

Induction Abduction

FDA Approval of Oral CMV Drug Would Render Initial Retinitis Therapy Needleless

Twelve years in coming

On February 27th the FDA's Antiviral Drugs Advisory Committee met to consider an application for approval of Hoffmann-La Roche's valganciclovir for the treatment of CMV retinitis in people with AIDS. Michael Marco prepared this position paper on behalf of TAG. A decision on the application is expected later this month.

Cytomegalovirus (CMV) retinitis, a viral disease affecting the eyes and causing loss of vision, was once a rare disease occurring only among individuals with primary immunodeficiency syndromes or autoimmune disorders, organ transplant recipients and immunosuppressed cancer chemotherapy patients. In people with AIDS, CMV retinitis is by far the most common manifestation, accounting for between 77 and 90% of all CMV end-organ disease. In bone marrow transplant recipients, however, there is a much greater incidence of CMV pneumonitis than retinitis.

From the 1980s to 1996, the incidence of CMV end-organ disease among people with AIDS was estimated to range between 10 and 40%. In the new era of highly active antiretroviral therapy (HAART), the incidence rate of CMV—

- continued on next page -

	Indinavir	Efavirenz
USA	\$6,000*	\$4,700
Brazil (generic)	2,928	2,545
Brazil (Merck 2001)	1,029	920
"Low" HDI† country	600	500

* Price per year per person. †Human Development Index of the United Nations, composite scoring of life expectancy, educational attainment, standard of living. Most of sub-Saharan Africa is scored "low."

La Sorpresa de Marcas

Anuncio del Ensayo Humano de Una Nueva Vacuna de Merck, Actualmente en Desarrollo

* * *

'Todavía podría fallar'

* *

Mientras una puñado de compañías prueba o ha probado vacunas potenciales de VIH en voluntarios humanos, ninguno de estos ensayos ha engendrado casi la entusiasmo del último anuncio de oficiales en Merck. Después que cambiar su programa de la selección de vacuna en el overdrive algún hace cuatro años, Merck ahora puede tener algo mostrar para sus esfuerzos. Mark Harrington era uno de un número muy limitado de activistas invitados a la compañía cerró puerta la presentación el mes pasado tarde, y allí permanece muchas preguntas no contestadas. Pero en una era donde noticias de la ruptura terapéutica potencial son más duras y más duras adquirir, nosotros lo pensamos prudente y quizás aún inspirador

- sigue en la página 7 -

Designs for Living

Clinical Trial Veterans from Government, Industry, ASOs Weigh Trade-offs Between

Bemoaning virtual monotherapy

In January the Antiviral Drugs Advisory committee of the FDA met to discuss the trial design for salvage therapy in HIV infection. TAG's Yvette Delph was there and prepared this report.

The meeting, chaired by Roy Gulick of Cornell University, was convened to focus on clinical trial design issues for HIV-infected individuals who have limited antiretroviral therapeutic options. Heidi Jolson, the FDA's outgoing Director of the Division of Antiviral Drug Products, noted that the FDA's interest was in registrational rather than treatment strategy trials and that for the purpose of the meeting, the "highly treatment experienced (HTE) population" would refer to individuals who lacked or had lost response to two or more HAART regimens and who had experience with one or more members of each class of drugs.

Martin Schechter of the Canadian Clinical Trials Network gave an overview of trial design options in adults. He noted that as individuals moved from treatment naïve to salvage, population heterogeneity increased, but that heterogeneity only

- continued on page 3-

for those who have access to HAART—is down well-below 5%.

CMV end-organ disease occurs late in the course of AIDS and is associated with extremely low CD4 counts. The average CD4 count in persons with newly diagnosed CMV retinitis is below 30 cells/mm³. The main symptoms of CMV retinitis include “floaters,” blurred vision, missing portions of vision and flashing light/sparks. Even subtle changes, such as a minor loss of peripheral vision, can indicate the development of CMV retinitis.

Treatments for CMV retinitis are palliative rather than curative. Resistance to the FDA approved antivirals for CMV retinitis, intravenous ganciclovir, foscarnet and cidofovir, is common and no oral drug indicated for CMV induction therapy exists.

In heavily immunosuppressed individuals with CMV retinitis, lifelong maintenance therapy is recommended in order to hold lesions at a quiescent state. Recently published USPHS/IDSA guidelines indicate that “discontinuation of [secondary CMV] prophylaxis may be considered in patients with a sustained (e.g., greater than 3-6 month) increase in CD4+ T-lymphocyte count to greater than 100-150 cells/mm³ on HAART.”

