

Peg Elation

XI CROI, Stage For Results of Three Large HCV Treatment Trials

Still no head-to-head

Eagerly awaited results from three pivotal safety and efficacy studies of HCV treatment in HIV/HCV coinfecting individuals were presented at the 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Tracy Swan prepared this short summary for TAGline.

Three large clinical trials, TACTG's A5071, Roche's APRI-COT and ANRS HC02 (RIBAVIC), reported that combination therapy with pegylated interferon plus ribavirin was more effective than standard interferon plus ribavirin. Despite the superior efficacy of pegylated interferon, HCV treatment is less effective in coinfecting people than in those with HCV alone. In HCV mono-infection treatment trials, sustained virologic response rates (SVR; no detectable HCV in the bloodstream six months after completion of HCV therapy) have ranged from approximately 40% in genotype 1 to >70% in genotypes 2 and 3. Direct comparison across studies is complicated by differences in sample size, baseline characteristics of their participants, brand of interferon

— continued on page 5 —

Away They Go

Antiretroviral Patent Expiries

2004	2005	2007	2010
AZT	ddl	d4T	SQV-hc
3TC	ddl-EC		SQV-sg
	ddC		NVP

Abacavir patent expires in 2009.

Fuzeon Se Fracasa

La Lancha de T-20 Embrujada Llama Sus Primeras Víctimas, Mientras Las Pérdidas Se Despliegan

* * *

Maldición del 'terminador temprano'

* *

Este mes marca el primer aniversario de la aprobación para T-20 (Fuzeon). La terapéutica muy anticipada y famosa recibió la aclamación universal, como recibió también su patrocinador, para la innovación y la perseverancia. Después un desarrollo tortuoso y a veces polémico clínico, el primer de una nueva clase de antiretrovirales amontonados genéricamente juntos como inhibidores de entrada, celebró su lancha oficial en la conferencia de IAS en un París bochornosa del pasado julio. Y a pesar de gritos prolongados acerca de escaseces y prodigas predicciones de un estatus temprano de "blockbuster," la recepción avanza en un ritmo moribundo—y Trimeris se encuentra no inundada en efecti-

— sigue en la página 10 —

Where's My Pipeline?

Vicissitudes of Medicine and Marketing Take Toll on Me-Too Line Up

B-I the new salvage outfit?

Pipelines are almost as delicate and fragile as the ecosystems they go trampling through, writes TAG's Antiviral Project Director Rob Camp. Oft-times the way to get from the beginning to the end is not a straight line. Although that does remain the quickest way geometrically, there may be other factors at play. For oil to get to the Black Sea, sometimes the pipeline has to go around countries and political factions, rather than through them. And on the way, discoveries are made and decisions are taken.

Last year's pipeline report was warm and hopeful and excited. But over the course of the past year, we witnessed the demise of SCH-C, Roche dropped development of a second generation fusion inhibitor, and both integrase inhibitors (Shinoigi and Merck) have also been given the 'ole heave-ho.

In other disheartening news, Gilead sold back its Phase II nuke, DAPD, to Emory University. With many difficult side effects ("lenticular opacities," kidney concerns) and not enough ingenuity regarding how to make a "salvage" drug work better, they gave up. Maybe a "real"

— continued on next page —

— continued from first page —

salvage company, as Boehringer-Ingelheim now describes itself, would be interested in picking up a Phase II nuke?

So I am putting the TMC compounds (the protease inhibitor, 114, and the non-nuke RTI, 125) and tipranavir back in the pipeline—because otherwise not much will be coming out of it in the near to midterm future.

Nukes

D-D4FC/Reverset

Reverset is an NRTI with activity against HIV, an intracellular half-life of 17 hours, and no reported mitochondrial toxicity, with *in vitro* activity against AZT and 3TC resistant mutations (but not the D69 or Q151 mutants). Pharmasset offered up a 10-day monotherapy dose escalation trial in treatment naïve people >50 CD4s, at 50, 100, 200 mg QD.

Although 200 mg showed the best pharmacokinetic (PK) data, CD4s increased the best with 100 mg, and viral load at 100 mg dropped by 1.80 log₁₀ (200 mg not reported). Enteropathy (an intestinal disease) and bone marrow toxicity has been seen in rats. Hypopigmentation has been seen around the nose in female dogs. In humans, without grading, headache was seen in 33% of patients, fatigue in 17%, and the cold symptoms in 46%.

ACH-126,443/elvucitabine

ACH-126,443 is a new nucleoside analogue said to have activity against 3TC resistant HIV—and HBV—and is under development by Achillion Pharmaceuticals. Its chemical name is beta-L-Fd4C, and its generic name is elvucitabine. ACH-126,443 is a strong candidate for once daily dosing, with an intracellular half life of more than 20 hours.

In vitro studies have also looked at

the impact of this compound on mitochondrial DNA. ACH-126,443 caused no mitochondrial toxicity, and reduced the level of mitochondrial damage caused by d4T when the two drugs were combined in the test tube.

Emory University says it is committed to the continued development of amdoxovir.

A Phase II study was conducted to assess the anti-HIV activity and safety of ELV in a HAART regimen in persons with the principal 3TC mutation (M184V). Fifty-six individuals remained on their 3TC-containing HAART regimen and then switched their 3TC for ELV (at either 50 or 100 mg, QD). While the drug demonstrated good antiviral activity, unexpectedly high toxicity (4 of 56 patients needed to discontinue treatment) caused the study to be prematurely terminated (one year ago March). Lower doses are expected to be studied.

DAPD/amdoxovir

Also known as DAPD, amdoxovir is an investigational guanosine nucleoside analogue currently in Phase II development for the treatment of HIV. Amdoxovir has also been tested in humans for the treatment of chronic hepatitis B infection and is currently in Phase II clinical trials. In one of the more recent studies of the drug (reported at the Boston '03 Retrovirus conference), five of eighteen study patients discontinued the study due to "lens opacities."

