

Crux As Crock

One Shot Immune Based Therapy Would Be Patient Dream— And Pharma's Dread

When markets fail

In an attempt to balance last month's immune-based pipeline update which might have been a bit heavy on cytokine therapies and other immunologic esoterica, this month we feature a more conversational approach to what some see as the holy grail of IBT research: a therapeutic vaccine, most likely administered on a (very) infrequent basis, that would render life-long antiretroviral therapy a thing of the past.

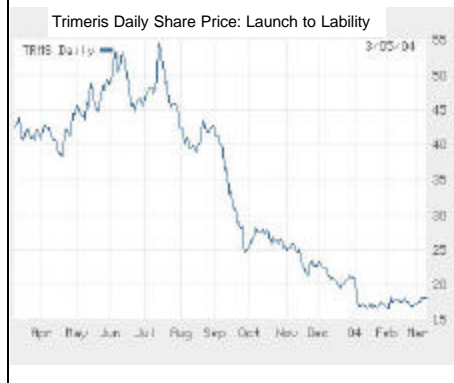
TAGline: I couldn't help but notice that while you included quite a few therapeutic vaccine candidates in your IBT table, they weren't mentioned within the text of your report. Personally, I've been regaling friends for the past six years or so with stories of how a therapeutic vaccine would arrive on the scene and save us from these nasty antiretrovirals. You're making me look bad!

RJ: I sort of scrunched the therapeutic vaccines all together just because the basic principle behind them is the same—and I was a bit worried about space.

TAGline: And also because you've lost faith in the biological rationale?

— continued on page 4, col. 2 —

The Year of Fuzeon



Conjetura al Azar

Frente Todas Probabilidades, Las Terapias de Base Inmune Contra el VIH Se Adelantan

* * *

'Las dudas industriales'

* *

A pesar de más de dos décadas de investigaciones, todavía no hay una terapia de base inmune (TBI) para la infección del VIH. Y mientras antiretrovirales continúan correr por la "pipeline" de desarrollo, relativamente pocas intervenciones inmunológicas potenciales gotean su manera hacia ensayos de eficacia. Este desequilibrio es en parte debido a una comprensión incompleta de los efectos del VIH en el sistema inmune humano al respectivo de nuestro conocimiento detallado del ciclo vital viral. Ausente esta información, los objetivos para TBIs se basan típicamente en teorías con respecto a la patogénesis y así están susceptibles al fracaso si cierta teoría resulta ser inexacto. (Por el

— sigue en la página 11 —

Fuzeon Fizzles

Bungled T-20 Launch Claims Its First Casualties, As Losses Spread

Curse of the 'early terminator'

This month marks the one-year anniversary of the FDA licensure for T-20 (Fuzeon). The much anticipated and storied therapeutic received universal acclaim, as did its sponsor, for innovation and perseverance. Following a tortuous and sometimes controversial clinical development, the first in a new class of antiretrovirals generically lumped together as entry inhibitors fêted its official launch at the IAS conference in a sultry Paris last July. And despite prolonged clamoring of shortages and lavish predictions of early blockbuster status, uptake proceeds at a moribund pace—and Trimeris finds itself not awash in cash but flummoxed by a vanishing "footprint" and soaring marketing expenses. One year on, rather than their barn storming potion flying off the shelves like the better built mousetrap it was billed to be, they find themselves sitting on warehouses full of the stuff, fretting about how much they're now going to have to spend to turn the tide. Mike Barr prepared this special report for TAGline.

It may seem ages ago that activist outrage at the production limitations (and usurious price) of the much anticipated T-20 erupted. Resourceful physicians called in

— continued on next page —

— continued from first page —

their chits with those in positions of power in order to ensure supply as Fuzeon distributor ChroniMed first rolled into town. In anticipation of Medicaid snafus and red tape, ADAP coordinators urged physicians to place orders for the drug well in advance of actual prescribing decisions. Such was the fury of Fuzeon. A text book case of triumphant “expectations management” on the part of the Trimeris/Roche marketing team.

At the July International AIDS Society (IAS) conference in a sultry Paris (where later it was discovered that over 10,000 “plus âgés” died of the record heat while ER staff were sprawled out on Mediterranean beaches or cooling themselves in quaint alpine villages), 2003 was trumpeted as “the year of Fuzeon.” According to even the most conservative prognostications, Fuzeon was set to become the true billion dollar drug—a milestone which had eluded the eponymous molecule of Vertex/Glaxo years earlier (*see Barry Werth, 1994*).

Great furor ensued when, shortly after its U.S. FDA approval, Trimeris/Roche announced there would be sufficient quantity of drug for only 8,000-10,000 of the neediest cases—down from an earlier announcement of 12,000-15,000. Four months later the company had curiously reversed itself again, saying it would have drug enough for 18,000 patients worldwide—and expected to be able to expand that to 32,000 in 2004—and 40,000 in 2005.

Looking back, this all may seem a little absurd. For as of year end 2003, the company had provided Fuzeon to all of 4,350 patients—and actually sold it to fewer than 4,000. (Some 1,300 Fuzeon “kits,” approximately 430 patients, were

distributed via the Trimeris Patient Assistance Program or “PAP” and thus need to be subtracted from the raw sales figures.) And with a 25% “early terminator” rate (patients who unexpectedly discontinue Fuzeon within the first 1-

While it’s tempting to conclude that greed got in the way of profits, the Fuzeon story is probably a bit more complicated than that.

2 months, ostensibly because of injection difficulties or because they were not seeing the desired benefit), that number was expected to fall significantly by the time the ink had dried on the quarterly report: to somewhere around 2,800.

In six short months since launch, the Trimeris/Roche team has alienated its former Wall Street champions, furloughed a third or so of its North Carolina scientific staff, terminated a relationship with its principal distributor (ChroniMed), liquidated what remained of its R&D portfolio and lost a cool \$860M in market cap in the process. What’s more, 2003 sales figures, initially estimated at \$120 million—and expected to peak around \$1 billion, came in at a mere \$36 million. Trimeris’ predictions of 8,000-10,000 patients on Fuzeon by year end 2003 have fallen short by more than half. The question on everyone’s mind: what went wrong?

On a practical level, the pity here is that most of Trimeris’ misfortune was entirely avoidable. And while it is tempting to bask in the bittersweet revenge that appears to have wrought havoc on Trimeris/Roche’s scheme to quick riches, Trimeris’ failure is good for

virtually no one. An entirely unsuccessful product launch of the first HIV therapeutic with a truly novel mechanism of action would likely send shock waves through the entry inhibitor portfolios of other upstarts. Still, there are lessons to be learned—and then not repeated. One may never know for sure how pricing and early access decisions were made—how real the supply concerns, how costly the drug development—but in retrospect these two decisions appear to have been pivotal.