Valganciclovir’s pivotal CMV study

Valganciclovir is the valine ester of intravenous ganciclovir. Were the year 1997, the FDA would approve valganciclovir solely on pharmacokinetic data demonstrating that a 900 mg daily (oral) dose of valganciclovir produced comparable drug exposure (area under the curve/AUC) to that of the standard daily intravenous ganciclovir dose of 5mg/kg. Instead, the agency required the sponsor to conduct a randomized controlled clinical trial demonstrating equivalence between valganciclovir and

IV ganciclovir for induction therapy of CMV retinitis.

Roche WV 15376 was the sponsor’s registrational study which evenly randomized 160 individuals with CMV retinitis to receive valganciclovir (900

mg, orally, twice daily for 3 weeks followed by 900 mg daily for 1 week) or IV ganciclovir (5 mg/kg twice daily for 3 weeks followed by 5 mg/kg daily for 1 week). After the four-week induction phase comparison, all study volunteers received maintenance therapy with open-label valganciclovir (900 mg daily). The primary endpoint was CMV retinitis progression within 4 weeks of initiating treatment using fundus photographs. Progression was defined as movement >750 µm (along a >750 µm front) or new retinitis lesions >750 µm diameter. Statistically, the study was not a traditional head-to-head comparison but a non-inferiority study powered to prove that valganciclovir was not 10% worse than IV ganciclovir. Both arms were evenly balanced for baseline demographics and disease status: ~90% were men; ~70% were on HAART; median CD4 cell count was ~23 cells; median HIV RNA copies/mL was ~4,000; 24% had zone 1 retinitis; and 25% had bilateral retinitis.

Of 146 individuals who completed the 4-week induction phase, 7 of 73 (~10%) individuals in the valganciclovir arm progressed compared to 7 of 73 (~10%) in the IV ganciclovir arm (95% CI, -0.097, 0.100). Sixty-four and 63 individuals had no documented photographic progression in the valganciclovir and IV ganciclovir arms, respec-

tively.

Safety

In Roche WV 15376, safety data were available on 158 individuals. Adverse events were similar for valganciclovir versus IV ganciclovir diarrhea (16% vs. 10%); pyrexia (13% vs. 11%); nausea (8% vs. 14%); vomiting (11% vs. 6%). As expected, the IV ganciclovir had significantly more catheter-related infection, 11% vs. 2%. There were no significant differences in hematological abnormalities between the valganciclovir and IV ganciclovir arms: absolute neutrophil count

<750 cells/mL (21% vs. 19%); hemoglobin 6.5 to <8.0 g/dL (5% vs. 3%); platelets 25,000 to <50,000 (0% vs. 1%).

The sponsor also carried out a 200 person open-label randomized safety study, Roche WV 15705. No significant differences in adverse events or hematological toxicities were noted between the valganciclovir and IV ganciclovir arms.

Discussion

Pharmacokinetically, valganciclovir has shown to provide systemic exposure (AUC) comparable to IV ganciclovir. The sponsor fulfilled the FDA Antiviral Drugs Division’s approval requirements by carrying out a randomized controlled Phase III study of valganciclovir which documented that valganciclovir was non-inferior to ganciclovir for induction therapy of AIDS-related CMV retinitis. The safety profile of valganciclovir is almost identical to well-characterized IV ganciclovir. Its most serious toxicity is neutropenia in which ~20% experience a grade 3 or 4 event by week 4. The sponsor should be commended for studying valganciclovir against the gold standard IV ganciclovir. Other approved CMV antivirals were merely approved using the quick and easy (some say lazy) immediate vs. deferred

Valganciclovir is the first drug to be tested against intravenous ganciclovir since SOCA tested foscarnet in 1990.

trial design. Valganciclovir is the first drug that has been tested against IV ganciclovir for induction since SOCA tested foscarnet vs. IV ganciclovir in 1990.

It has been 12 years since IV ganciclovir was approved by the FDA in 1989. It has taken far too long for industry to bring an orally formulated anti-CMV therapy to market. We needed one year ago. The incidence of AIDS-related CMV retinitis has dramatically declined to less than 5%; nevertheless, valganciclovir will certainly change the clinical management of CMV therapy. With easier administration, adherence to valganciclovir should be better than IV ganciclovir and result in less resistance.

