Trojan horses in order to bring the virus into contact with its preferred target, the CD4 T cell.

### **A Boost for Merck’s Adenovirus Vaccine**

In a talk at this year’s Keystone conference, Merck’s Emilio Emini revealed one of the reasons for the disappointing results with their DNA vaccine, as a sequé into his presentation of a new prime-boost regimen utilizing the Ad5 adenovirus vaccine platform in combination with Aventis-Pasteur’s ancient ALVAC vector.

The Ad5 vector is susceptible to being blocked by neutralizing antibodies, and because many individuals have been exposed to naturally occurring Ad5 (which causes severe colds), about a third of the participants in Merck’s phase I trials possessed high titers of anti-Ad5 antibodies. Emini had originally hoped that the initial use of the DNA vaccine to prime the

immune response—before boosting with the Ad5 vector—might overcome any inhibitory effects of such pre-existing antibody responses. The results obtained with this approach, however, have proven disappointing. Emini presented a slide that broke down the data from a phase I DNA prime/Ad5 boost trial based on the pre-enrollment titer of anti-Ad5 antibody.

These results showed that only a minority of individuals with antibody titers over 200 developed a detectable T cell response to the HIV Gag

protein, and there appeared to be no difference between those primed with the DNA vaccine compared to those primed with the Ad5 vector. In addition to studying the potential of ALVAC to boost immune responses induced by the Ad5 vaccine, Emini also reported that Merck is developing adenovirus vectors based on rarer serotypes that most people have never been exposed to.

In a poster session at Keystone, Merck presented the first look at immune responses induced in macaques by a prime-boost regimen utilizing the Ad5 adenovirus vaccine platform combined with Aventis-Pasteur’s ALVAC vector.

The Ad5 vector was administered as a prime at weeks 0, 4 and 26, followed by a booster shot with ALVAC at week 56. Both vectors carried the HIV *gag* gene only. The combination proved surprisingly potent, inducing Gag-specific T cells in the range of 400-700 spot-forming cells or SFC (as measured by an *ELISpot* assay that captures T cells based on their ability to produce the cytokine interferon-gamma in response to stimulation with the HIV Gag protein—a reading over 50 SFC is typically considered significant).

Current candidates that Merck is

— continued on next page —

— continued from previous page —

studying in macaques are Ad24, Ad34 and Ad35 (antibodies directed against Ad5 do not cross-neutralize these adenovirus serotypes). Once more data from these pre-clinical studies have been evaluated, the company will select which vectors to use in future human trials.

### **Novel Adjuvants for DNA Vaccines**

Over the past few years, the number of potential adjuvants (substances intended to boost the immune response to vaccines) being evaluated in research studies has expanded at a dizzying rate. They include cytokines (e.g., IL-2, IL-12, IL-15), chemokines (MIP-1 alpha), costimulatory molecules (CD40 ligand), heat shock proteins, oligonucleotides (called CpG motifs) and many, many others. At Keystone, a collaboration between researchers at the National Institutes of Allergy and Infectious Diseases and the National Cancer Institute headed up by George Pavlakis offered intriguing data on yet another novel adjuvant approach.

Pavlakis and colleagues have chosen to use DNA vaccine constructs that encode forms of the SIV proteins Gag and Env that are fused to substances with potential adjuvant effects. One set of constructs (the researchers created one DNA vaccine for each protein) fuses the SIV proteins to a chemokine called MCP-3, with the aim of improving the secretion of the proteins from cells that take up the DNA vaccine (MCP-3 is able to exit cells particularly easily, using a route called the secretory pathway).

The second set of constructs fuses the SIV proteins to a protein fragment (peptide) called  $\beta$ -catenin which chaperones the proteins out of the cell via a different route called the proteasomal degradation pathway. The third pair of DNA

constructs employed in the study simply encoded the SIV Gag and Env proteins without adjuvants.

The investigators tested the vaccines in a cohort of rhesus macaques. Four groups of four animals each were assigned to receive DNA constructs containing:

## **Studies to date have shown fos-amprenavir to be a mediocre protease inhibitor.**

1. Gag and Env alone
2. Gag and Env alone + Gag and Env fused to  $\beta$ -catenin
3. Gag and Env alone + Gag and Env fused to  $\beta$ -catenin + Gag and Env fused to MCP-3
4. No immunization (controls)

Immunizations were given at weeks 0, 4, 12, 24 and 48, followed by a challenge with the highly pathogenic SIVmac251 at week 54.