A real expanded access program may have helped them to avoid the most serious problems they now face: physician comfort with prescribing the drug, broader patient “uptake,” and nursing support. While it might have risked exposing too many “real life” salvage patients to a product that was shown to shine in the fastidiously managed TORO studies, this was probably a bet worth wagering. Even if a bit of the buzz had been beaten back by a Fuzeon failure story here or there, an ample expanded access program early on would have also “cleared the deck” of the neediest cases and paved the way for a more ecstatic word of mouth once the product was actually on pharmacy shelves. In this respect at least, the 25% early discontinuation rate which Trimeris has experienced since launch need not have been so high.

Then, of course, there is the issue of price. Eyebrows will always be raised when the price of a desperately needed new therapeutic comes in at just a few thousand dollars above what the market currently bears. Cynical suspicions aside, one cannot help but wonder if it might have been a better idea to sell *more* drug at a *lower* price rather than the decision that was in fact made: price it sky high (on

the cusp of a huge economic downturn and record low tax receipts for states, no less) and be forced to suffer the sluggish indignations of form filling and administrative sign offs in order to get it paid for. Even pharma circuiteer Dr. Robert Murphy conceded recently that a full half of the patients who actually want to take the drug (and even might continue to take after the first couple of months!) simply cannot get it.

During the course of an early February conference call, Trimeris CEO Dani Bolognesi outlined Trimeris' plan to rescue their salvage therapy. "During the initial stage of this launch we have learned a great deal about the issues facing this unique drug and look forward to seeing the results of our heightened marketing initiatives on the uptake of Fuzeon in 2004," he conceded to a group of investment types on February 3rd. Overall, the plan calls for huge increases in sales and marketing expenses—costs which certainly could not have been anticipated just six months ago. They include the following:

- 1) Firing ChroniMed and establishing a multi-vendor distribution network.
- 2) "Heightening awareness" of Fuzeon through "compelling" advertising and promotional campaigns. These print and internet campaigns directed to patients, clinicians, pharmacists, nurses, and treatment educators will be implemented across the United States throughout 2004 and are "expected to continue in various forms beyond that time."
- 3) Dispatching bands of Fuzeon trained nurses to the 20 or so principal Roche sales regions across the country in order to try to turn the tide of early terminators. The Fuzeon brigade will travel to physi-

icians' offices and patients' homes to assist in the administration of the drug. (One can imagine the Cuckoo's Nest scenario: "By god, you're gonna take this drug even if I have to tie you down and inject it myself! And while we're at it, maybe

If paperwork is truly the obstacle to uptake of Fuzeon, then there is hope for Trimeris. If the problem is the injection procedure and ISRs, then all bets are off.

we'll call in a few refill requests...") [For the record, AAHIVM board member and leading New York AIDS doc Howard Grossman cautions against lampooning the visiting nurse initiative. "It's not about tying patients down," he argued. "We've seen a lot of patients come through for studies, referred by other docs, who never got good teaching on injections. A bunch of them were handed the video and told to watch it and then do it. Of course, they're having problems, increase injection site reactions, et cetera and quickly going off the drug. We're finding that re-teaching people has some real benefit."]

4) Setting up so-called "out-bound" call centers. Basically, a telemarketing squad (think "Indirectly Observed Therapy" (IDiOT)) assigned the task of personally following up with all current, new and waffling Fuzeon patients (upon their assent) in order to assure that doses are not missed and that prescription refills are not delayed.

5) "Upgrading" the Fuzeon patient mix. Put simply, Roche would like to move Fuzeon one or two steps up the treatment chain: so that docs would use it as part of a 2nd or 3rd line regimen—and not wait until a salvage or deep salvage situation. SG Cowen & Co. biotech analyst

Yaron Werber, in a 26-page September report observed that, "A key factor in Fuzeon's prospective growth will be Trimeris/Roche's ability to move beyond usage solely in deep salvage patients—[but instead] to include those triple-class experienced patients most likely to benefit from Fuzeon therapy."

As of last September, Werber explained, physicians characterized 91% of Fuzeon patients as "deep salvage" and only 9% or so as 2nd to 3rd liners. But by March 2004, physician consultants to Trimeris assured them that the

proportion of triple-class experienced (2nd and 3rd liners) patients would increase to 35%—and those in deep salvage would represent the remaining 65%, thereby greatly increasing the overall market for the drug." All available evidence, however, suggests that this is not in fact occurring.

In a way, just such a change in Fuzeon patient "mix" would probably more closely mirror the vaunted TORO study population. The problem with this strategy, of course, is that HIV+ people who are leading relatively normal, mobile, pain free lives are unlikely to agree to the quality of life constraints twice daily Fuzeon administration entails. It's the paradox of the entire Fuzeon program popping up again and again: those who may be most likely to benefit from the drug are the least likely to take it. Trimeris/Roche have at least three post-marketing clinical trial designs in the works. The highest priority for them (ready to go this spring, they say) will be the trial which attempts to strengthen the case for their new strategic positioning.

All this and a little sleight of hand (the company has expressed its wish to switch from counting actual patients on treatment to counting Fuzeon kits shipped—an accounting artifice which tends to pad the

— continued from previous page —

otherwise conservative IMS Health sales figures) may succeed in reversing the current downward business trajectory. But the key issues—price and formulation—do not appear to be part of the Fuzeon rescue plan.

Looming in the distance is a twice spurned Roche family that could at any time decide to cut its losses and walk. Partnership deals are apparently renewed one year at a time, and Roche has made its carrying of a large part of Fuzeon's sales and marketing costs (all but \$10 million of the \$66 million for basically nine months of 2003—nearly half that in the 4th quarter alone) contingent upon certain undisclosed “sales milestones”—an arrangement not uncommon in this kind of agreement. Sales and marketing expenses for 2004 are expected to continue to expand (approximately \$80-90M), as Roche launches a reelection style marketing blitz in addition to the outbound call centers and nomadic nursing teams. (Get a load of the latest Poz supplement: “Take Your Best Shot.”)