Gilead acquired the worldwide rights to amdoxovir, through a licensing agreement with Emory University and the University of Georgia Research Foundation, when it acquired Triangle Pharmaceuticals

in January 2003. But this past January 28, Gilead announced that it was giving the drug back to the two academic centers, Emory University and the University of Georgia, and ending the agreements "for strategic reasons."

Gilead explained it would meet its ongoing obligations with respect to existing clinical trials and is committed to cooperating with the universities during the transition of this technology to a new licensee.

Mary L. Severson, Ph.D., Chief Technology Officer at Emory University, recently stated that "Amdoxovir has great potential for salvage therapy in HIV infected individuals" and that "Emory and the University of Georgia Research Foundation are committed to the continued development of this drug and the ongoing NIH-sponsored clinical trials ACTG 5118 and ACTG 5165."

MIV-310/alovudine

MIV-310, alovudine, active against multi-resistant HIV is a patented pharmaceutical compound in the NRTI class. Phase IIB trials are directed towards identifying the optimal dosage to maximize virus reduction with acceptable side-effects.

Non-nukes

Capravirine

Phase 1 trials suggest that capravirine is ten times more potent than current NNRTIs. A dosing study reported that 2,100 mg capravirine twice daily produced a 1.69 log reduction in viral load after 10 days of treatment. This was equivalent to the viral load reduction in the triple therapy control arm.

Capravirine is active against HIV variants with single mutations at codons K103N or V106A or L100I which confer resistance to NNRTIs. Capravirine is likely to be active against viruses with resistance to

To The Nines: The Parade of Me-Toos

Compound	Class of Compound	Study Phase	Pharma Sponsor(s)	Expected Launch Date
Protease Inhibitors				
Tipranavir	PI	Phase III	Boehringer-Ingelheim	2005
TMC 114/r	PI	Phase I/II	Tibotec/J&J	2007
Non-nuke RTIs				
Capravirine	NNRTI	Phase III	Pfizer	2006
TMC 125	NNRTI	Phase II	Tibotec/J&J	2006
Calanolide-A	NNRTI	Phase II	Advanced Life Sciences/ Sarawak MediChem	2007
Nucleoside RTIs				
Amdoxovir (DAPD)	NRTI	Phase II	Emory Univ./University of Georgia	2007
Alovidine (MIV-310)	NRTI	Phase II	Medivir	2006
D-D4FC (<i>Reverset</i>)	NRTI	Phase II	Incyte/Pharmasset	2006
Elvucitabine (ACH-126,443)	NRTI	Phase II	Achillion	2007

efavirenz. Resistance to nevirapine (usually characterized by a mutation at codon Y181C) would render capravirine useless. However, a mutation at codon 181 or a dual mutation at codons 103 and 100 will confer high level resistance to this compound, calling into question its usefulness.

Clinical trials of capravirine were suspended pending safety checks following the discovery that the drug causes vasculitis (inflammation of the blood vessels) in dogs. Vasculitis may cause severe damage to the tissue supplied by inflamed blood vessels because blood cannot adequately reach the tissue. Development has now resumed. In a phase II study, a higher rate of nausea, vomiting and diarrhea was seen in the 2,100 mg group, and so the 1,400 mg dose has now been selected for further development.

Capravirine is currently being tested in two international studies. One

is testing the drug in treatment-naive patients, and the other is testing the drug in combination with nelfinavir and two new NRTIs in patients who have failed or did not respond to an NNRTI-containing regimen.

Capravirine is also being tested in studies where it is combined with drugs that are p450 cytochrome inhibitors, because these have been shown to boost plasma levels of the drug. Taking the drug with food also increases blood levels. A study in healthy volunteers showed that capravirine reduced lopinavir levels somewhat, but that lopinavir increased capravirine levels substantially.

Calanolide-A

One year ago to the month, Sarawak MediChem issued a press release explaining that they had completed a 48-subject (HIV-negative) PK and dosing trial of Calanolide A in combination thera-

py for HIV. That was March 4, 2003. There's been little word since. The best clues may be had at the web site of the Sarawak half (not the Advanced Life Sciences half) of the partnership:

"In our Phase IB studies we tested calanolide A with different twice-a-day regimens for 14-days in 32 HIV-infected patients. The studies showed a trend in viral load reduction as the dosing was increased. Furthermore, there was no evidence of the emergence of viral mutants over the period of study possibly indicating that calanolide A can delay the onset of drug-resistant viral strains. We plan to conduct Phase I/II clinical studies throughout 2002-03 and progress quickly to Phase II/III in 2004."

TMC-125

A lovely resistance poster laid out the susceptibility codons of TMC-125. They seem to be at positions 101, 179, 181 and possibly 227

— continued from previous page —

and 230, decreasing the efficacy of the drug. These four single mutations and one double mutation are worrisome (they cause a >10 fold change, although 4 may be the more realistic fold change to be concerned about. Looking at 4 fold, the 100, the 108 and 238 may be important, along with doubles at 181 + 188, 181 + 190, 179 + 181). A number of (at least six) triple mutations are worrying. No efficacy data were presented; they have just started a number of trials after a nine-month hold due to rash issues that have now been “accepted” by the FDA.

The DPCs: Dupont follow-ups

When BMS bought Dupont, they inherited a lot of non-nuke RTIs (chief among them DPC-086 and DPC-961). We thought they had forgotten about them. While clinical development of DPC-086 (aka BMS-561390) and 961 was officially terminated 2 years ago, tricyclic non-nukes shall be back!

Protease Inhibitors

Tipranavir/r

Originally developed by Pharmacia & Upjohn, tipranavir was acquired by Boehringer-Ingelheim, the maker of nevirapine. Following encouraging results in phase I/II clinical studies, tipranavir is now in phase III studies.

The formulation of tipranavir (TPV) used in early trials produced low concentrations of the drug. It was subsequently replaced by a SEDDS formulation. However, average plasma concentrations tipranavir remained mediocre, so investigator have turned to concurrent dosing with low-dose ritonavir, which boosts blood concentrations of tipranavir. The dose of tipranavir that will be studied in the Phase III clinical program is 500 mg of tipranavir taken with 200 mg of ritonavir twice daily. This dosage

was found to be safe and effective. Blood levels of TPV are increased with a high-fat meal.