The somewhat surprising result—given the virulence of the challenge virus and the fact that only DNA vaccines were used—was that animals in group 3 were able to maintain significantly lower viral loads than controls over 30 weeks of follow up (the study is still ongoing). Although the viral load levels in these immunized animals were around 10,000–100,000 copies, SIVmac251 typically replicates to extremely high levels in naïve animals and the outcome of this experiment suggests that the adjuvant potential of  $\beta$ -catenin and MCP-3 should be further investigated. †

— continued from first page, col. 1 —

*unlike the hasty development and approval of its predecessor, the clinical research on fos-amprenavir (Lexiva, as it will be marketed) is similarly lacking—at least according to the authors of TAG's official tract on this the 19th antiretroviral, expected to be waved in to home by the time we hit the newsstand. For Rob Camp and Heidi Nass, the new drug begs the usual questions.*

### **How should fos-amprenavir be used?**

In the July 2003 Public Health Service Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents

in HIV-1 Infected Adults and Adolescents, amprenavir is recommended (and only when boosted with ritonavir) as only an alternative protease inhibitor-based regimen.

Two of the three open label studies done—Solo and Context—have clearly demonstrated that fos-amprenavir, like amprenavir itself, is more potent when boosted with ritonavir. We see no reason to approve another mediocre protease inhibitor without the requirement for co-administered ritonavir.

### **Is fos-amprenavir effective?**

In all studies to date, this drug has been seen as a mediocre protease inhibitor. In the language of the trial design, it has been seen as non-inferior to (*as potent as?*) nelfinavir in the Neat study, although not non-inferior (*inferior?*) to lopinavir/ritonavir in the Context study. The sponsor's development strategy utilized non-inferiority designs, with an AAUCMB statistical analysis [*bio-stat-ese for "Average Area Under the Curve Minus Baseline": see your bio-stat work manual, v 6.0*].

### **Does the AAUCMB analysis "forgive" a large dropout rate?**

All studies had significant

rates of drop-outs (approximately 30% in the better arms).

Fos-amprenavir has been analyzed in an advanced yet naïve or less advanced but experienced population, but not in a non-advanced population, nor has there been head-to-head comparison with amprenavir or an expanded access program of any type.

Co-administered with ritonavir, fos-amprenavir is more potent both clinically and virologically. (In Context, of the few who failed virologically in the fos-amprenavir/r arms, it was due to NRTI resistance—and not PI resistance.)

#### **What are the benefits of fos-amprenavir?**

Unlike amprenavir, fos-amprenavir does not have major GI tract side effects, reducing from approximately 70% to 5-9% (grades 2-4). Fos-amprenavir also gets better marks than its predecessor regarding rash, with incidence at 2-7% as compared to approximately 27% with amprenavir. Lab abnormalities do not reach 2% at 24 weeks.

The pill burden for fos-amprenavir (one pill BID) is greatly reduced from amprenavir (eight pills BID), because it is more water-soluble and is now in line with the pill count of the majority of protease inhibitors. (One mustn't forget the one extra pill—ritonavir—with each administration!)

#### **What are the risks of fos-amprenavir?**

The absence of an expanded access program for fos-amprenavir may leave the community at a disadvantage in assessing the product in real life. The lack of data comparing fos-amprenavir to amprenavir raises many questions regarding bio-equiva-

lence, not least in the panoply of drug-drug interactions.

The community is greatly concerned that as a sulfa drug, the use of fos-amprenavir needs to be monitored when administered with other sulfa drugs and is contraindicated in people with

## Depression and “mood problems” hover around 5% and are of particular concern.

sulfa allergies.

Depression and “mood problems” hover around 5% and are of particular concern. Headache and sleep disorders are also higher than with amprenavir.

#### **Who will benefit from fos-amprenavir?**

There are many ill-defined aspects of this drug, including interactions, side effects and resistance, all of which would have been helped through an expanded access program. The generous expanded access programs for amprenavir, which tried to look at questions of lipodystrophy and double PIs, were abandoned in the fos-amprenavir development program.

We urge GSK and Vertex to price fos-amprenavir cost neutral with *Kaletra* (lopinavir/r) to afford the greatest number of people the option of using the drug.

#### **What is unknown about (or missing from) the fos-amprenavir application?**

- Influence of gender on efficacy, side effects and toxicities
- Influence of race on efficacy,

side effects and toxicities

- Pediatric dosing
- Liquid formulation
- The clinical relevance of the I50V/L mutation
- Once daily vs. twice daily dosing

#### **Resistance**

The protease I50V mutation and others at positions 10, 20, 36, 73, 82, 90 were individually associated with a poor virological response to

amprenavir, in a univariate analysis. The 459 insertion mutation was significantly associated with a decreased virological response and was more frequent when the V82 mutation was present. In a multivariate analysis, the impact of the 459 insertion mutation remained significant (after adjustment for predictive factors of the virological response) in NARVAL, a French study, and on the protease mutations linked with response.

These results suggest that insertions in the p6 region of HIV-1 gag gene can affect the virological response in highly pre-treated patients receiving an unboosted amprenavir-containing regimen.