If Dr. Bolognesi is worried, he certainly didn't show it on the February conference call. Every setback on the analysts' laundry list of problems and disappointments was greeted enthusiastically by Bolognesi as yet another “opportunity.” And when cross examined by a very much engaged Yaron Weber about Roche's near-term commitment to this product, Bolognesi was similarly unfazed: “Roche continues to express their commitment to this product. They believe that Fuzeon will establish its rightful place in the treatment of experienced patients as we've said here today. They believe strongly that they can overcome the issues that are out there in the marketplace in the early phases of this launch. These guys are in it for the long haul.” We wish them well. †

— continued from page 1, col. 1 —

RJ: No, not at all. There have been major advances in basic T-cell immunology which firmly support the rationale for trying the approach, which I think is very important. Brigitte Autran, specifically, has recently gone on

The timing of current STI plus immunization studies may be too concentrated to allow for maturation of immune responses.

record as very optimistic. A lot of other researchers remain skeptical, however.

TAGline: Advances? I confess I'm a bit behind in my European Journal of Immunology reading. What advances exactly?

RJ: Basically, HIV-specific CD4 T-cells seem to get sort of stuck in a “pre-memory” state in all but long-term non-progressors. So untreated progressive disease is like a sort of persistent, low-level acute infection.

TAGline: So an effective therapeutic vaccine then would, what, wake up a “post-memory” immune system?

RJ: In a manner of speaking. Most of the T-cell activation that accompanies uncontrolled HIV replication may be the result of naïve T-cells getting activated—not memory T-cells. Activated naïve T-cells take several weeks to mature into memory T-cells with characteristic, and potentially important, functional properties such as IL-2 production and proliferative capacity, and this rarely seems to happen in untreated HIV infection. Creating a more functional HIV-specific memory T-cell pool has become the goal of many

research teams now—including Autran's.

TAGline: Is there any precedent for this? I guess, I mean, any evidence that this is even achievable?

RJ: When HAART is initiated, you do see evidence that some activated T-cells complete their differentiation into IL-2-producing central memory HIV-specific CD4 T-cells, but the numbers remain below that seen in long-term non-progressors. The data come from Guiseppe

Pantaleo's lab, although I'm putting a froth of speculation on top.

TAGline: This is getting heavy. Let's go for a bottom line here.

RJ: Bottom line: A good vaccine can almost certainly help increase the numbers of these [IL-2-producing “central memory” HIV-specific CD4 T] cells, hence potentially better preparing the immune system to control HIV when HAART is stopped. Whether this pans out, of course, remains to be seen.

TAGline: So, wait. We're back to HAART followed by treatment interruption followed by a therapeutic vaccine? Why not just the vaccine—from the get go?

RJ: What seems to inhibit the differentiation of memory T-cells is persistent viral replication, so vaccinating in the setting of uncontrolled viremia is unlikely to generate the sort of memory response that people are after. Immunizing while an individual is on HAART—and allowing enough time for the memory T-cell response to develop or “mature”—looks like the better way to go. One concern I have about many current studies is that the timing of immunizations

— continued on page 6 —

Seven (minus 4, plus 3) Agents To Fix Your Gaze On

Last year's pipeline report was warm, starry eyed and exuberant. How wrong can one guy be? Blow #1: The close of the year 2003 saw the "on-hold"-ing of SCH-C, the entry inhibitor that was moribund before the ink on the articles describing it was even dry. According to Schering-Plough, it will remain side lined while SCH-D goes forward. And unless something more vicious than arrhythmia comes up with SCH-D, SCH-C is not expected to be resurrected.

Blow #2: Roche gave us the end-of-year blues, dropping T-1249 due to "viscosity issues." (It mysteriously became a lot more viscous after the disappointingly thin sales numbers for T-20: by the end of the year 2003, they were struggling to come up with proof of even 4,000 people on drug world wide.) In order to dedicate more time and effort to selling T-20 (it wasn't getting ordered by itself; remember, two subcutaneous shots a day at \$20,000+ a year), they ostensibly couldn't devote any additional resources to T-1249.

Blow 3. Blow 4. Both integrase inhibitors have been fossilized and won't be moving forward: The Glaxo/Shiniogi compound S-1360, greeted with much synergy fanfare last year, was formally announced gonzo. Glaxo is making sounds that they have other integrase in the wings, but there is nothing to report on yet. Merck has been the forward leader in plotting the integrase gene and understanding its être. They report no news on either of their two L compounds (L-870,810 and L-870,812). Either they are restructuring their HIV division now that Dr. Emilio Emini has left, or one of the reasons that Emini left is that there was nothing exciting to move forward. "We'll have to wait and see" is how I ended last year's report. We're still doing so, at least with Merck.

So, of the seven drugs highlighted in TAG's summer 2003 pipeline report, four are dead in the water. Luckily, a new protégé of GSK (along with a previously obscure BMS compound) appeared out of virtually nowhere to cushion the pain. Next month's *TAGline* will feature a reluctant indulgence of the latest line-up of me-toos. Stay tuned. † -RC

| Compound | Class of Compound | Study Phase | Early Observations | Expected Launch Date |
|------------------------------------|--|-------------|---|----------------------|
| T-1249 Trimeris/Roche | Entry inhibitor (Blocks fusion) | Phase I | Scrapped. | N/A |
| SCH-C Schering-Plough | Entry inhibitor (Blocks CCR5) | Phase I | Scrapped | N/A |
| PRO 542 Progenics | Entry inhibitor (Blocks attachment) | Phase II | Mean RNA drops of 0.4-0.6 log copies/mL after single sub-cutaneous infusion. PK may allow for monthly infusion. | 2008 |
| TNX 355 Tanox/Biogen | Entry inhibitor (CD4 antibody) | Phase II | Study of 3 different doses in combination with standardized background therapy showed "transient" VL reductions. Dosed once weekly or once bi-weekly. | 2009 |
| SCH D Schering-Plough | Entry inhibitor (Blocks CCR5) | Phase II | Once daily oral dosing. Decent (~1.5 log) VL drops at both doses. Phase II to start. | 2008 |
| UK-427,857 Pfizer | Entry inhibitor (Blocks CCR5) | Phase II | Phase II recently completed. Oral dosing, maybe QD. Food interaction. | 2007 |
| S-1360 Shiniogi/GSK | Integrase inhibitor | Phase I/II | Scrapped | N/A |
| L-870,810/812 Merck | Integrase inhibitor | Phase I | Scrapped? | N/A |
| BMS-488043 Bristol-Myers Squibb | Entry inhibitor (Blocks CCR5) | Phase IB | BID dosing w/ high fat meal for better PK. Drug reported to be well tolerated. 14-day study: nice CD4 cell rises. Diarrhea. | 2009 |
| GSK-873,140 GlaxoSmithKline | Entry inhibitor (Blocks CCR5) | Phase II | Phase II now enrolling. Results expected end of this year. | 2008 |

— continued from page 4 —

and HAART interruptions may be too concentrated to allow this maturation process to fully complete. For example, many protocols have used monthly immunizations and/or interrupted HAART just a few weeks after the last immunization. According to basic immunologists, intervals of at least three months would be a lot better. Quite literally, developing memory T-cells like a nice long rest before going into action.