Valganciclovir may hold great promise as prophylaxis for CMV retinitis. Hoffmann-La Roche should continue its positive, collegial relationship with the Adult AIDS Clinical Trials Group (AACTG) and support it in accruing and completing AACTG a3050, "Valganciclovir Pre-emptive [Prophylactic] Therapy for Cytomegalovirus." If international sites in Spain, Australia, or Canada are needed to help with accrual, Hoffmann-La Roche must help in funding these units.

Lastly, Hoffmann-La Roche should cease with its erroneous patient-directed ad campaign warning individuals not to discontinue their CMV maintenance therapy with oral ganciclovir even though they are on HAART and fit the discontinuation guidelines outlined by the USPHS/IDSA. †

— continued from first page, col. 3 —

matters if the variables are strongly prognostic. He questioned whether blinding in salvage trials introduced more bias than it prevented, as it could wipe out the adherence advantage of an arm with lower pill burden.

Community members were unanimous in expressing concern about approving agents with less than 48-week data.

He rued the fact that factorial designs are woefully underutilized in the medical arena.

Carlton Hogan of the Coalition for Salvage Therapy (CST) gave the patients' perspective. The CST was uncomfortable with intensification designs that simply add one new agent to an already failing regimen ("virtual monotherapy") and he stressed that it was vitally important that the FDA proactively offer clear, unambiguous guidance related to the use of more than one investigational agent. The CST advocated strongly that background therapy be optimized individually based on genotypic and phenotypic resistance testing (optimized background regimen (OBR)) and recommended a modified factorial design on top of OBR. With three new agents (A, B, C) this would be:

- A+B+OBR
- A+C+OBR
- B+C+OBR
- A+B+C+OBR

Such a design would improve chances of virologic control in each arm, reduce development of resistance to new agents as well as OBR drugs, allow the effects of individual agents to be discerned, and may be attractive to potential participants. However,

there is no true control arm; it may be difficult to ascribe adverse events to one particular agent with certainty; and, if certain combinations fail to achieve virologic control, study participants would be exposed to toxicity without commensurate benefit.

Dr. Jolson pointed out that in 1999 the FDA had written to sponsors indicating that more than one investigational agent could be used and that the Agency was extremely supportive of factorial designs. The FDA had concerns about intensification trials in salvage populations.

There was general support among the advisory panel for a modified factorial design in HTE individuals. It was felt that it would be unethical to enroll "deep salvage" individuals in trials—they should be granted expanded or compassionate access to new agents.

Michael Marco presented TAG's position.

Daniel Vittecoq of the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) summarized the new approach adopted by the EMA to the registration of new antiretroviral drugs with particularly promising resistance or pharmacokinetic profiles for use in HTE individuals.

Phase II studies would establish the drug dosage in treatment naïve persons or HIV-negative volunteers. Phase III trials in HTE individuals should be superiority designs—either substitution or intensification trials. There would be a 2-4 week assessment of efficacy and a 12-16 week assessment of durability and safety. Primary endpoints would be the proportion of participants achieving "undetectable" viral loads and ≥ 0.5 log10 difference between arms.

Jim Rooney of the Intercompany
- continued on next page -

.....

Collaboration (ICC) gave the agency's perspective. He noted some of the difficulties of trials involving more than one agent: isolating the benefit of a single agent, the limited availability of new agents, and unexpected interactions and toxicities. He suggested that placebos should not be used often in the salvage setting as they would greatly increase the pill burden, (thereby decreasing adherence), and advocated using change in viral load as an endpoint. He suggested a trial design with short-term monotherapy followed by longer-term combination therapy:

Stage 1: New agent "A" vs. placebo or no treatment for 1-4 weeks

Stage 2 (for both arms): A + optimized background regimen (which could include other experimental agents) for 12-16 weeks

Stage 1 would provide evidence of antiviral activity, allow for resistance monitoring and provide short-term safety and tolerability data.

In the discussion that followed, members of the panel suggested that trial designs include an early escape mechanism for non-responders. Endpoints suggested include decrease in viral load, increase in CD4 count, proportion with plasma viral load below detectability and the slope of plasma viral load decline during the first few weeks on monotherapy or initial intensification of a failing regimen. Community members stressed the need for a system for monitoring the safety and toxicity of agents post-registration.

Victor DeGruttola of the Harvard School of Public Health further addressed the issue of the modified factorial design. Although it does not have the full efficiency of the true factorial design, it allows comparison of several agents (A vs. B, B vs. C and A vs. C). Some of the ability to discern all of the interactions among agents is

lost, but it provides the best power to look at interactions between drugs.