In the Neat and Solo studies, emergence of resistance was examined by ViroLogics via genotypic and phenotypic analyses of virus from all individuals with HIV RNA >1,000 copies/mL at two consecutive visits between weeks 12 and the end of study.

In the Neat study, mutations characteristic of development of fos-amprenavir resistance were detected in virus from 5/29 (17%) fos-amprenavir treated individuals analyzed and included I54L/M, V32I + I47V and M46I. Mutations

— continued on next page —

— continued from previous page —

observed with other protease inhibitors (D30N, I54V, V82, L90M) were not observed with fos-amprenavir. Nelfinavir-selected mutations (D30N, N88D/S, or L90M) were detected in 6/26 (23%) nelfinavir-treated individuals analyzed.

In the Solo study, no selection of protease inhibitor resistance by fos-amprenavir/r was observed in virus from 31 individuals analyzed. Emergence of resistance with nelfinavir was significantly greater, with D30N and/or L90M detected in 20/55 (36%) nelfinavir-treated individuals analyzed. The absence of resistance selection at 48 weeks in the group treated with fos-amprenavir in combination with ritonavir contrasts strikingly with the resistance picture when fos-amprenavir is used as a single protease (as in the Solo study). Clearly, this is another reason to recommend its use only when boosted with ritonavir.

#### Cross Resistance

A poster from the 2003 Retrovirus conference (poster 598) suggests that fos-amprenavir virologic failures are still susceptible to the gamut of protease inhibitors (i.e., no cross-resistance). Experience tells us that no matter how good the *in vitro* data, real life can't be beat. We do not know what fos-amprenavir users switch to—and how well the subsequent therapy works—if they are one of the approximately 30% of people in whom it fails.

Novel early mutations to amprenavir may not initially confer cross-resistance to other PIs, but the subsequent accumulation of additional mutations confers broad cross-resistance to the entire protease inhibitor class.

Fos-amprenavir-resistant isolates of

HIV have been selected *in vitro*. Genotypic analysis of these isolates do not show much although the drug has been around for four years! This is simply unacceptable.

#### What's unknown?

1) Amprenavir is defined as a

## Fos-amprenavir, like atazanavir approved earlier this year, will need to be boosted with ritonavir.

Class C antiretroviral for pregnancy; that is, it has unknown placental passage. A full four years after approval, GSK has not even completed long-term animal carcinogenicity studies on amprenavir—let alone fos-amprenavir. (Results of animal teratogen studies were negative, but deficient ossification and thymic elongation were observed in rats and rabbits). We firmly believe that fos-amprenavir should be studied and categorized for use in pregnant women.

2) Three ACTG studies were in place at the time of amprenavir's accelerated approval. One of those had to close because of important interaction issues, while another could not recruit sufficient numbers of study volunteers. Results of the third one have never been fully published. The community hopes that transparency and better definition will be the hallmarks of all subsequent Phase IV studies—both those already begun as well as those requested in our full report.

3) The pediatric formulations need to be devised and studied in newborns and infants.

4) Fos-amprenavir/r vs. atazanavir/r (QD) in different populations to help better define the use of fos-amprenavir/r in the real world.

5) Another study in advanced patients—fos-amprenavir/r vs. tipranavir/r vs. lopinavir/r (all BID)—would be very useful.

6) A pharmacokinetic (PK) assessment in people with different stages of hepatic impairment should be done.

7) What is the significance of the I50L and hypersusceptibility?

8) ACTG studies 5015 (accelerated disease and aging) and 5073 (a DOT study) are fully enrolled and should be reporting results soon.

We cannot say if fos-amprenavir is effective in specific populations because the stratified data have not been made available. Fos-amprenavir has not been looked at head-to-head with amprenavir, nor has there been an expanded access program. FDA oversight of Phase IV, as previously implied, is a toothless tiger. Companies agree to do trials with FDA, and are reminded *ad infinitum* that they need to be done; if they are not, FDA can pull a drug from the market. This has never happened in the history of the HIV pandemic. Fos-amprenavir is the 19th anti-HIV drug to be approved. Is it time to start pulling approved HIV drugs off market when Phase IV commitments have not been honored? †

## Medi-Gap

### **Malabarismo Congresional Sobre El Alcance De Coberatura Medicare Deja A Muchos En La Estacada**

Sobrevivir el 'hoyo de la rosquilla'

*Con un suma de 130 organizaciones locales, regionales y nacionales de SIDA que firman en, la TAG incluyó, una carta salió a las participantes de la conferencia sobre cuidado Médico de la Cámara de los Representantes y el Senado durante los últimos días de septiembre.*

Mientras beneficiarios que viven con el VIH/SIDA comprenden una porción muy pequeña de la población general de cuidado Médico, el cuidado Médico es una fuente mayor de asistencia médica para personas que viven con el VIH/SIDA.