TAGline: I'm trying to recall your chart on this.

You mentioned Merck and Glaxo, but the Glaxo product hasn't even been in humans, has it? Seems Aventis is furthest along, but isn't that the ALVAC vaccine that failed in preventive studies?

RJ: ALVAC is in a few therapeutic studies, but hasn't shown much promise. The first ALVAC efficacy trial as a preventive just got under way, although the inclusion of AIDS-VAX as a booster is a big problem. Glaxo's construct is in phase I as a preventive, but I don't think therapeutic trials have started yet. There are therapeutic trials planned through the ACTG for Merck's adenovirus-based vaccine (phase I/II), a DNA construct made by the NIH's Vaccine Research Center (phase I) and RIGHT's *Dermavir* (pre-clinical) constructs—which I can detail a bit more since they will be open around the country and potentially, uh, joinable. *(Please see web site edition of March TAGline for short table of therapeutic vaccines mentioned in this article.)*

TAGline: So, big picture, the science is ripe. What needs to happen, then, to accelerate the development of something we can use?

RJ: I think the major issue in terms of IBT incentives now is

not any longer the unknowns, but rather the potential competition with the lucrative market for antiretrovirals.

TAGline: Are we talking cannibalism-phobia here?

RJ: Otherwise known as fear of

An effective therapeutic vaccine is not exactly the sort of thing Big Pharma prefers to pursue.

shooting yourself in the foot with something that may be good for medicine but bad for business. Truth be told, an effective therapeutic vaccine would ideally reduce reliance on drug therapy, and—to get in touch with my inner conspiracy theorist—it's possible that this makes the approach rather unpopular with members of the Retrovirus mafia who have nice cozy relationships with the big antiretroviral manufacturers.

TAGline: Meaning we can only expect an effective immune-based therapy or therapeutic vaccine if it doesn't cut into Big Pharma's other sales? Lovely.

RJ: Well, maybe. Immunological principles suggest that a good therapeutic vaccine should not have to be administered chronically, and this isn't the sort of thing Big Pharma is very fond of developing. Look at the history of drug development for other life-threatening illnesses: a one-shot cure is the last thing you want—unless perhaps you can charge millions of dollars a pop for it. Where Big Pharma is concerned, chronic daily dosing of expensive medication is much more rewarding.

TAGline: I guess that means the

best immune-based therapy for Big Pharma would be one that doesn't really work? We're screwed then, basically. Is it too cynical to suggest that the reason for the poorly designed studies is that the goal is to show failure? Can some Deaniac outsider upstart come in a trail blazing and take on the big vested interests?

RJ: There is an emerging movement towards re-evaluating approaches to R&D so that, when market forces and good medicine clash, other mechanisms can fill the gap.

TAGline: An emerging movement. I like the sound of that. Sounds similar to something Paul Bellman approached me about recently. Might make for an interesting future *TAGline* article. And what of the other big players? Glaxo? Wyeth?

RJ: I suspect that GlaxoSmithKline has just jumped on the therapeutic vaccine bandwagon. I'm skeptical as to whether they really intend to take their product the whole way. It's a pretty shitty immunogen. Wyeth has some DNA+cytokine adjuvant constructs that are likely to be studied as therapeutics.

TAGline: And what of my white knight scenario?

RJ: Yes, of course. The more optimistic flipside to all of this is that the small biotech outfits could potentially make money from this sort of approach more easily than the bigger companies—and may therefore be more likely to step in now that the basic science is giving them some reason to think that therapeutic vaccines (and perhaps some other immune-based therapies) could provide sufficient benefit to be licensable.

TAGline: Blessed are the lithe and the big risk takers. †

Llamada de Blockbusters

Proliferación de los Inhibidores de Polímerase Y Otros Cuentos Desde La Cripta de VHC

Construir un ribavirina mejor

La enfermedad del hígado ha llegado a ser cada vez más prominente en la era de HAART. Los progresos de la hepatitis C más rápidamente en personas VIH-positivo, y es más difícil de tratar. Los tratamientos menos tóxicos más efectivos para el virus (VHC) de la hepatitis C se necesitan urgentemente. Tracy Swan y Daniel Raymond prepararon este informe de tubería de VHC exclusivamente para TAGline.

El estándar actual del cuidado para la hepatitis C implica seis a doce meses del tratamiento de la combinación con la alfa-interferón pegilada, inyectado semanal, y ribavirina, un nucleosido análogo tomado oralmente cada día. El VIH desemejante, el tratamiento exitoso de la hepatitis C puede tener como resultado el espacio libre vírico. La meta principal del tratamiento es una respuesta sostenida de virologic, cuándo VHC se queda indetectables seis meses después de la terminación de la terapia. Más de 85% de personas que ha logrado una respuesta sostenida de virologic se queda libre de VHC cinco años después de la terminación de la terapia. Las metas secundarias del tratamiento incluyen normalización de enzimas de hígado y mejora en la inflamación de hígado y fibrosis.

El tratamiento de la hepatitis C sólo consigue acerca de la mitad de personas con la hepatitis C. Varios factores influyen el resultado del tratamiento, inclusive genotipo de

VHC y carga vírica, la posición del VIH, la carrera, la edad, y el peso del cuerpo. Los datos de tres ensayos esenciales de co-infección, ACTG A5071, HC02 (RIBAVIC) de ANRS y el APRICOT (Ensayo Internacional de Pegasys y Ribavirina para la Co-Infección por VIH/VHC) de Roche son esperados luego este mes. Los datos preliminares de A5071 y RIBAVIC indican esa interferón pegilada aparece ser más efectivo que interferón no pegilada en pacientes coinfectadas después que ambos 24 y 48 semanas del tratamiento, pero la respuesta valoran se queda más bajo que esos informado en ensayos de tratamiento de monoinfección de VHC.