Michael Saag of the University of Alabama at Birmingham suggested that study participants be stratified prior to randomization according to the number of treatment options available based on resistance testing. Those with ≥ 3 options would be randomized to receive:

- OBR+placebo
- OBR+A
- OBR+B
- OBR+C

Those with < 3 options would be randomized to receive:

- OBR+A+B
- OBR+B+C
- OBR+A+C

Dr. DeGruttola presented on the choice of endpoints for salvage studies. He questioned whether study withdrawal should be counted as failure or as censored, noting that each analysis is likely biased. He recommended doing both analyses as well as more sophisticated analyses.

Dr. Gulick presented data on the low response rate in HTE individuals. He noted that predictors of response include adherence, baseline plasma viral load, baseline CD4 count, resistance profile, number of active drugs, and drug plasma levels.

In the discussion that followed, it was suggested that baseline plasma viral load should be the plasma viral load off therapy. Endpoints should include: change in plasma viral load (0.4-0.5 log₁₀ reduction in plasma viral load over 8 weeks); resistance; viral fitness; toxicity; adherence and quality of life. The proportion of study participants with undetectable plasma viral load or plasma viral load reduction of 0.4-0.5 log₁₀ over 8 weeks should be correlated with clinical outcome. Predictors of success on therapy should be studied.

Finally, the role of shorter-term trials (e.g., 16 weeks) in assessing the safety and efficacy of new antiretrovirals in HTE individuals was discussed. Some clinicians suggested that "deep salvage" individuals need urgent access to new agents and so shorter-term registrational trials in HTE individuals may be needed. The community members present were unanimous in expressing concern about approving agents with fewer than 24-weeks of data for conditional approval and fewer than 48-weeks for full approval. They noted that there is great need for adequate safety data, especially Phase IV post-registration, and that industry had not demonstrated a willingness to do systematic long-term safety monitoring. Before the FDA grants approval based on shorter-term trials, sponsors should demonstrate that they are committed to looking at long-term toxicities—and systems (cohort studies, databases, etc.) should be set up to monitor drug adverse events. Because FDA approval permits off-label use of drugs, earlier approval may be dangerous. Compassionate or expanded use programs should be set up as soon as the investigational agents go into larger Phase III trials so that "deep salvage" individuals who need these agents to construct a viable regimen may have access to them.

In concluding, Dr. Jolson said that safety data beyond 8 weeks is needed and encouraged sponsors to follow up study participants from early trials for as long as possible. †

Como de Costumbre

La Compañía Glaxo Impide La Importación de La Medicina Genérica Combivir y Se Prepara Para Una Batalla

'Es seguro que perderá'

La carta siguiente, firmado por centenares de activistas alrededor del globo, fue expedido recientemente a Señor Richard Sykes, a Jean Pierre Garnier, a David Stout, é a John Kearney. Ellos son, respectivamente, el oficial (UK) no ejecutivo de presidente y jefe del gobierno, el oficial (UK) de jefe del gobierno, el jefe oficial que opera (los Estados Unidos de América) y el oficial de jefe del gobierno (Africa del Sur) de la gran compañía farmacéutica GlaxoSmithKline. Cuando TAGline va a apretar un pleito, archivado por una coalición de 39 compañías de pharmaceutical contra el gobierno Sudafricano, había comenzado apenas en el Alto Tribunal de Pretoria, Africa del Sur.

Estimado Señores:

Les escribimos como una coalición de abogados de tratamiento de SIDA, los educadores, y providers de servicio para solicitar que GlaxoSmithKline retira inmediatamente de la participación en la acción legal amenazada con respecto a la importación de medicinas genéricas de antiretroviral en Ghana y la Africa del Sur.

Específicamente nosotros nos referimos a sus amenazas de la acción legal contra Cipla para vender *Duovir*, su forma genérica de *Combivir*, en Ghana (*Wall Street Journal*, 1 diciembre 2000), y en

Uganda (carta de Glaxo Wellcome a Cipla, 20 noviembre 2000), y el anuncio por la Asociación de Fabricantes de Pharmaceuticos de Africa del Sur de su intención para traer el traje contra el gobierno Sudafricano en el marzo 5 (*Reuters*, 15 enero de 2001).