Tipranavir is able to reduce viral load by up to 1.5 log when dosed with 200 mg of ritonavir. This

Efficacy trials of TMC-125 have just begun, after a nine-month clinical hold due to concerns over rash.

small dose of ritonavir can substantially improve the drug’s pharmacokinetic profile (and reduce the daily pill burden). When taken without ritonavir, tipranavir has reduced viral load by between 0.8-1.3 log after two weeks. The addition of ritonavir may also delay tipranavir clearance for long enough to allow once-daily dosing.

A study known as RESIST (Randomized Evaluation of Strategic Intervention in multi-drug ReSistant patients with Tipranavir) is evaluating tipranavir in people who have taken nucleoside analogues, NNRTIs and protease inhibitors. It is studying the safety and efficacy of tipranavir boosted with low-dose ritonavir versus a low-dose ritonavir-boosted protease inhibitor that is chosen on the basis of treatment history and baseline resistance testing.

The RESIST study is being conducted in more than 280 clinical trial sites worldwide. Studies of drug interactions with other protease inhibitors are also taking place. These studies are likely to report their findings during 2004 and it is expected that the drug will be licensed in the United States by the end of 2004, with Europe following in early 2005.

Tipranavir was developed as an

alternative to existing protease inhibitors which display a high level of cross-resistance. Test tube studies report that resistance to tipranavir is slow to develop, and that there is no clear pattern of cross-resistance to currently available protease inhibitors.

More recent findings, however, suggest that patients with three or more PI-associated mutations are unlikely to experience an optimal response to TPV/r. When analyzed by the number of baseline PI-associated resistance mutations,

successful virologic response was clearly associated with two or fewer mutations. These findings raise the question of whether tipranavir will be able to salvage treatment failure associated with loss of previous PI susceptibility, and have been an important focus of phase III studies.

Resistance mutations associated with tipranavir are I15, E35D, N37D, D60E and A71T. Isolates with resistance mutations at codons 82T and 84 have also displayed reduced sensitivity to tipranavir. Other secondary mutations appear to be important in such cases for determining how much sensitivity is lost.

TMC-114/r

Unfortunately, TMC-114 needs 100 mg of ritonavir, usually BID, but otherwise may be considered an advance in protease inhibitor therapy. Food also helps exposure (by some 40%). Response rates in this dose escalation study were similar, if not identical (by statistical analysis, not per person studied), for patients with >1 primary protease inhibitor mutation, phenotypic resistance to all protease inhibitors, phenotypic resistance to lopinavir, and viral loads of more than 20,000. Baseline susceptibility to TMC was not predictive of these positive effects. †

Sustained Virologic Responses in ACTG A5071, APRICOT and ANRS HC02 (RIBAVIC) by Trial, Regimen and HCV Genotype
(Cross-study comparison of selected treatment arms, mostly Peg-IFN+RBV, only)

	ACTG A5071	APRICOT	ANRS HC02 (RIBAVIC)
Number of participants	133	868	412
Black and/or African-American	30% (AA)	10% ("Black")*	N/A
Treatment (Peg-IFN + RBV)	Peg-IFN alfa-2a (<i>Pegasys</i>) 180 µg once weekly plus RBV 600 mg/day, gradually escalated to 1000 mg/day for 48 weeks	Peg-IFN alfa-2a (<i>Pegasys</i>) 180 µg once weekly plus RBV 800 mg/day for 48 weeks	Peg-IFN alfa-2b (<i>Peg-Intron</i>) 1.5 µg/kg once weekly plus RBV 800 mg/day for 48 weeks
% SVR [†] , overall IFN + RBV	12%	12%	19%
% SVR, overall Peg-IFN + RBV	27%	40%	27%
% SVR, genotype 1 Peg-IFN + RBV	14%	29%	15%
% SVR, non-1 genotypes Peg-IFN + RBV	73%	62%	44%
Discontinuations from Peg-IFN + RBV arm	12%	25%	38%
Growth factors permitted	Yes	Yes	No

— continued from first page, col. 1 —
used, dose of ribavirin and use of hematological growth factors.

Several factors contributed to differences in response rates in these studies. Although APRICOT was far larger than the other two trials, its results are not generalizable for several reasons. APRICOT used a higher dose of ribavirin (800 mg/day) than A5071's initial dose (600 mg/day, escalated gradually), and a different type of pegylated interferon (alfa-2a; Roche's *Pegasys*) than ANRS HC02 (alfa-2b; Schering's *Peg-Intron*). Study populations differed; a majority of APRICOT's participants had favorable prognostic factors: well-controlled HIV disease, high CD4 cell counts, low body weight and

mild-to-moderate liver damage. A much larger proportion of ANRS HC02 participants had bridging fibrosis or cirrhosis. Blacks—in whom HCV treatment is less effective—constituted only 10% of APRICOT while approximately 30% of A5071's participants were African-American.

The usual interferon-associated side effects—flu-like symptoms, fatigue and depression—were reported in all three trials. Laboratory abnormalities included thrombocytopenia, neutropenia, and anemia. Both ACTG A5071 and APRICOT allowed investigators to use growth factors for management of treatment-induced anemia and neutropenia; none were used in ANRS HC02, which may

have contributed to its high discontinuation rate. During APRICOT, two deaths considered possibly or probably related to study drugs occurred; one from cardiac arrest and one suicide during hospitalization for depression. High dropout rates, serious adverse events and deaths underscore the need for less toxic treatments, multidisciplinary care and support during HCV treatment.