La interferón pegilada y ribavirina tienen varios efectos graves del lado, inclusive la depresión, la anemia, y neutropenia. Algunos de estos lado realizan la superposición con síntomas de la enfermedad del VIH y efectos de lado de ciertas medicinas del VIH. Las interacciones potencialmente peligrosas de la droga entre ribavirina y otros análogos de nucleosido—notablemente ddI (Videx) y d4T (Zerit)—han sido también documentado.

Las personas co-infectadas a menudo experimentan los efectos severos del lado durante el tratamiento de VHC, haciendo la adherencia difícil. En ensayos de tratamiento de VHC—donde controlando y la administración de efectos de lado y acontecimientos adversos es generalmente la mayoría de las tasas de la vigilante—drop fuera han sido altas. En ANRS HC02, sólo 224 de una original 416 completaron 48 semanas del tratamiento. Los acontecimientos adversos severos—los efectos psiquiátricos del lado, la asepsia, la pulmonía, el fracaso hepático, pancreatitis y hiperlactatemia agudos—fueron informados entre 23% del grupo de la interferón pegilada, y 19% del grupo de la interferón, y cuatro personas murieron durante el estudio.

La eficacia de suboptimal y tolerabilidad de la terapia de VHC hacen no espera el momento oportuno bien para personas co-infectadas para quién VHC ha llegado a ser un mayor médico concierne. La hepatitis C es predominante entre personas con el VIH en los Estados Unidos y Europa. En los Estados Unidos, aproximadamente 25% de personas VIH-positivas coinfectadas con la hepatitis C. Entre los que atribuyen su VIH al uso de la droga de la inyección, VHC es mucho más predominante: tanto como 90% son coinfectados. La infección del VIH acelera progresión de enfermedad de VHC, aumentando el riesgo para desarrollar la cirrosis, para carcinoma de hepatocellular, y para el fracaso de hígado. Resultar final del teatro de enfermedad de hígado del co-infección de VHC ha llegado a ser una causa delantera de la muerte entre personas VIH-positivas en el mundo en vías de desarrollo.

Las personas co-infectadas y sus clínicos deben pesar las opciones actuales del tratamiento de VHC contra la inmediatez de la necesidad para el tratamiento. Sobre el término corto, hasta que las terapias nuevas lleguen a ser disponibles, los investigadores y los clínicos tratan de optimizar los resultados del tratamiento de VHC entre personas co-infectadas por varias estrategias, que incluye extendiendo la duración de la terapia por un adicionales seis meses, utilizando los factores del crecimiento en vez de reducciones de dosis para manejar la anemia del ribavirina y neutropenia de la interferón pegilada, y de utilizar la terapia de la inducción con interferón de alto-dosis. Para no-contestadores de virologic, los investigadores exploran si la terapia a largo plazo de la conservación con la interferón pegilada de bajo-dosis puede prevenir progresión de la enfermedad de hígado.

— sigue en la próxima página —

Sobre el término más largo, las mejoras en el tratamiento de VHC requerirán las drogas con un o más de las características siguientes:

- Más efectiva: un mejor probabilidad de lograr una respuesta virológica sostenida, especialmente en personas al riesgo alto para progresión de enfermedad (personas con VIH, personas con fibrosis o cirrosis avanzadas)
- Efectiva a través de todos grupos: terapias que trabajarán mejor en los que son menos probables de responder a terapias actuales, tal como Afroamericanos y personas con genotipo de VHC-1
- Efectiva como terapias de segundo-línea: terapias que trabajarán para ésa la terapia previa de VHC
- Mejor toleradas con menos o más benignos efectos secundarios
- Beneficiosa al hígado: terapias que paran o disminuyen la inflamación del hígado y la progresión de fibrosis, aún en la ausencia de respuestas virales sostenidas
- Alta barrera genética a la resistencia: terapias que demoran o previenen la salida de virus resistente
- Administración fácil: terapias que no requieren inyección o el curso de tratamiento a largo plazo (> 1 año) elimina la necesidad para la interferón y/o ribavirina

Mientras no sola droga puede encontrar todos estos criterios, las

combinaciones de drogas nuevas últimamente pueden traer las mejoras dramáticas en la eficacia y tolerabilidad del tratamiento de VHC. Al igual que con el VIH, el tratamiento de la combinación se quedará el estándar, desde que la resistencia viral la mayoría de las

Estrategias antisense concentran en el ARN de VHC—en lugar de las proteínas víricas.

terapias de la solo-droga es probable. En el futuro próximo, alguna droga nueva necesitará ser utilizado en la combinación con la interferón pegilada (y, a veces, ribavirina) hasta que agentes bastante nuevos estado disponibles para combinaciones novedosas.

Los tratamientos antivirales, nuevos y muy emocionantes concentran en VHC directamente inhibiendo las proteínas víricas tales como la proteasa de la hepatitis C y enzimas de polimerase. Este enfoque refleja el desarrollo de antiretrovirales utilizado en el tratamiento del VIH. Las formas alternativas de interferón y ribavirina, junto con otras drogas de inmunomodulatory, son también en desarrollo. Sin embargo, las estrategias apuntaron a estimular el sistema inmune para luchar VHC puede es teóricamente menos efectivo en personas con respuestas inmunes dañadas debido a la infección del VIH.

Una clase nueva de VHC endroga: inhibidores de la proteasa de serine

Muchas compañías han seguido las drogas diseñaron para inhibir la enzima de la proteasa de serine de VHC, basado en el éxito de inhibidores de la proteasa en el tratamiento del VIH. Al igual que

con el VIH, el virus de la hepatitis C codifica una enzima de la proteasa esencial para la réplica vírica. Sin embargo la proteasa de VHC tiene probado un objetivo más difícil debido a la forma de la molécula. Mientras muchos recintos han demostrado la eficacia antiviral in vitro, pocos se han cambiado a los estudios humanos.

El entusiasmo temprano se engendró de informes de prueba de concepto en el inhibidor de la proteasa de serine, BILN-2061, de Boehringer Ingelheim. En la fase pequeña que estudio,

BILN-2061 VHC reducido la carga viral por 2-3 troncacos durante dos días del tratamiento en personas con genotipo de VHC 1. A pesar de estos resultados prometedores, Boehringer Ingelheim ha parado temporalmente el desarrollo de BILN-2061, la evaluación pendiente de datos animales de toxicidad. Después de cuatro semanas de BILN-2061 en dosis mucho más altas que esos utilizado en humanos, los monos desarrollaron lesiones cardiacas. Ningunas toxicidades semejantes han aparecido en humanos sobre intervalos más cortos de dosing, aunque los datos a largo plazo de la seguridad no se han informado.