- o Aproximadamente 19 por ciento de todas personas que viven con el VIH/SIDA que reciben asistencia médica regular califican para y reciben el alcance bajo cuidado Médico.
- o En 2002, el cuidado Médico gastó un estímulo \$2.1 mil millones asistencia médica que proporciona atiende a personas que viven con el VIH/SIDA, haciendo cuidado Médico el segundo fondo provisto más grande para el cuidado de VIH/SIDA después de Seguro médico.

Dado el papel central de productos farmacéuticos en el estándar actual del tratamiento para el VIH y las enormes

reducciones que se han observado en la morbilidad de VIH/SIDA y mortalidad, la ausencia de un beneficio de la droga de la prescripción en el cuidado Médico es una omisión deslumbrante que previene cuidado Médico de proporcionar un nivel mínimamente aceptable constante del alcance de asistencia médica para esta población. Aún más, la ausencia del alcance de la droga para beneficiarios de cuidado Médico crea los esfuerzos en otros programas del público, incluso Seguro médico y el acto CARE de Ryan White.

Actualmente, muchas personas que viven con el VIH/SIDA son incapaces de obtener las medicinas del VIH porque financiación limitada para el Acto CARE han dirigido por lo menos nueve estados a establecer listas de espera. Tristemente, en el mes pasado, los informes de noticias han documentado las muertes de dos personas en West Virginia que murió en listas de espera para recibir las medicinas del VIH por el programa de ayuda para medicamentos SIDA del Acto CARE.

Si cuidado Médico debía cubrir los beneficios de la droga de la prescripción para beneficiarios de cuidado Médico, esto podría proporcionar el alivio esencial y oportuno para permitir los dólares discretos limitados del acto CARE para proporcionar el VIH los servicios de la salud a personas sin cuidado Médico u otras fuentes del alcance de la salud.

Uno de los asuntos contenciosos en la conferencia de cuidado Médico tiene supuestamente que hacer con reconciliar las diferencias relacionadas al manejo del alcance de la droga para beneficiarios de cuidado Médico que reciben también Seguro médico (elegibles doble).

Un porcentaje muy significativo de personas con el VIH/SIDA en el cuidado Médico se creen ser doblemente elegible para el Seguro médico. Creemos que un resultado esencial de la conferencia es la legislación que refuerza las garantías que elegibles doble y otros individuos de ingresos bajos tendrán acceso al cumplimiento repleto de las drogas de la prescripción que ellos necesitan. Tenemos concierne con los enfoques tomados a cubrir el elegibles doble por la Casa y el Senado.

La Casa proporcionaría elegibles doble con el mismo beneficio de la droga de cuidado Médico como otros beneficiarios de cuidado Médico—un principio nosotros sostenemos y una elección de la política que podría proporcionar el alivio necesario y potencialmente oportuno a estados que lucha por financiar sus costos de Seguro médico para beneficiarios de cuidado Médico.

La fase larga en el período antes cuidado Médico asume responsabilidad repleta para proporcionar la droga el alcance al elegibles doble (en 2019), sin embargo, falla de proporcionar el alivio a corto plazo significativo a estados. Aún más, el alcance del beneficio fundamental de la droga de la Casa es insuficiente para beneficiarios de ingresos bajos de cuidado Médico que tienen los costos extensos de la droga.

La falta completa del alcance de la droga para todos beneficiarios durante el “hoyo de la rosquilla” (los gastos anuales de la droga entre \$2,000-4,900) es especialmente problemático, puesto que virtualmente cada persona que vive con el VIH/SIDA en la terapia de anti-retroviral tendrán los costos

— sigue en la próxima página —

— viene de la página anterior —

anuales de la droga dos a cuatro veces esta cantidad. Los individuos de ingresos bajos no tendrían los recursos para pagar por drogas durante el hoyo de la rosquilla—aún cuando esto es la necesidad de la vida o la muerte.

El enfoque del Senado, por otro lado, está igualmente defectuoso. El Senado consagraría una política discriminatoria proporcionando elegibles doble—entre grupos de beneficiario de cuidado Médico más vulnerable debido a sus necesidades extensas de la salud y de ingresos bajos—sin el beneficio de la droga de cuidado Médico. Mientras el Senado proporcionaría 100% de financiamiento federal para la prima de la Parte B para el elegibles doble, esto no es el alivio fiscal significativo para programas de Seguro médico de estado dados el tamaño de sus costos de la droga de la prescripción.