Como usted no es la duda bien enterado, de dos terceros de los 34 millones de VIH de mundo infectó a gente vive en Africa, el continente más pobre de mundo. ONU/SIDA estima que 4.2 millones (20%) de población de Africa del Sur de 39.7 millones, 820,000 (8.3 %) de 21 millones de gente de Uganda, y de 340,000 (3.6 %) de 19 millones de gente de Ghana son infectados con VIH. Las rentas por habitante en la Africa del Sur son \$3,160 por año (aunque la mayor parte del VIH infecte a población gana mucho menos que eso, si ellos tienen suerte suficiente en ser empleado en todo), mientras las rentas por habitante en Ghana son apenas \$390 por año, y por eso en Uganda es \$320.

Creemos que los pleitos amenazantes para prevenir a gente en pobre países-ya asombroso bajo el peso del pandemic de SIDA, deuda excesiva a bancos occidentales, a la pobreza, y a underdevelopment de accesar las medicinas de antiretroviral de salvamento y socorrismo son simplemente inaceptables de una moraleja y el punto humanitario del panorama.

GlaxoSmithKline tiene varias otras opciones antes lo que habilitaría lo SIDA el aumento, antes que la disminución, el acceso a medicinas de antiretroviral entre gente infectada en países reveladores:

Inmediatamente herramienta, sin el respecto a negociaciones con países de anfitrión, los descuentos escarpados en los precios de antiretroviral endrogan a niveles de affordable. Empareje el precio genérico de ofren-

da (por ejemplo, con Cipla, el precio al por menor no su mejor precio aparece ser \$1.72/day para *Duovir* - centavos apenas veintiocho más bajos que Glaxo posee el descuento anunciado a \$2.00/day para *Combivir* en Rwanda, en Senegal, y en Uganda). Proporcione antiretroviral las drogas en programas de donativo, que puede consultar presumiblemente algún impuesto beneficia para su compañía. Si usted escoge para no emprender el gasto de proporcionar el descuento las drogas de antiretroviral a países pobres dónde están ellos muymente desesperado necesitado, permite los fabricantes genéricos fabricar y distribuirlos en su utilidad.

Ninguno de estos pasos afectaría sus mercados en países ricos, que es donde sus ganancias vienen de. Según su propio portavoz, citado en el *Wall Street Journal*, Africa representa menos que uno por ciento de rentas de GlaxoSmithKline o ganancias. Dudamos que usted gana las ganancias significativas en Ghana, en Uganda o en la Africa del Sur en las medicinas de overpriced que pocos puede proporcionar.

Apreciamos los esfuerzos de Glaxo para desarrollar los tratamientos nuevos para VIH, y nosotros reconocemos que usted ha invertido los recursos significativos en el desarrollo, en probar, en la aprobación, en la distribución, y en la venta de medicinas de antiretroviral. Sin embargo, ¿qué uso es estos descubrimientos para el 95% del mundo VIH infectaron a población que no los puede proporcionar en precio corriente? ¿Puede mantener realmente usted que 30 millones de gente deben morir porque ellos no pueden proporcionar sus drogas? Reconocemos que no estamos hasta la industria sola resolver los asuntos de la infraestructura del cuidado de la salud, del liderazgo político, y de la movilización social que responder al

- sigue en la próxima página -

El Día Mundial de la Solidaridad Para El Acceso de las Medicinas

Una coalición internacional de 65 grupos de activistas y sobre 100 activistas de SIDA, los educadores, trabajadores de cuidado de salud y de servicio de seis continentes y muchos países alrededor del mundo visitaron hoy GlaxoSmithKline, uno de las compañías más grandes de droga de mundo, para retirar los pleitos amenazados en Ghana, en Uganda, y en la Africa del Sur que se piensan para bloquear gente con SIDA (PWAs) en éstos. Los países de tener acceso a medicinas anti VIH genéricas. La coalición, dirigido por la Coalición del Health Gap, por el Grupo de la Acción del Tratamiento (TAG), y el Grupo de Crisis de la Salud de Hombres GMHC), tomaron esta acción porque en el noviembre 2000, Glaxo amenazó demandar Cipla Ltd. de India, un fabricante genérico de pharmaceuticos, si Cipla continuó vender su *Duovir* genérico, una combinación de las drogas de SIDA AZT y 3TC (vendió por Glaxo como *Combivir*).