Dos otros inhibidores de la proteasa de VHC se han cambiado al desarrollo clínico temprano. En medio-2004, Vertex abrirá una fase yo estudio de su inhibidor de la proteasa de serine de VHC, VX-950. Según el in vitro datos del Vertex, VX-950 son activos contra VHC que ha desarrollado la resistencia a BILN-2061 (y viceversa, según BI). Schering tiene un inhibidor todavía innominado de la proteasa de VHC en la fase temprana que investigo. Otras compañías desarrollan VHC inhibidores de la proteasa de serine, pero ninguno ha entrado probar en humanos.

Varias otras drogas en el desarrollo concentran en otros aspectos de réplica de VHC, tal como el VHC polimerase ARN-dependiente de ARN (aproximadamente análogo al VIH transcriptase inverso). Productos Farmacéuticos de Idenix tienen un inhibidor oral de polimerase de VHC, NM283, en la fase I/II. Una fase el ensayo I/II del VHC inhibidor oral de polimerase de Rigel, R803 abrirá en medio-2004. El Japón Tabaco desarrolla dos inhibidores orales de polimerase de VHC, JTK-109 y JTK-003. En Japón, JTK-003 se ha cambiado a la fase II; ambos endrogan están en la fase que estudio fuera de Japón. Varias otras compañías tienen los recintos en el desarrollo pre-clínico.

Otras estrategias concentran en el ARN de VHC antes que las proteínas víricas. El lazo de oligonucleotides de Antisense al ARN de VHC y previene la síntesis del VHC las proteínas víricas. Productos Farmacéuticos de Isis han desarrollado ISIS-14803, un oligonucleotide inyectable de antisense. El inicial sincroniza los estudios II han demostrado la seguridad y la eficacia. ISIS-14803 son evaluados en no-contestadores a la terapia previa de VHC con la interferón pegilada y ribavirina; participantes de ensayo recibirán las tres drogas.

Las drogas para reemplazar o potenciar a ribavirina

Viramidine es una en pro droga de ribavirina que llega a ser activo en el hígado. La anemia, mayor toxicidad dosis-limitando de ribavirina, no puede ocurrir de tal frecuencia con viramidine tanto como con ribavirina, porque menos de la forma activa de viramidine entra los glóbulos rojos. A finales de 2003, Productos Farmacéuticos de Valeant (anteriormente ICN) abrió VISER1 (la Seguridad y la Eficacia

de Viramidine vs. Ribavirina), una fase intearncional III estudio de 1,000 personas, combinando de la alfa-interferón-2b pegilada con ribavirina o viramidine. Otra fase intearncional III estudio, VISER2, combinando la alfa-interferón-2b pegilada con ribavirina o viramidine, se espera

El inhibidor oral IMPDH de Vertex entrará la fase II en este año.

abrir en medio-2004.

Ribavirina puede funcionar parcialmente como un dehidrogenase de IMPDH (inosine-5'-monophosphate) inhibidor. La inhibición de IMPDH puede ayudar la producción del bloque VHC disminuyendo los niveles de triphosphate de guanosine, uno de los cuatro componentes esenciales de hilos de ARN. Otros inhibidores de IMPDH pueden trabajar en la sinergia con ribavirina, aumentando sus otros efectos antivirales. El inhibidor oral de IMPDH del Vertex, merimepodib, entrará la fase III en 2004. Se utiliza en la combinación con la interferón pegilada y ribavirina.

Immunomoduladores

Varias drogas que pueden alterar o pueden aumentar las respuestas inmunes son abajo investigación como tratamientos de VHC. En general, los recintos con propiedades immunomodulatorias pueden tener las consecuencias inesperadas o involuntarias en personas con el VIH, o perjudicial o benigno. Los efectos de immunomodulators se deben evaluar con cuidado en personas co-infectadas.

Zadaxin, o timosin-alfa, es un péptido sintético inyectable basa-

do en sustancias encontró en extractos de glándula de timo. Puede aumentar las respuestas inmunes por varios mecanismos. Zadaxin no se ha aprobado como parte de la terapia de la hepatitis C en los Estados Unidos ni Europa, aunque se habido aprobado en otros países.

Actualmente, sincroniza III estudios evalúan las respuestas al tratamiento con la interferón alfa-2a pegilada, con o sin timosin-alfa, en no-contestadores.

Isatorbine, una droga inyectable de Productos Farmacéuticos de Anadys, saca las respuestas inmunes innatas (las células naturales de asesino, la interferón-esperta y el factor de necrosis de tumor) vía Toll-like receptor-7, un receptor de glóbulo blanco. Sincronice los ensayos II que combinan isatorbine con la interferón se planean para 2004, como son la fase y estudios de una en pro-droga oral de isatorbine, ANA 971. Productos Farmacéuticos de Coley recientemente iniciado sincronizan y estudios de Actilon, una droga que estimula los efectos semejantes concentrando en receptor Toll-like-9.

Un dihidroclorida (Ceplene) inyectable de la histamina de Productos Farmacéuticos de Máxima puede proteger y poder estimular las células inmunes de sistema. Una fase el estudio II en Europa y el Canadá se ha matriculado 302 no-contestadores a la terapia previa del interferón y la ribavirina. Este ensayo comparará la eficacia de la interferón pegilada alfa-2b y la ribavirina con o sin dihidroclorida histamina.

Prevenir la infección recurrente después de trasplante

Dos enfoques novedosos se evalúan en recipientes de trasplante de hígado, como la

— sigue en la próxima página —

— viene de la página anterior —

hepatitis C casi siempre vuelve a ocurrir después trasplante. Hepex-C, un anticuerpo infundible de monoclonal hecho por Productos Farmacéuticos de XTL, concentra en las proteínas de sobre de VHC. Si exitoso, este enfoque neutralizará el virus antes infecta las células. Hepex-C ha entrado la fase los estudios II en recipientes de trasplante de hígado. Civacir, una inmunoglobulina infundible de VHC hecha de la sangre anticuerpo-positivo aunada, se evalúa en un NIAID patrocinado sincroniza el ensayo I/II. Las inmunoglobulinas se han utilizado para prevenir la hepatitis B recurrente en recipientes de trasplante de hígado.