Until more effective and less toxic treatments for hepatitis C are available, strategies for optimizing the efficacy and tolerability of pegylated interferon and ribavirin are needed. The 24-week course of treatment for HCV monoinfected individuals (standard of care for monoinfected individuals

— continued from previous page —

with genotypes 2 and 3) may not be adequate for coinfecting people; high relapse rates after the end of treatment have been reported in previous studies. In APRICOT and A5071, relapse rates in genotypes 2 and 3 were low (from 64% to 62% at week 72; from 80% to 73%, respectively). Extending treatment from 48 weeks to 72 weeks in genotype 1 merits further investigation.

In the meantime, it may be necessary to revisit the treatment paradigm for hepatitis C. Slowing HCV disease progression and improving liver health may be a more realistic outcome for many coinfecting people than eliminating hepatitis C. Improvement in the condition of liver tissue may occur in the absence of a sustained virologic response. In A5071, histologic improvement occurred among 9/26 (35%) of virologic non-responders. Maintenance therapy with low-dose pegylated interferon may be an option for virologic non-responders with advanced liver disease.

Some of the lessons learned from these trials are:

- Treatment with the full dose (800 mg/day) of ribavirin appears to be more successful than dose-escalation.
- The likelihood of achieving a sustained virologic response is extremely low unless HCV RNA is either undetectable or decreases by 2 logs at week 12.
- Growth factors ought to be used for management of anemia and neutropenia during HCV treatment

rather than dose reductions.

Although Roche's *Pegasys* appears to be the therapy of choice for coinfecting people, in

For many coinfecting individuals, slowing HCV disease progression and improving liver health may be more realistic treatment goals.

the absence of a head-to-head study comparing efficacy and tolerability of both products, we cannot be sure. Selecting the type of pegylated interferon may not be the most crucial element in an HCV treatment decision. These studies have led to other pressing questions. Schering and Roche could compare the efficacy and tolerability of their products, or use their resources to sponsor trials that answer questions such as:

- What are the most effective side effect management strategies?
- Should interferon-induced depression be treated preemptively, or on an as-needed basis?
- In HCV mono-infection, those with high HCV RNA ($\geq 800,000$ IU/mL) are less likely to achieve sustained virologic response. Since HCV RNA levels are significantly higher in coinfecting people, 800,000 IU/mL may not be an accurate threshold in coinfection. Is there a prognostic threshold in coinfection, given the higher viral loads? If so, what is it?
- Extending treatment for an additional 24 weeks may

lower the relapse rate in genotype 1. How can clinicians identify individuals who are most likely to benefit from additional treatment?

- There have been a few reports of sustained virologic response among people who did not have undetectable HCV RNA or a 2 log decrease at week 12. Is there any way to identify people who may to achieve sustained virologic response although they did not have an early virologic response?

- How can we identify those who will have histologic improvement in the absence of a virologic response?

An attribution omission in Tracy's HCV pipeline article of February neglected to recognize the contributions of Daniel Raymond. TAGline regrets the oversight.

Now available at the TAG web site
www.treatmentactiongroup.org

White House Blocks Use of Affordable Medicines
Sign-on letter

CROI 2004 Pipeline Report
by Rob Camp

Weak Scientific Basis for First NIH-Sponsored HIV Vaccine Trial
by Richard Jefferys

Research and Policy Recommendations for HCV/HIV Co-infection
by Tracy Swan

AIDS Activists Blast Roche's 'Pay or Die' Policy on Access to Viracept
by Richard Stern

TAGline is also available as a portable document file (pdf) for downloading and printing.

Clave Como Cárcel

Una Sola Inyección IBT Sería el Sueño Para los Pacientes—Y el Terror Para las Grandes Farmacéuticas

‘Cuando fallan los mercados’

En una tentativa para equilibrar nuestro informe <pipeline> de febrero acerca de las terapias de base inmune (IBT por sus siglas en inglés)—las cuales pudieron haber estado un poco sobrecargadas por las terapias de citoquinas y otras esotéricas inmunológicas—este mes tomamos un enfoque más coloquial a lo que algunos ven como el “Santo Grial” de la investigación sobre las IBT: una vacuna terapéutica, muy probable administrada con poca frecuencia, que volvería a la terapia continua antiretroviral anacrónica.

TAGline: No pude evitar notar que mientras que incluyó a varios candidatos terapéuticos de vacuna en su mesa de las IBT, estos no fueron mencionadas dentro del texto de su informe. Personalmente, he estado bombardeando a amigos por los pasados seis años con cuentos de cómo una vacuna terapéutica aparecería y nos salvaría de estos desagradables antiretrovirales. ¡Me esta haciendo quedar mal!

RJ: Yo mas o menos crujo las vacunas terapéuticas todo juntos simplemente porque el principio básico detrás de ellas es el mismo. Así que, me quede un poco preocupado por el espacio.

TAGline: Y también ¿porque usted ha perdido la fe en la base biológica?

RJ: No, para nada. Ha existido avances mayores en la inmunología básica de las células T que sostienen firmemente la base para probar el enfoque, lo cual creo que es muy importante. Brigitte Autran,

específicamente, ha últimamente ha sido muy optimista. Aunque otros investigadores todavía estén escépticos.

TAGline: ¿Los avances? Confieso que no he leído los últimos números del jornal Europeo de Inmunología. Pero ¿cuales avances exactamente?

RJ: Básicamente, las células CD4 T VIH-específicas parecen atascarse en un estado de la “pre-memoria” en toda la gente salvo en los que llamamos “no-progresores a largo plazo.” Así que la enfermedad sin tratamiento es como un tipo de la infección aguda pero persistente.

TAGline: Entonces, una vacuna terapéutica efectiva haría ¿qué? Despertar un sistema inmunológico “pos-memoria?”

RJ: Por así decirlo. La mayor parte de la activación de células T que acompaña la replicación incontrolable de VIH puede ser el resultado de las células T naïve que se activan—no las células T de memoria. Las células T naïve activadas toman unas semanas para madurar en las células T de memoria con funciones y propiedades potencialmente importantes tales como la producción de IL-2 y la capacidad proliferativa. Esto parece raramente suceder en la infección sin tratamiento del VIH. Crear una piscina de células T de memoria VIH-especifico más funcionales ha llegado a ser la meta clave de muchos equipos de investigación—inclusive el del trabajo de la Dra. Autran.