Además, Glaxo ha unido cuarenta otras compañías de la droga a demandar el gobierno Sudafricano para una 1997 ley pensó para ensanchar el acceso a drogas genéricas baratas en la Africa del Sur. Los activistas escribieron, "Creemos que los pleitos amenazantes para prevenir a gente en pobre países—ya asombroso bajo el peso del pandemic de SIDA, deuda excesiva a bancos occidentales, a la pobreza, y al surdesarrollomencia de accesar las medicinas de antiretroviral de salvamento y socorrismo son simplemente inaceptables de una moraleja y el punto humanitario del panorama." En lugar, los activistas sugirieron que Glaxo:

- Reduce inmediatamente los precios de las drogas antiretrovirales al niveles razonables en países pobres;
- Empareja el mejor precio genérico de ofrenda (el *Duovir* de Cipla se vende para \$1.72 en Ghana);
- Proporciona antiretrovirales gratis en los programas de autodisponibilidad de droga; y/o
- Permite que los países pobres pueden dejar los fabricantes genéricos hacer o importar las drogas.

Mark Harrington de la parte de TAG dijo, "Anunciamos hoy un Día Global de la Solidaridad en el marzo 5, el día cuando la Asociación de Fabricantes de Pharmaceuticos del Africa del Sur contra el acceso genérico legal de la droga viene antes el tribunal en la Africa del Sur. En ese día, algunos agrupan tomará la acción directa contra compañías de droga, contra las organizaciones del comercio de pharmaceutical, o contra los Estados Unidos. Representante de Comercio, que acaba de la acción de traer contra Brasil para fabricar antiretrovirals genérico. El programa en Brasil alcanza sobre 85,000 personas con SIDA y ha salvado miles de vidas. El programa ningún otro—si el ONU/SIDA la iniciativa del Acceso que Acelera o el de mucho touted, pero hasta ahora insignificante, descuentan anunciado por cinco compañías grandes de la droga dura Puede—alcanzan los números significativos de gente con HIV en los países más pobres de mundo." El marzo de 5, Día Global de la Solidaridad, fue iniciado por la Campaña de la Acción del Tratamiento (TAC) de Africa del Sur, una organización de advocacia de "grassroots" que ha estado luchando por hacer drogas anti SIDA disponibles a la Africa del Sur, donde se estimó 4.2 millones de gente viven con VIH.

Nota: En el 5 de marzo los proyectos para manifestar se aplazaron hasta el 12 de marzo debido a la tormenta de nieve. El ensayo fue aplazado el abril por el juez para que TAC pueda llegar a ser la parte del caso como un "amigo del tribunal." †

otras compañías globales de pharmaceutical, anunciado en mayo 2000 su intención para proporcionar los descuentos escarpados en medicinas de anti-VIH a países reveladores, muchas liberaciones de la prensa se han publicado, ¿pero cuántas píldoras descontadas han alcanzado cualquiera en Africa o en otra parte en el mundo revelador? ¿Cuántos vive ha sido salvado?

Más de millones de gente alrededor del mundo ha muerto de SIDA desde que ese anuncio, y ahora usted, junto con 39 otras compañías, va al tribunal a parar el gobierno Sudafricano, con la epidemia peor de mundo, de obtener las terapias del salvamento y socorrismo por medios establecidos como legal bajo la cláusula de TRIPS del tratado de la Organización del Comercio de Mundo. La cláusula de TRIPS permite el otorgar de una licencia obligatoria en caso de que donde hay una emergencia nacional. ¿Cómo podría negar usted que SIDA constituye una emergencia nacional en países tal como Ghana y Africa del Sur?

Apelamos a usted cesar inmediatamente y para desistir de usar los sistemas del tribunal en Ghana, Uganda, la Africa del Sur, y en otra parte en el mundo revelador prevenir VIH infectó a gente de accesar la vida las medicinas de antiretroviral que salvan.

Sinceramente suyos,

[varias páginas de firmas] †

pandemic de SIDA necesita.

Sin embargo, es también importante que compañías de droga no parese en la manera de salvar el vive de

gente para quien el precio de drogas es a menudo el principal, y a veces el único, el obstáculo al tratamiento.

Despues que Glaxo, junto con cuatro

continued from first page

resumir brevemente los pocos hechos duros actualmente a mano.