Los programas del Seguro médico del estado se enfatizan en la medida grande porque ellos componen para espacios en el alcance de cuidado Médico, y el Senado legislaría esta injusticia. Desde que el alcance de la droga de Seguro médico es opcional, y los estados han estado luchando por controlar aumentando rápidamente los costos de la droga de la prescripción en el Seguro médico y ya ha cortado profundamente en otras partes de sus programas, algunos indican puede sentirse forzó a restringir el alcance de la droga o el alcance de gota (tal como eliminando el alcance de la droga para el “medicamento necesitado”).

Tememos que el manejo del alcance de la droga para el elegibles doble de la Casa y el

Senado puedan salir elegibles doble sin la prescripción endroga ellos necesitan. Bajo las cuentas propuso como,

- o Los elegibles doble se deja para depender de Seguro médico, e indicar la pre-

## En el verano pasado, han muerto dos personas en West Virginia mientras esperaban medicamentos por el programa de ayuda ADAP.

sión fiscal puede dirigir los estados a dejar caer o eliminar los niveles actuales del alcance de la droga; o

- o Los elegibles doble recibe un beneficio de la droga de cuidado Médico que no proporciona el alcance adecuado, excluyendo el alcance de la droga durante el hoyo de la rosquilla ni cargando coaseguro que es incosteable.

Los asuntos que usted dirigen son con frecuencia contenciosos y divisivos. Esto está en la medida grande un resultado de su importancia a millón de Americanos que depende de cuidado Médico. Cuando usted trabaja para agarrar esta oportunidad histórica para extender la droga el alcance, nosotros pedimos respetuosamente que usted asegure que todas las elecciones que usted haga llevan a un beneficio de la droga que no sólo es tan generoso como existir los recursos permite, pero eso toma en consideración también el subconjunto importante de la población de cuidado Médico con necesidades extensas y de costo alto de droga. †

— viene de la primera página —

Antes del anuncio de los resultados, había el optimismo pequeño entre científicos y activistas que la vacuna construye—dobló AIDSVAX y comprender dos versiones del VIH la proteína jamás mutando de sobre gp120—protegería contra la infección, y el resultado general no era por lo tanto una sorpresa: de los 5,009 participantes del estudio que recibieron más de tres disparos de vacuna o placebo, 5.7% de éstos en el grupo de vacuna llegó a ser infectados

con el VIH en el grupo de placebo.

Pero el comunicado de prensa de VaxGen contuvo un reclamo imprevisto: la vacuna, según la compañía, la eficacia protectora, estadísticamente significativa y mostró entre Negros (los Afroamericanos del término no se utilizaron porque participantes fueron alistados en Puerto Rico y los Países Bajos así como los EE.UU.) y un subgrupo arbitrariamente combinado de “Negros, los asiáticos y los Otros.”

Muchos activistas, enterado de los números pequeños de participantes no Blancos que VaxGen había alistado en el ensayo, sospechó inmediatamente que los reclamos eran estadísticamente inestables. Pero algunos periodistas convencionales tragaron en total la interpretación de VaxGen, ayudaron y ayudaron por un comunicado de prensa de la compañía ese triunfando un “la posibilidad de menos de 2%” que el resultado había ocurrido por casualidad. Steve Sternberg en EE.UU. Hoy subrayo su cuento “Vacuna para Sida Aparece Trabajar.” En la respuesta, varias organizaciones del apoyo—incluso TAG, la Coalición del Apoyo de Vacuna de SIDA, el Proyecto Informa y GMHC—las



declaraciones rápidamente publicadas que resumen su concierto que los datos eran sobreactuados desenfrenadamente, potencialmente como un deliberado salvando de cara y las acciones la estrategia salvando del precio (apareciendo en las *Noticias Financieras* de CNN hacer contactos la mañana del anuncio, el director general de VaxGen Lance Gordon describió el “resultado maravilloso”). La lluvia radiactiva inmediata era desagradable: algunos miembros del Americano africano y comunidades asiáticas se preguntaron si las organizaciones sobre SIDA principales despedían simplemente los resultados fuera de una falta de concierto para las comunidades en cuál VaxGen reclamaba alguna eficacia.

Pero cuando el humo empezó a vaciar, las profundidades de la depravación pública relaciones de VaxGen llegó a ser aparente. Un principio estadístico básico de conducir el múltiple análisis de datos de ensayo es que la perspectiva de encontrar un resultado significativo aumenta por casualidad cada vez los datos se cortan una manera diferente. el análisis estadístico de VaxGen sobre la eficacia entre subgrupos demográficos debe por lo tanto ha sido ajustado para tener en cuenta las múltiples comparaciones que ellos hacían, pero—la sorpresa, la sorpresa—ellos no eran.

Este error básico era primero marcado por Larry Peiperl de la Universidad de California en el sitio web de *HIVinsite*, que escribió acerca de su concierto en un artículo advertido pequeño liberó el mismo día como el anuncio de VaxGen: “el valor P sugiere menos que una 2% de probabilidad que el tiene como resultado participantes negros eran debido acaecer

antes que la eficacia de vacuna.