TAGline: ¿Existe algún precedente para esto? Es decir, ¿hay alguna evidencia que esto es aún factible?

RJ: Cuando se inicia HAART, si se ve la evidencia que algunas células T activadas completan su diferenciación en las células CD4 T VIH-específicas de “memoria central” capaces de producir IL-2. Pero los números permanecen debajo de los que se ven en los no-progresores a

largo plazo. Estos datos vienen del laboratorio de Guiseppe Pantaleo. Apresar de que le este poniendo una capa especulación por encima.

TAGline: Wao. Esto se esta poniendo serio. ¿Qué es lo principal aquí?

RJ: Lo principal: Una buena vacuna casi ciertamente puede ayudar el aumento de los números de estas células [CD4 T VIH-especificas de “memoria central” capaces de producir IL-2], de ahí potencialmente preparar mejor al sistema inmunológico para controlar el VIH cuando se pare HAART. Suceda esto o no, por supuesto, está por verse.

TAGline: Entonces, espera. ¿Hemos regresado al paradigma que HAART seguida por una interrupción de tratamiento mas seguida por una vacuna terapéutica? ¿Por qué no solamente la vacuna—desde el primer momento?

RJ: Lo que pareciera inhibir la diferenciación de las células T de memoria es la replicación viral persistente, así que, el uso de una vacuna terapéutica en un medio de viremia incontrolable es improbable generar el tipo de respuestas memorias que buscamos. Inmunizar mientras el individuo está en HAART—y permitir suficiente tiempo para que la respuesta de las células T memoria desarrollen o “maduren”—parece ser la mejor manera de proceder.

Tengo una preocupación acerca de muchos estudios actuales en las que el tiempo de inmunizaciones e interrupciones de HAART pueden estar demasiado concentrados para permitir este proceso de la maduración se realice completamente. Por ejemplo, muchos protocolos han utilizado las inmunizaciones mensuales y/o interrupción de HAART apenas unas pocas semanas después de la última inmunización. Según los inmunólogos, los intervalos de por lo menos tres

— sigue en la próxima página —

meses serían mucho mejor. Literalmente, las nacientes células T de memoria quieren un descanso largo antes de entrar en acción.

TAGline: Me estoy tratando de acordar de su gráfico sobre esto. Mencionó usted a Merck y a Glaxo, pero el producto de Glaxo ni siquiera ha sido probado en humanos, ¿no? Parece que el candidato de Aventis está más adelante en los estudios, pero este ¿no es la vacuna de ALVAC que falló en los estudios preventivos?

RJ: ALVAC está en unos pocos estudios terapéuticos, pero no ha mostrado muchas promesas. El primer ensayo de la eficacia de ALVAC como un preventivo apenas está en camino, aunque la inclusión de AIDS VAX como un componente auxiliar es un problema grande. La vacuna de Glaxo está en la fase I como un preventivo, pero yo no pienso que los ensayos terapéuticos hayan empezado todavía. Hay ensayos terapéuticos planeados por el ACTG para la vacuna de base adenovirus de Merck (fase I/II), otra de base ADN hecho por el Centro de Investigación sobre Vacunas del NIH (fase I) y algo llamado *Dermavir* del grupo RIGHT (pre-clínico).

TAGline: Así que en general, la ciencia está lista. ¿Qué necesita suceder, entonces, para acelerar el desarrollo de algo que nosotros podamos utilizar?

RJ: Pienso que el asunto principal en términos de incentivos para terapias IBT ahora no es lo desconocido, sino la competencia potencial con el mercado lucrativo para productos antiretrovirales ya en venta.

TAGline: ¿Hablamos del canibalismo-fobia?

RJ: De otro manera entendiéndose como el temor de disparándose asimismo en el pie con algo que puede ser bueno para la salud

publica pero malo para el negocio. La verdad sea dicha, una vacuna terapéutica efectiva reduciría la dependencia en la terapia por fármacos y—para estar más claro con mi teoría de conspiración—es posible que esto haga el enfoque

Una buena vacuna terapéutica no es el tipo de cosa que le interesa a las Grandes Farmas.

bastante impopular entre los miembros de la mafia de Retrovirus que tienen las relaciones cómodas con los grandes fabricantes de antiretrovirales.

TAGline: ¿Esto significa que sólo podemos esperar una terapia de base inmune efectiva o una vacuna terapéutica si no disminuye en las ventas de las Grandes Farmas? Que belleza.

RJ: Bueno, quizás. También, los principios inmunológicos sugieren que una buena vacuna terapéutica no se tendrá que administrar crónicamente, y esto no es el tipo de cosa que le interesa a las Grandes Farmas. Veamos la historia del desarrollo de los fármacos para otras enfermedades crónicas pero fatales: la cura de un solo tiro es lo último que quieren—al menos que, por su puesto, puedan cobrar una millonada de dólares cada uno. Lo que les interesa a las Grandes Farmas es que los costosos medicamentos diarios para las enfermedades crónicas son mucho más lucrativos.

TAGline: ¿Supongo que eso significa que para las Grandes Farmas la mejor terapia de base inmune sería una que no trabaje realmente? Entonces estamos jodidos, básicamente. ¿A menos que aparezca alguien de arriba como agua fiestas

al estilo Howard Dean que pueda retar estos grandes intereses?

RJ: Merck pareciera estar tomando el camino a seguir para su candidato—en la manera peculiar que Merck labora a veces. Existe también un movimiento naciente hacia el reevaluar los enfoques a R&D para que, cuando las fuerzas del mercado choquen con la buena medicina, otros mecanismos puedan llenar el espacio.

TAGline: Un ¿movimiento naciente? Me gusta como suena eso. Suena semejante a algo que Paul Bellman me contó recientemente. Y ¿qué de los otros grandes jugadores? ¿Glaxo? ¿Wyeth?