En el mes pasado Merck anunció que es ha comenzado los ensayos humanos de una vacuna experimental nueva de VIH que ha engendrado bastante un pedacito de la entusiasmo dentro de la comunidad científica. El ensayo, que comenzó apenas hace algunos semanas, es de ser conducido primero valorar la seguridad en saludable, voluntarios de adulto de uninfected. Mientras detalles repletos de la vacuna y el protocolo de investigación se retienen hasta que su presentación en el reunir del abril Keystone en Colorado, la compañía tenga una reunión especial con una puñado de activistas de SIDA de comunidad en su Estación de Whitehouse, el sede de NJ hace varios semanas. Ha presentado también sus datos preliminares a la Vacuna de SIDA el Comité Consultor de los Institutos Nacionales de la Salud. Según lo que información pequeña está disponible acerca de la vacuna, se ha mostrado aparentemente capaz de prevenir monos de laboratorio expuestos a un esfuerzo virulento de VIH de enfermándose. La mayor parte del control de unvaccinated hace tonterías, por el contraste, muerto o con SIDA.

La vacuna hace no, sin embargo, previene la infección con VIH. En este experimento que los monos llegaron a ser infectaron con VIH pero eran de algún modo capaz de mantener el virus en el cheque. Mientras los monos, a la fecha, reportedly muestra no signos de la enfermedad, se deben notar que el período de la observación de continuación en este estudio de preclínica es todavía más bien corto. En este tiempo, nadie puede decir apenas cuán larga la protección aparente de la vacuna durará. Es nada en absoluto improbable que los monos se enfermarán eventualmente y morirán -aún después de una enfermedad inicial libre el perio-

do. Pero aunque la vacuna acabe por meramente poniendo de poste el comienzo de la enfermedad, podría representar todavía un avance mayor en el control de la epidemia de SIDA. Si, por ejemplo, el uso de la vacuna tiene como resultado los niveles más bajos de sangre de

Merck no hablará sobre detalles repletos de la vacuna hasta que su presentación en el reunión Keystone, al fin de abril.

VIH, esto puede traducir en una probabilidad magníficamente reducida de transmitir el virus. Y si puede mantener los individuos infectados de VIH vivos más largos sin la necesidad para el régimen oral complicado de antiretroviral, la vacuna quizás ofrezca ambos un nuevo espera las regiones de impoverished del mundo (considerando, por supuesto, que se hace disponible por algún tipo del programa subvencionado de la distribución) así como también presta un arrendamiento nuevo en la vida para personas actualmente enslaved a -o fallar a causa de- Los requisitos complejos de terapias actuales de anti VIH. Tradicionalmente, las vacunas han trabajado estimulando el sistema inmune producir anticuerpos al virus en la pregunta. Pero en la infección de VIH, la habilidad de vacunas diseñó para estimular la producción de anticuerpos de anti VIH ha reunido con resultados diversos o fracaso total (por ejemplo, el producto de AIDSVax de VaxGen., actualmente en estudios de Fase III en Thailand, Tanzania y el U.S.)

La vacuna de Merck es dicha a diseñó para estimular el brazo de celular de la respuesta inmune antes que el un mediated por respuestas de anticuerpo. La mayoría de las infecciones de la viral, quizás con las excepciones notables de hepatitis B y rabia, son traídas abajo

control por el brazo de celular del sistema inmune con o sin la ayuda de una respuesta de anticuerpo. Por revving arriba la actividad de las células de asesino T de cuerpo, el celular aumentado la respuesta inmune es entonces capaz de atacar el virus destruyendo las células que lo ha infectado ya. Merck había procurado más temprano un enfoque semejante por el uso de llamado "el ADN desnudo." El ADN desnudo implica la inyección de pedacitos de los genes de VIH directamente en un individuo. Desgraciadamente, las respuestas de la célula de asesino T engendradas por este enfoque no eran bastante hasta el trabajo. Por la sintonía de

multa que esto se acerca más temprano, Merck aparece haber propuesto un mucho más producto de inmunogenic este tiempo. La llave, parece que, resulta para ser la adición de un "vector" de adenovirus a la combinación. Un componente común a muchas terapia del gene y programas de investigación de vacuna, el adenovirus es un virus capaz de causar el resfriado común. Tinkering cuidadoso con el adenovirus, sin embargo, lo rinde incapaz de causar la enfermedad pero, aparentemente, lo hace un componente muy útil a una vacuna efectiva. Otros vectores posibles de viral que están bajo la investigación por varios fabricantes de vacuna incluyen canarypox, vaccinia, salmonella, virus (VEE) venezolano de encefalitis de equine, Ankara (MVA) modificado de virus de vaccinia, Bacillus Camille Geurin (BCG), vector de herpesvirus, y virus amarillo de fiebre.