Vacunas

Varios candidatos terapéuticos de la vacuna están en el desarrollo. Chiron y CSL Ltd. tienen una vacuna terapéutica en la fase yo, y Intercell hemos lanzado un estudio multi-central de dosis-recorriendo para su vacuna terapéutica en Europa. Innogenetics ha completado la fase pequeña los estudios II de su candidato de vacuna y planea un más grande, placebo-controlado sincroniza el estudio II en 150 no-contestadores. Si vacunación terapéutica resulta un enfoque exitoso en el monoinfección de VHC, la eficacia en personas VIH-positivas necesitará ser evaluado.

Los desafíos en el desarrollo de terapias para VHC

Muchos recintos adicionales están en el desarrollo pre-clínico, y en los enfoques nuevos, tal como interferencia de ARN, aparece prometer. Sin embargo, algunos de estas drogas nunca lo pueden hacer en ensayos humanos, y los otros pueden tomar años para desarrollar.

Actualmente no ensayos están abiertos a participantes VIH-positivos. El diseño de ensayos clínicos a menudo restringe la participación a esos muy probable de mostrar las respuestas buenas al tratamiento. Las personas con el VIH pueden estar en las medicinas

Los legados caros y decepcionantes de Remune y GM-CSF han puesto la industria farmacéutica sospechosa de terapias que se arriesgan un destino semejante.

nas cuyas interacciones con una droga nueva no se han estudiado. Los efectos de síntomas o lado que una persona VIH-positiva puede experimentar durante un ensayo clínico podrían estar debido a la terapia antiretroviral y medicinas concomitantes, la enfermedad del VIH él mismo, o la droga de investigational VHC, así complicando la evaluación del perfil de la seguridad de la droga nueva. Además, las personas con el VIH comprenden acerca de 10% de todas personas con la infección crónica de la hepatitis C en los Estados Unidos, un mercado relativamente pequeño. Sin embargo, personas co-infectadas componen una proporción más grande de éstos en la mayoría de las necesidades del tratamiento de VHC debido al riesgo aumentado de progresión de enfermedad. Muchos no tendrán el lujo de diferir el tratamiento hasta que más datos llegarán a ser disponibles cuando una droga nueva de VHC recibe la aprobación Dirección de Alimentos y Drogas de EE.UU.

Los ensayos de terapias actuales en personas co-infectadas han abierto años después de estudios esenciales de tratamiento de monoinfección utilizaron para la aprobación Dirección de Alimentos y Drogas de EE.UU.

Esta situación ha dejado personas co-infectadas y a sus médicos sin una base sólida de la evidencia para hacer las decisiones del tratamiento en los tres años desde que las primeras interferón pegilada alcanzaron el mercado. Esta pauta no debe continuar; personas co-infectadas deben ser incluidas en ensayos de tratamiento de VHC tan pronto como estudios de seguridad y dosis-hallazgo se han completado.

Varios asuntos relacionados al desarrollo y la aprobación de terapias nuevas de VHC requieren la atención:

¿Lo que seguridad, la eficacia, y los datos de la interacción de la droga pertinentes a personas con el VIH deben ser requeridos como partes del paquete sometido a la Dirección de Alimentos y Drogas de EE.UU. para la aprobación de la droga?

¿Cuánta información acerca de la seguridad y la eficacia en el subgrupo particular (Afroamericanos, las personas con genotipo de VHC 1, cirrhotics) debe ser requerido para la aprobación?

¿Lo que hace la Dirección de Alimentos y Drogas de EE.UU. requiere para la aprobación acelerada de drogas nuevas de VHC?

Los abogados para VHC y el VIH necesitan ensanchar su foco sobre el desarrollo de la droga de VHC, y en el trabajo con compañías y la Dirección de Alimentos y Drogas de EE.UU. en planes de desarrollo y requisitos de aprobación. †

— viene de la primera página —
contraste, un recinto nuevo anti-retroviral puede ser concentrado en a un entendió bien el paso en el proceso de réplica de VIH.)

Además, varios TBIs (inclusive la vacuna candidato terapéutico de Jonas Salk, Remune, y del GM-CSF de estimulante de médula de hueso) el progreso para sincronizar III ensayos de la eficacia pero ha fallado de mostrar el beneficio clínico, haciendo la industria sospechosa de seguir los compuestos que se arriesgan un destino semejante. Es también difícil de valorar el mercado prospectivo para TBI dado que ninguno está disponible, mientras hay años de datos acumulados en las ventas de drogas antiretrovirales. A pesar de estos problemas, hay una variedad de TBIs en el desarrollo en el tiempo actual. Richard Jefferys preparó este informe pipeline de TBI para TAGline.

La venida de HAART ha llevado a un resurgimiento del interés en la inmunización terapéutica, basado en la idea esa supresión viral y el reconstitución inmune relacionado pueden proporcionar una oportunidad de inducir las respuestas nuevas y más efectivas de la célula T que concentran en el VIH. La meta primaria de estos productos deberá mantener mejor control de réplica viral durante interrupciones de HAART, con lo cual reduciendo la dependencia en la terapia de la droga sobre el a largo plazo. Aunque esto sea ciertamente un resultado deseable, todavía no hay convencer los datos humanos que muestra esa inmunización terapéutica puede mejorar el control de la carga viral cuando HAART es retirado. Algunos investigadores—inclusive francés decano de la inmunología Brigitte Autran—son optimista acerca de las perspectivas para este enfoque, mientras muchos otros se quedan profunda-

mente escéptico. Esta área de investigación de TBI ha sido revigorizada recientemente por la participación de dos compañías, Merck y GSK farmacéuticos grandes, que ahora tienen a candidatos terapéuticos de vacuna que experimenta probar de humano.

Algunos investigadores son optimista acerca de las perspectivas para este enfoque, mientras otros se quedan profundamente escéptico.

Las Interleuquinas Nuevas: IL-7 y IL-15

Los estudios se planean para dos miembros más nuevos de la familia de citoquinas, IL-7 y IL-15. IL-7 estudios en macacos rhesus SIV-infectados han mostrado los aumentos dramáticos en condes periféricos de sangre CD4 y CD8 T célula, sin un aumento concomitante en la réplica de SIV. Una fase que estudio es ahora en los trabajo en el ACTG. IL-15 es una citoquina que puede inducir proliferación de célula T y aumentar las respuestas virus-específicos de la célula CD8 T en vitro y en macacos. Los niveles más altos de IL-15 también se han asociado recientemente con el control aumentado del VIH la carga viral después que la interrupción del tratamiento en humanos (véase TAGline, noviembre 2003).