Pero si uno busca muchas correlaciones posibles—dice en hispanos, en personas sobre 30, en hombres, en mujeres, en personas en centros urbanos, et cetera—llega a ser cada vez más probable que uno encontrará un

## Cuando el humo empezó a vaciar, la profundidad de la depravación de VaxGen llegó a ser aparente.

resultado positivo debido para acaecer, como cada tentativa separada en encontrar que una correlación llega a ser otra oportunidad para la oportunidad de jugar un papel... no es claro de la rueda de prensa cómo el análisis se hizo, y cómo los ajustes estadísticos para múltiples subgrupos posible analices fueron realizados.”

El punto de Peiperl se resonó rápidamente en un correo electrónico extensamente circulado de un investigador sumamente respetado en la fuente de datos del VIH de Los Alamos. Por el jueves de esa semana, El *New York Times* había recogido en el cuento: “Los números de la vacuna de SIDA se equivocan, el estadístico dice—La eficacia para minorías se puede ser exagerada” corrió el titular, encima de un artículo en cuál el estadístico independiente su mismo Steve Self explicó el problema. ¿La respuesta del Presidente de VaxGen y AIDSVAX flautista de ratos Don Francis? Es “un asunto tangencial.”

Jon Cohen de la revista *Science* finalmente luchó una confesión del senior Vicepresidente de VaxGen Marc Gurwith mas tarde ese día: “Las valúas P que estaba en el comunicado de prensa no

fueron ajustadas,” Gurwith admitido, en un artículo en el sitio web de *ScienceNow* permitiendo “Las Estadísticas Sospechosas de VaxGen.” En la ausencia de correcciones apropiadas, era ahora poco claro si el tiene como resultado cualquiera del los analices subgrupos eran estadísticamente significativos, como VaxGen reclamó originalmente. Irónicamente, al mismo tiempo que el cuento de Cohen estaba distribuido, el director general de VaxGen Lance Gordon se paraba en el podio de una conferen-

cia de inversionistas en Nueva York explicando a las multitudes que los resultados se habían ajustados para múltiples comparaciones que utilizan un instrumento estadístico uniforme llamó una corrección de Bonferroni (luego él tuvo que admitir su error).

A pesar del rápido desplome de la casa de tarjetas estadística, cofundador Phil Berman presentó un update de los resultados en una reunión del 31 de marzo en la cumbre Keystone sobre investigaciones de vacunas, y continuó reclamar que los datos de eficacia por subgrupo eran los verdaderos (aunque sus diapositivas ahora notaban que los valores P eran “unadjusted”).

Divulgó el, sin embargo, que la vacuna AIDSVAX no había mostrada ningún efecto sobre puntos finales secundarios como los de carga viral o cuentos CD4—pillándole la mentira de rompecabezas contenida en diapositivas del anuncio original en febrero (lo que había insinuado de control inmunológico “atípica” de carga viral en algunos sujetos vacunados). Al tiempo de este reportaje, estos permanecen disponibles en

— sigue en la próxima página —

— viene de la página anterior —  
línea.

En este momento, cayó a los Institutos Nacionales de la Salud para dar un paso en y la tentativa para resolverse el asunto. El 24 de abril, un entrepaño de investigadores y representantes independientes de algunas organizaciones de la comunidad (incluso la Coalición del Apoyo de Vacuna de SIDA y el Instituto de la Política Africanamericana sobre SIDA) fueron reunidos para oír todavía más detalles en los datos de VaxGen.

Los asistentes en la reunión fueron sorprendidos de ser dicho inicialmente que ellos habían sido reunidos para decidir si el NIH debe financiar una fase adicional III ensayo de la eficacia en minorías, y en ellos articularon rápidamente su desgana para hacer cualquiera tal decisión. Por

**Disponible al nuestro sitio Internet**  
[www.treatmentactiongroup.org](http://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 Mark Harrington

*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.

otro lado, pocas personas en la reunión parecida inclinaron a escribir enteramente los datos lejos, cualquiera. En vez de eso, se decidió solicitar un análisis más detallado de los datos de VaxGen de un comité compuso de representantes de NIH (Dean Follman, Jorge Flores), el Centro

## La versión de VaxGen acerca del resultado del ensayo ha sido sometida a una revista científica para publicación.

Estadístico SCHARP de la Universidad de Washington (Peter Gilberto, el Steve Self), CDC (Martha Ackers, Dale Hu) y VaxGen (Marc Gurwith, Vladimir Popovic).