El uso de este adenovirus facilita magníficamente la entrega de los genes desnudos del ADN directamente en el targeted las células inmunes. El enfoque que Merck encontró la mayoría efectivo era el familiar "de empujo principal" la sucesión de inmunizaciones. El sistema inmune es "preparó" primero con una inyección de apenas la vacuna desnuda de ADN. Una vez que esto se

ha hecho, la inyección del “motor auxiliar de propulsión” del producto dirigido de adenovirus se administra. Como resultado, los niveles de células de asesino T capaces de atacar VIH se aumenta magníficamente. A pesar de toda la entusiasmo que rodea el anuncio, Merck no es la primera compañía de seguir esta estrategia parcial de vacuna de protección. Los científicos en la Universidad de Harvard han informado también éxito semejante con tal un enfoque -aunque ellos usaron una vacuna diferente construye (ve el *TAGline* del enero 2001). Semejantemente, los equipos de colaborativo de investigación en la Universidad de Emory/NIAID y la Universidad de Yale/el Centro de Investigación de Aaron Diamond ha presentado también los resultados semejantes con sus enfoques.

Pero el producto de Merck es el primer de estos entrar verdaderamente los ensayos clínicos humanos. El Yale/vacuna de Aaron Diamond, sin embargo, puede ser también pronto cambiarse a los ensayos humanos. La parte de la entusiasmo sobre el anuncio de Merck proviene de la historia larga de la compañía de investigación y desarrollo tecnológico de vacuna. Merck es uno del mundo más grandes y la mayoría de los fabricantes experimentados de vacuna (junto con SmithKline y Pasteur Merieux).

Aún como Merck minimiza las esperanzas para su estrategia más nueva de vacuna, no excluye la posibilidad que la

vacuna quizás resulte todavía protectora en humanos. La parte de esta especulación deriva del hecho que la dosis de desafío en los animales del laboratorio era mucho más grande y mucho más virulento que lo que un humano al inoculum humano traería consigo típicamente. Pero en el tiempo actual, esta posibilidad es puramente especulativa. De hecho, Merck aparece ser preocupado bastante que aún el snippets de información que se ha permitido para salirse fuera hasta este punto puede tener como resultado las esperanzas indebidadas y la desilusión inevitable. Aún la vacuna debía probar exitoso, el cuidado de oficiales de Merck, todavía no estaría por años disponibles. Y es todavía muy posible que la vacuna podría fallar simplemente. Un beneficio posible adicional a este enfoque parcial de la protección—si con el candidato de Merck o el Harvard, Emory o Yale construyen—es la aplicación adicional a individuos ya infectado con VIH. Ponga simplemente, si cualquiera de estas vacunas prueba eventualmente capaz de aumentar la defensa inmune natural del cuerpo contra el virus, ellos quizás sean esperados razonablemente ser útil como tratamiento. Y Merck parece dócil a apenas tal una estrategia de dos pronged del desarrollo. La compañía ha dicho que lo estado bastante dispuesto a probar si la vacuna quizás sea útil para el tratamiento de gente ya infectado con VIH. De hecho, un anuncio reciente de la compañía informó que Merck pondrá la vacuna en la gente positiva de VIH dentro de los próximos tres meses. Para

ahora todo podemos hacer es el reloj y la espera. Los dedos cruzaron. †

Would you like to continue

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

Treatment Action Group (TAG)
350 Seventh Avenue, Suite #1603
New York, New York 10001

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

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 Aguiar

Board of Directors

Barbara Hughes
President

Laura Morrison
Secretary/Treasurer

Lynda Dee, Esq.
Richard Lynn, Ph.D.
Alby P. Maccarone
Sally Morrison
Mark O'Donnell
Bruce R. Schackman
Gregory Thompson

Founding Director

Peter R. Staley

Senior Policy Director

Mark Harrington

Infections and Oncology Project

Michael Marco

Antiviral Project

Yvette Delph, M.D.

Administrative Director

Regina Gillis

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.
David Geffen
Michael F. Giordano, M.D.
Elizabeth Glaser (*In memoriam*)
Margaret A. Hamburg, M.D.
David D. Ho, M.D.
Mike Isbell
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

350 Seventh Avenue, Suite 1603
New York, NY 10001
Tel. (212) 971-9022
Facs. (212) 971-9019
E-mail: tagnyc@msn.com
www.treatmentactiongroup.org