RJ: Sospecho que GlaxoSmithKline apenas acaba de saltar al vagón de las vacunas terapéuticas. Estoy escéptico en cuanto si ellos piensan realmente llevar su producto hasta el final. Es un inmunogen bastante impotente. Wyeth tiene algunos candidatos de ADN+adyuvante de citoquinas que serán estudiados como vacunas terapéuticas.

TAGline: Y ¿qué tal mi escenario de caballero blanco?

RJ: Sí, por supuesto. Por otro lado, más optimista, de todo esto es que los pequeños equipos biotecnológicos potencialmente podrían ganar dinero de este tipo del enfoque más fácilmente que las compañías más grandes—y puede por lo tanto ser más probable entrar a este campo ahora que la ciencia básica les da alguna razón para pensar que las vacunas terapéuticas (y quizás algunas otras terapias de base inmune) podrían proporcionar el beneficio suficiente para ser licenciadas.

TAGline: Benditos son los ágiles y los tomadores de grandes riesgos. †

Siete (menos 4, más 3) Compuestos Para Fijarse la Mirada

Nuestro informe acerca del "pipeline" antiretroviral del año pasado fué acogedor, optimista y entusiasta. ¿Cuán equivocado puede estar un reportero? Golpe #1. A final del año 2003 vimos el derrumbe de SCH-C, el inhibidor de entrada que fue condenado a muerte aún antes de que se secara la tinta en los artículos que lo describían. Según la farmacéutica Schering-Plough, el inhibidor será mantenido al margen mientras SCH-D va hacia adelante. Y a menos de que algo más grave que la arritmia sea provocado por el SCH-D, no se espera que SCH-C sea resucitado.

Golpe #2. También Roche nos provocó un bajón de fin del año, al abandonar al T-1249 debido a "asuntos de viscosidad." (El T-1249 se hizo misteriosamente mucho más viscoso después de los resultados de ventas para T-20 sorprendentemente bajos. A fines del año 2003, la farmacéutica luchaba por demostrar que siquiera 4,000 personas en el mundo tomaban la droga.) Para dedicar más tiempo y esfuerzo a la venta de T-20 (la cual no se vende tan fácilmente; recuérdese, dos inyecciones subcutáneas por día—que cuesta mas de \$20,000), la farmacéutica aparentemente no podía dedicar ningún recurso adicional al T-1249.

Golpe #3. #4. Ambos inhibidores de integrase han sido congelados y no se irán a ninguna parte: El compuesto S-1360 de Glaxo/Shiniogi, recibido con mucha fanfarria el año pasado, fue formalmente enterrado. Glaxo rumor que tiene otro inhibidor de integrase entre bastidores, pero todavía no hay nada que informar. Históricamente, Merck ha sido el líder en tramar el gene de integrase y en comprender su existencia. Pero ellos tampoco han ofrecido noticias sobre cualquiera de su dos famosos compuestos "L" (L-870,810 y L-870,812). O ellos están al punto reestructurar la organización de su división VIH ahora que Dr. Emilio Emini se ha ido, o una de las razones porque se fue Emini es que no había nada interesante con que seguir adelante. "Tenemos que esperar y ver," es cómo terminó nuestro informe del 2003. Al menos con Merck... seguimos esperando.

Compuesto	Clase de Compuesto	Fase	Comentario	Año de Lancha Previsto
T-1249 Trimeris/Roche	Inhibidor de entrada (<i>Blocks fusion</i>)	Fase I	Dejado.	N/A
SCH-C Schering-Plough	Inhibidor de entrada (<i>Blocks CCR5</i>)	Fase I	Dejado	N/A
PRO 542 Progenics	Inhibidor de entrada (<i>Blocks attachment</i>)	Fase 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	Inhibidor de entrarar (<i>CD4 antibody</i>)	Fase 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	Inhibidor de entrada (<i>Blocks CCR5</i>)	Fase II	Once daily oral dosing. Decent (~1.5 log) VL drops at both doses. Fase II to start.	2008
UK-427,857 Pfizer	Inhibidor de entrada (<i>Blocks CCR5</i>)	Fase II	Fase II recently completed. Oral dosing, maybe QD. Food interaction.	2007
S-1360 Shiniogi/GSK	Inhibidor de integrase	Fase I/II	Dejado	N/A
L-870,810/812 Merck	Inhibidor de integrase	Fase I	¿Dejado?	N/A
BMS-488043 Bristol-Myers Squibb	Inhibidor de fusión (<i>Blocks gp120</i>)	Fase 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	Inhibidor de entrada (<i>Blocks CCR5</i>)	Fase II	Fase II now enrolling. Results expected end of this year.	2008

— viene de la primera página —
vo pero desconcertado por un “footprint” desvaneciente y los gastos de marketing en alza. Un año después, en vez de su milagrosa poción despegando al aire como el ratonera mejor construido que se habían dicho ser, ellos se encuentran sentándose en almacenes repletos de la medicina, preocupándose acerca de cuánto ellos tendrán que gastar para parrar la sangre. Mike Barr preparó este informe especial para TAGline.

Parece siglos que el escándalo activista salió sobre las limitaciones en la producción (y el precio usurero) de un T-20 muy anticipada. Los médicos ingeniosos llamaron en sus notas con éstos en posiciones de poder para asegurar el suministro antes de que el distribuidor de *Fuzeon*, ChroniMed, llegara al pueblo. Y en la anticipación de complicaciones con Seguro médico y la burocracia, los coordinadores de ADAP instaron a médicos a colocar sus órdenes para la droga bien en avance de sus verdaderas decisiones de prescribir. Tal era la furia de *Fuzeon*. Un caso del libro texto de la administración triunfante de esperanzas por parte del equipo del marketing de Trimeris/Roche.

A la conferencia de la Sociedad Internacional de Sida (IAS) de julio, el año 2003 fue brindado como “el año de *Fuzeon*.” Y según aún pronósticos más conservadores, *Fuzeon* se puso a llegar a ser la droga verdadera de billones de dólar—un mojón que había eludido la molécula de epónimo de años de Vertex/Glaxo más temprano (véase Barry Werth, 1994).