Un estudio piloto de IL-15 administrado a macacos cinomolgos SIV-infectados fue presentado en el febrero 2004 conferencia de Retrovirus en San Francisco, con los resultados preliminares que indican los aumentos significativos en condes de células CD8 T. Analiza del efecto de IL-15 en la carga y respuestas viral inmunes SIV-específicas son progresivos. Los investigadores en el ACTG esperan también mover IL-15 en ensayos humanos en el futuro próximo.

Bloquear las Interleuquinas

Malas: Anti-IL-4 y IL-13

Otra estrategia de TBI implica bloquear citoquinas potencialmente perjudicial. Una compañía biotecnológica pequeña llamó Regeneron desarrolla un producto llamó la Trampa IL-4/IL-13 basada en la idea que estos citoquinas inhibe las respuestas virus-específicos de la célula CD8 T. Los resultados de una fase yo ensayo de hallar dosis en voluntarios VIH-negativos se presentó en la 2004 conferencia de Retrovirus, mostrando que el construye fue tolerado bien con una mediodía larga de 13 días. Aún

más estudios en individuos VIH-infectados se planean.

Glaxo Quita el Polvo de Algo para APCs

Tucaresol es un candidato relativamente oscuro de TBI que ha languidecido en la cartera de la droga del VIH de GlaxoSmithKline desde que la década de los 90 temprana. La droga aparece aumentar las interacciones entre las células de la presentación de antígeno y las células T y se ha mostrado para aumentar las respuestas inmunes célula-mediados en ratones y en humanos. Los datos preliminares de una fase yo ensayo en 17 individuos VIH-infectados se presentó en la 2004 conferencia de Retrovirus, demostrando los aumentos en condes de célula de naïve CD4 T y el número de las células T que contienen TRECs (un marcador potencial para células T recientemente producido por el timo) en el grupo de participantes que reciben el tratamiento de HAART. Los estudios más grande son ahora probables.

Dos Que Concentran en Señalar Celular Defectuoso

Dos TBIs experimental se propone influir la función de la célula T actuando recíprocamente con señalar moléculas en la superficie de la célula T. Uno tal molécula es

— sigue en la última página —

— viene de la página anterior —

CTLA-4, que es estimulada en células T en la infección del VIH y asociado con la inducción de la indiferencia de la célula T o anergia. En junio de 2003, la compañía biotecnológica Medarex lanzó una fase yo ensayo de un anticuerpo anti-CTLA-4 dobló MDX-010 en pesadamente tratamiento individuos VIH-infectados experimentados que fallan HAART, a fin de bloquear la actividad represiva de CTLA-4 y así mejoran la inmunidad VIH-específico. Los resultados de este estudio tienen no mas fueron presentado. Otra molécula que es un objetivo para TBIs es CD40. Señalar vía CD40 es provocado por ligand CD40 (CD40L) y puede aumentar potencialmente la función de células CD8 T virus-específicos de otro modo letárgicas. Los derechos a CD40L fueron tenidos por Immunex, una compañía que fue comprada recientemente por Amgen. La posición de desarrollo actual de CD40L es poco clara como Amgen no volvió las llamadas antes de ir a apretar.

Los Agentes Inmunosupresoras: Idos Pero no Olvidados

La asociación entre niveles elevados de la activación inmune y progresión de enfermedad de VIH ha dirigido a algunos investigadores a seguir los estudios de varias drogas que son referidas típicamente a como "inhibidores inmunes." Estas drogas incluyen ciclosporina, prednisone, mofetil de hidroxurea y micofenilate. Todo se aprueba para otras indicaciones, y para ninguno de los fabricantes desarrolla específicamente

estos recintos como TBIs. Sin embargo, investigadores académicos continúan evaluar su potencial, típicamente como un adjunto a HAART o en el contexto de interrupciones de tratamiento.

Re-Infusión CD4

Finalmente, hay una bolsa del agarro de los enfoques que implican las células CD4 T que infunden que se aísla de individuos VIH-infectados, ensanchado y a veces genéticamente modificado en el laboratorio y entonces re-inyectados como un TBI potencial. La Terapia (ACTO) Celular activada de NeoProbe no implica las células genéticas de la modificación pero ensanchar CD4 T aisladas de los nodos de linfa que utilizan una técnica diseñaron para escoger las células que secretan los factores VIH-suprimentes tales como beta-chemoquinas. A pesar de la publicación de intrigar los datos de un estudio piloto del enfoque, el desarrollo del ACTO es actualmente en asidero identificación pendiente de socios comerciales que quizás sostengan investigación adicional. Por lo menos tres compañías biotecnológicas diferentes procuran modificar genéticamente las células CD4 T en el laboratorio para aumentar su resistencia a la infección del VIH, subsiguientemente re-inyectar ellos en el donante VIH-infectado emparejado. Un enfoque semejante modifica tanto CD4 como las células CD8 T en una tentativa para mejorar su habilidad de restringir réplica de VIH. Los resultados del preliminar de ensayos de estos enfoques han

mostrado alguna promesa limitadas, pero están en duda en cuanto a si cualquiera de estas combinaciones de terapia/TBI de gene entrará eventualmente los ensayos de la eficacia.

†

El informe completo de la 'pipeline' TBI por Richard Jefferys—con referencias detalladas—está disponible en el sitio web de TAG. Una evaluación de los tratamientos TBI, un poco más subjetiva, aparecerá en el numero de marzo.

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 Agüais

Board of Directors
Barbara Hughes
President

Laura Morrison
Secretary/Treasurer

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

Founding Director
Peter R. Staley

Executive Director
Mark Harrington

Basic Science Project Director
Richard Jefferys

Antiviral Project Director
Rob Camp

Coinfection Project Coordinator
Tracy Swan

Administrator
William Berger

Honorary Board of Advisors

Arthur J. Ammann, M.D.
Constance Benson, M.D.
Ross Bleckner
David Caddick
Barry Diller
Matthew Epstein
Judith Feinberg, M.D.
Harvey V. Fineberg, M.D., Ph.D.
Elizabeth Glaser (*In memoriam*)
Margaret A. Hamburg, M.D.
David D. Ho, M.D.
Michael Isbell, Esq.
Donald Kotler, M.D.
Mathilde Krim, Ph.D.
Susan E. Krown, M.D.
Jonathan M. Mann, M.D., M.P.H. (*In memoriam*)
Michael Palm (*In memoriam*)
James G. Pepper
William Powderly, M.D.
Joseph A. Sonnabend, M.D.
Timothy J. Sweeney
Tommy Tune
Urvashi Vaid
Simon Watney

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

Would you like to continue receiving TAGline?

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

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

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