Originalmente previsto para el primero de julio, el nuevo informe finalmente hizo su presentación pública en el Taller sobre Investigación de Vacunas para SIDA que se reunió el 17 de septiembre, el primer día de la reciente Conferencia 2003 sobre Vacunas para sida en Nueva York. Dean Follman del NIH presentó una vista general de los resultados, empezando con los analices múltiples requeridos para evaluar los resultados con AIDSVAX para subgrupos demográficos diferentes. En vez de resumir si los datos de subgrupo se quedaron estadísticamente significativo (por varios métodos estadísticos de la corrección), Follman presentó la perspectiva del comité acerca de la probabilidad a obtener los resultados significativos por casualidad. Cuando 12 subgrupos se compararon, un resultado ( $p < 0.01$  significativo) podría ser obtenido por casualidad acerca de 8% del tiempo. Si el número de subgrupos analizó fue aumentado a 15, la oportunidad de obtener un resultado de la chiri-

pa con un valor  $P < 0.05$  aumentó también, ocurriendo acerca de 22% del tiempo.

El comité buscó también las razones—de otra manera que la casualidad—eso quizás explique los resultados del ensayo. Había alguna evidencia que personas en el riesgo más alto para la infección del VIH quizás tengan menos probable de llegar a ser infectó si ellos recibieron vacunación. Sin embargo, la conducta del riesgo entre participantes era equivalente en los subgrupos

Blancos y Negros.

También, porque el resultado general del ensayo mostró no protección, el hecho eses individuos más altos del riesgo que recibieron AIDSVAX mostraron un riesgo levemente reducido de medios de infección de VIH que individuos más bajos de riesgo que se vacunaron tuvo un riesgo aumentado de la infección comparó con esos bajar el riesgo participantes que recibieron placebo.

Este guión improbable deberá explicar duramente, a menos que refleje también el juego de la casualidad. Otra línea de la evidencia sugirió que ese anticuerpo nivela (medido en el pico de la respuesta, a poco de que vacunación) tendió a ser más alto entre participantes masculinos Negros comparó con a sus contrapartes Blancas, y entre mujeres comparó con a hombres. Además, los participantes con una respuesta más alta de anticuerpo a AIDSVAX aparecieron estar en un riesgo más bajo para adquirir la infección del VIH durante el estudio. Sin embargo, una vez más, el hecho que el resultado general de estudio era un medios del lavado que individuos con respuestas bajas de

— sigue en la última página —

El Honorable George W. Bush, Presidente  
La Casa Blanca

Dear Mr. President:

Cuando líderes de organizaciones nacionales, regionales y locales cometieron a terminar el humano que sufre causado por SIDA, nosotros somos apreciativos del foco usted y su administración han colocado en la pandemia global de SIDA. Reconocemos también y aplaudimos el trabajo del secretario Thompson y los de la Salud y Servicios Humanos (HHS) puesto a aprobar la nueva prueba rápida de VIH. Su reconocimiento de la importancia del lucha contra VIH/SIDA deberán ser encomendadas.

Somos molestados profundamente, sin embargo, por desarrollos recientes y política federal cambia en la prevención del VIH. Las acciones más recientes por los Centros para el Control de la Enfermedad y la Prevención (CDC) con respecto al fondo federal de programas localmente aprobados de prevención de VIH en el proyecto PARA SIDA en San Francisco son sólo el último en una serie de los acontecimientos que aparecen de priorizar la ideología política sobre la ciencia sano y prácticas sanitarias. El efecto cumulativo de estos cambios de la política amenaza a aumentar, no reducir las tasas de la transmisión del VIH, y arriesga la vida de millares de hombres y mujeres a través del país que están en el riesgo de la infección por VIH.

Nosotros simplemente no podemos proporcionar para el VIH/SIDA para continuar ser enlodado en el debate político. Desgraciadamente, estas acciones recientes parecen no ser aislado apenas acontecimientos pero indicativo de un crecer y la tendencia muy molestando. Cada vez más, las agencias federales hacen la intención políticamente motivada de decisiones a dismantelar o desacreditar los programas y la financiación las iniciativas dirigidas en esas comunidades la mayoría del en el riesgo de la infección: personas del color y hombres alegres y bisexuales. Esta tendencia no es aceptable y los trabajo contra apenas la salud y la seguridad de en grupos de riesgo, pero la salud y la seguridad de todos ciudadanos. Necesitamos su liderazgo en este asunto. Hemos resumido nuestro mayor concierne abajo:

Mientras somos sostenedores en general de las metas indicadas de la iniciativa, nosotros somos concernidos muy que giros liberados de estas pautas nuevas significan un cambio peligroso en la política de la salud que impresionará negativamente los esfuerzos de prevenir las infecciones nuevas y educar a individuos acerca de su riesgo para la infección del VIH. La iniciativa enfoca casi enteramente en probar de VIH y programas de prevención para personas positivas de VIH. Haciendo así, cambia los recursos ya inadecuados lejos de otras estrategias efectivas (específicamente educación de salud y reducción de riesgo) que es crítico a mantener en individuos no infectados de riesgo. La educación basada de la comunidad de la salud y estrategias de reducción de riesgo han sido criticadas de un número pequeño de funcionarios elegidos y sus miembros de personal, a pesar de datos científicos agobiantes acerca de la eficacia y la necesidad de estos esfuerzos. Las tendencias crecientes en infecciones nuevas de VIH no son por sí los signos de un esfuerzo fallado tanto como evidencia que los recursos para parar la extensión del VIH ha sido demasiado exiguo.