Grandes olas de protesta se estallaron cuando, a poco de que su aprobación por la FDA, Trimeris/Roche anunciado habría la cantidad suficiente de la droga para sólo 8,000-10,000 de los casos más necesitados—hacia abajo de un anuncio más temprano de 12,000-15,000. Cuatro meses luego la com-

pañía se había invertido curiosamente otra vez, diciendo tendría la droga bastante para 18,000 pacientes mundiales—y esperó ser capaz de ensanchar que a 24,000-32,000 en 2004 y 40,000 en 2005.

En seis cortos meses, su valor en el mercado ha perdido \$860M.

La espalda que mira, esto todo puede parecer un pequeño absurdo. Para al fin de año 2003 la compañía les había proporcionado *Fuzeon* a todos 4,350 pacientes—y verdaderamente se lo vendió a menos que 4,000. (Unos 1,300 *Fuzeon* “kits,” aproximadamente 430 pacientes, fueron distribuidos vía el Trimeris el Programa de Ayuda para Pacientes o “PAP” y así necesidad de ser restada de las figuras crudas de ventas.) Y con una 25% de tasa temprana de terminador (pacientes que discontinúan inesperadamente la droga dentro de los primeros 1-2 meses), que numera fue esperado caer apreciablemente (a en algún lugar alrededor de 2,800 pacientes) cuando la tinta había secado en el informe trimestral. De predicciones de Trimeris de 8,000-10,000 pacientes en *Fuzeon* por fin de año 2003, la realidad absoluta era que ellos habían sido insuficiente por sobre la mitad. 2003 figuras de ventas, inicialmente estimado en \$120 millones—y esperó alcanzar el máximo alrededor de \$1 mil millones, entró en un mero \$36 millones. La pregunta sin respuesta: ¿Qué ha fracasado tanto?

En seis meses cortos el equipo de Trimeris/Roche ha enajenado a sus antiguos campeones de Wall Street, despidió un tercero de su equipo de investigaciones, terminó una relación con su distribuidor principal (ChroniMed), liquidó lo que se

quedó de su cartera R&D y perdió un fresco \$860M de la tapa de mercadotecnia en el proceso.

En un nivel más práctico, la compasión aquí está que la mayor parte de la desgracia de Trimeris era enteramente evitable. Y mientras tiente a asolearse en la venganza agridulce que aparece tener caos forjado en el Trimeris/Roche el camino rápido a la riqueza, el fracaso de Trimeris es bueno para virtualmente nadie. Una lancha enteramente fracasada del producto del primer VIH terapéutico con un mecanismo

sinceramente novedoso de la acción hace probable manda el golpe ondas por las carteras de inhibidor de entrada de otros arribistas. Todavía, hay claramente lecciones de ser aprendidas—y entonces no repetidos. Uno nunca puede saber seguramente cómo valorando y las decisiones tempranas del acceso se hicieron—cuán verdadero el suministro concierne, cuán costoso el desarrollo de la droga—pero en retrospectivo que estas dos decisiones aparecen haber sido esencial.

Un programa ensanchado verdadero del acceso los puede haber ayudado a evitar los problemas más graves que ellos ahora encaran: el consuelo de médico con prescribir la droga, con recepción, y con cuidar paciente más ancha apoyo. Mientras puede haber arriesgado exponiendo demasiados pacientes de rescate a un producto que se mostró para brillar en los estudios melindrosamente manejados de TORO, esto era probablemente un valor de apuesta que apuesta. Incluso si un poco del zumbido hubiera sido rechazado por un cuento del fracaso de *Fuzeon* aquí o allí, un programa ensanchado amplio del acceso temprano en habría vaciado también la plataforma de los casos más necesitados y preparado el terreno para una palabra más extática de boca una vez el producto era verdaderamente en farmacia arrinconada. En este respeto por

lo menos, la 25% de tasa de discontinuadores tempranas que Trimeris ha experimentado desde se lanzamiento no tuvo que ser tan alta.

Entonces, por supuesto, hay el asunto del precio. Las cejas siempre se levantarán cuando el precio de un desesperadamente necesitado nuevo terapéutico entra en apenas unos pocos mil dólares encima de lo que el mercado soporta actualmente. Las sospechas cínicas aparte, uno no puede ayudar pero puede preguntarse si pudiera haber sido una mejor idea para vender más droga en un precio más bajo antes que la decisión que era de hecho hecha: lo valora cielo alto (en la cúspide de una baja y el registro económicos inmensos recibos bajos de impuesto para estados, no menos) y es forzado a sufrir las indignaciones lentas de relleno de forma y signo administrativo lejos en para obtenerle pagó por. Aún el circuitador de pharma Dr. Robert Murphy concedió recientemente que una mitad repleta de los pacientes que quieren verdaderamente tomar la droga (e incluso quizás continuar parecerse a la primera pareja de meses!) simplemente no puede obtenerlo.

Durante el curso de una teleconferencia temprana de febrero, director general de Trimeris Dani Bolognesi resumió el plan de Trimeris para rescatar su terapia salvadora. “Durante la etapa inicial de esta lancha nosotros hemos aprendido mucho acerca de los asuntos frente a esta droga y la mirada extraordinarias delanteras a ver los resultados de nuestro marketing elevado las iniciativas en la recepción de *Fuzeon* en 2004,” él concedió a un grupo de tipo inversión en el 3 de febrero. En términos generales, el plan llama para aumentos inmensos en gastos de ventas y marketing—los costos que ciertamente no pudiera haber sido anticipado apenas hace seis meses.

Ellos incluyen lo siguiente:

- 1) Despedir a ChroniMed y establecer una red de distribución “multi-vendedor.”
- 2) Elevar el conocimiento de *Fuzeon*

La gran pena aquí es que la mayor parte de ésta desgracia era enteramente evitable.

por “obligar” la publicidad y las campañas promocionales. Estos imprimen y las campañas del Internet dirigieron a pacientes, los clínicos, los farmacéuticos, los enfermeros, y educadores de tratamiento será aplicado a través de los Estados Unidos a través de 2004 y “son esperados continuar en varias formas más allá de ese tiempo.”

3) Expedir las bandas de *Fuzeon* entrenaron a enfermeros a las 20 más o menos regiones principales de ventas de Roche a través del país para tratar de girar la marea de terminadores temprano. La brigada de *Fuzeon* viajará a las oficinas de médicos y los hogares de pacientes para ayudar en la administración de la droga. ¡(Uno puede imaginarse el guión como la película *Nido de Cuco*: “Por dios, usted tomará esta droga incluso si yo lo tenga que atar hacia abajo y lo inyecta yo mismo! Y mientras nosotros hacemos eso, quizá rellenaremos unas recetas más...”)

Por otro lado, miembro de junta directiva de AAHIVM y medico bastante famoso de Nueva York, Howard Grossman, no quiere burlarse de la iniciativa sobre enfermeros visitantes. “No está acerca de atar a pacientes hacia abajo,” él discutió. “Hemos visto que muchos pacientes vienen por para estudios, referido

por otros doctores, que nunca obtuvo la enseñanza buena en inyecciones. Un ramo de ellos se entregó el vídeo y dijo mirarlo y entonces lo hace. Por supuesto, ellos tienen los problemas, las reacciones del sitio de inyección de aumento, etcétera y canse rápidamente la droga. Encontramos que eso reenseña a personas tienen algún beneficio verdadero.”

4) Establecer centros de llamadas “out-bound.” Básicamente, una escuadra de televendadores asignado la tarea de seguir personalmente a todas pacientes de *Fuzeon*, nuevas y inciertas (sobre su asentimiento), para asegurar que no se pierden su dosis y que la rellena de prescripciones no se demore.

5) “Mejorar” el *Fuzeon* la combinación paciente. Ponga simplemente, Roche querría mover *Fuzeon* un o dos pasos arriba la cadena del tratamiento: para que doctores lo utilicen como parte de un régimen de segunda o tercera línea—y no esperar hasta una situación de rescate o profundo rescate. Analista biotecnológico de SG Cowen, Yaron Werber, en un informe de 26 páginas de septiembre observó que, “Un factor clave en el crecimiento prospectivo de *Fuzeon* será la habilidad de Trimeris/Roche de mover más allá del uso únicamente en pacientes de profundo rescate—[pero en lugar] incluir esas pacientes experimentados de triple-clase muy probables de beneficiar del tratamiento con *Fuzeon*.”

Al último septiembre, Werber explicó, los médicos caracterizaron 91% de pacientes de *Fuzeon* como rescate profundo y sólo 9% más o menos de terapia segunda o tercera línea. Pero por el 2004 de marzo, consultores médicos a Trimeris le aseguraron que la proporción de pacientes experimentada de triple-clase (segunda y tercera línea) aumentarían al 35%—y aquellos en

— sigue en la última página —

— viene de la página anterior —

rescate profundo representarían un mera 65%, con lo cual aumentaría mucho el mercado general para la droga.” Toda evidencia disponible, sin embargo, sugiere que esto no es de hecho ocurrir.

De una manera, el cambio apenas tal en *Fuzeon* la “combinación” paciente probablemente más reflejaría de cerca a la población jactada del estudio TORO. El problema con esta estrategia, por supuesto, es que personas VIH-positivas que llevan vidas relativamente normales, activas, y sin dolor son improbables concordar a las limitaciones en calidad de vida que trae consigo la administración dos veces diaria de *Fuzeon*. Es la paradoja del programa entero de *Fuzeon* aparece, una y otra vez: aquellos que son más probables de beneficiar de la droga son menos probables de tomarlo. Trimeris/Roche tiene por lo menos tres diseños clínicos del ensayos pos-marketing entre bastidores. La prioridad más alta para ellos (se están preparando para comenzar esta primavera, dicen) será el ensayo que intentará reforzar el caso para su nueva posición estratégica.

Todo este y una destreza pequeña de mano (la compañía ha expresado su deseo a dejar contar a pacientes en tratamiento en lugar de contar los kits de *Fuzeon* enviados—un artificio de contabilidad que tiende a hincar las figuras de ventas de otro modo conservadoras de IMS Health)

puede conseguir invertir la trayectoria hacia abajo de negocios. Pero los puntos clave—el precio y la formulación—no aparece formar parte del plan del rescate para *Fuzeon*.

Alejándose en las sombras se queda una familia Roche dos veces desdénada que puede decide cortar sus pérdidas y irse en cualquier momento. Los tratos de la asociación aparentemente son renovados un año a la vez, y Roche ha hecho su llevar de un gran parte de los costos de ventas y marketing para *Fuzeon* (todo pero \$10 millones de los \$66 millones por básicamente nueve meses de 2003—casi el medio en sólo el último cuarto) contingente sobre ciertos metas de ventas—un arreglo no raro en esta clase del acuerdo. Los gastos de ventas y marketing para 2004 son previstos a seguir ensanchando (aproximadamente \$80-90M), como Roche lanza una campaña relámpago de publicidad además de los centros de llamadas y los equipos de enfermeros nómades.

Si Dr. Bolognesi está preocupado, él ciertamente no lo mostró en la teleconferencia de febrero. Cada revés en la lista de ropa sucia por analistas de problemas y desilusiones fue saludado entusiasmadamente por Bolognesi como otra “oportunidad.” Y cuando fue cruza examinado por un muy comprometido Yaron Werber acerca del compromiso a medio plazo a este producto por Roche, Dani era semejantemente

tranquilo: “Roche continúa expresar su compromiso a este producto. Ellos creen que *Fuzeon* establecerá su lugar con derecho en el tratamiento de pacientes experimentados como nosotros hemos dicho aquí hoy. Ellos creen totalmente que pueden vencer los asuntos que están allí en el mercado en las fases tempranas de esta lanzamiento. Estos tipos se quedarán con este producto a la larga.” Nosotros los deseamos bien. †

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.)