Nos conciernen también que las recomendaciones por la política sobre la prueba VIH prenatal que tendrá como resultado mujeres encintas probado por VIH sin su conocimiento ni consentimiento explícito. Datos demuestra que indica con llamado "opt out" prenatal VIH prueba políticas tiene altos porcentajes de encintas mujeres que no sabe ellos ha sido VIH-probado. que de no los el las los. La moralidad médica requiere que pacientes entienden sus exámenes y el tratamiento, especialmente con respecto a una enfermedad como medicamento y socialmente grave como VIH/SIDA. Proporcionar a mujeres encintas con información acerca del VIH y una oportunidad de escoger una prueba del VIH no es un carga oneroso sobre proveedores médicos.

Sr. Presidente, su Administración tiene la responsabilidad de sostener los modelos de la prevención del VIH y programas sano sanitarias y basado de ciencia que permite a todos Americanos para beneficiar de la investigación y la política sanitaria sin el respecto a la política divisiva de unos pocos políticos. Nosotros lo visitamos a parar las políticas regresivas de la censura y la intimidación—ambos regulativo e informal—eso puso a Americano vive en el riesgo. Pedimos una respuesta oportuna de su oficina con respecto a éstos conciernes.

William E. Arnold  
Title II AIDS National Network  
Washington, DC

Mark Harrington  
Treatment Action Group  
New York, NY

A. Cornelius Baker  
Whitman-Walker Clinic  
Washington, DC

— viene de página 10—

anticuerpo a la vacuna encararon un riesgo más alto de la infección que esos placebo recipiente.

Este resultado es también inexplicable, a menos que—como Follman concluya—la respuesta de anticuerpo a la inmunización actúa como simplemente un sustituto para una respuesta, y para los individuos inmune más robusta con una respuesta inmune más robusta eran menos probables de adquirir la infección del VIH. Esto es discutiblemente un hallazgo positivo, en que sugiere que la calidad de una respuesta inmune al VIH puede afectar su susceptibilidad a la infección.

Después de revisar los datos, Follman informó que la conclusión del comité era que los resultados de subgrupo eran “probablemente falso.” En otras palabras, en la ausencia de alguna explicación biológica plausible, las valúas P no ajustadas que surgieron protección estadísticamente significativa entre ciertos subgrupos eran probablemente un producto de casualidad. Si VaxGen está listo para conceder el punto es poco claro—en la conferencia de ICAAC en Chicago apenas antes de la reunión de vacuna de Nueva York, la compañía presentó un estudio que indicó que “el análisis de los datos por la raza y por género sugiere la posibilidad de la protección contra la infección de VIH en

mujeres y Negros.” La versión de VaxGen acerca del resultados del ensayo ha sido sometida aparentemente a una revista científica para publicación.

Mientras tanto, el NIH convoca una serie de reuniones para decidir cómo hacer público las conclusiones compensatorias del comité de Follman. Complicar los asuntos más todavía, los resultados de un segundo ensayo de la eficacia de AIDSVAX—éste condujo entre usuarios intravenosos de droga en Tailandia—son debido ser anunciado en el cuarto trimestre de 2003. En un gesto que socava bien su postura pública de confianza, VaxGen niega pagar por el análisis requerido a terminar el ensayo tailandés. En vez de eso, los resultados serán analizados por un entropaño independiente dirigido por un miembro de personal todavía innominado de CDC, y la financiación será proporcionada en parte por el NIH (al aire de alrededor de \$600,000 o más) y en parte por una entidad no lucrativa privada la cual la mayoría de gente asume ser la Fundación Gates (que se requerirá a contribuir alrededor de \$1 millón).

A fines del año, como más datos de ambos ensayos de la eficacia (incluso los nuevos analices presentados por Dean Follman) llegaran a ser publicados y disponibles, un retrato más

claro del desastre AIDSVAX debe surgir. Una lección clave para ensayos futuros sobre la eficacia de vacunas se escribe grande ya: la participación de ambos hombres como mujeres de fondos étnicos diversos es esencial—no apenas de una perspectiva de la equidad, sino para asegurar que comparaciones de los efectos de la vacuna por género y por raza se puedan hacer con confianza absoluta.†

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.)