

Trust Busting

Abbott, Trimeris/Roche Pricing Decisions Rekindle Old R&D Cost Questions

A generic RTV on the horizon

Subsequent to the release of a provocative new book by Chicago Tribune business correspondent Merrill Goozner (the book is titled "The \$800 Million Dollar Pill: The Truth Behind the Cost of New Drugs"), TAGline decided to check in with cross-town treatment writer and fellow muckraker, one Robert Huff, to get his take on Goozner's new math.

After dozens of interviews, with the likes of Bob Yarchoan, Dale Kempf, Larry Corey, Whaijen Soo, Mickey Salgo, Dan Hoth, John Leonard, Emilio Emini, (the list goes on...), Goozner concludes, perhaps predictably, that the true research and development cost of new drugs—and the inhibitors of HIV protease in particular—comes nowhere near the famed 2001 Tufts University Center for the Study of Drug Development figure of \$802 million (see little table above). But, alas, Dr. Huff was on his way to a glitzy California GSK retreat and even a little prematurely frazzled by impending preparations for a May 25 appearance before an NIH public hearing. Would the Norvir patent be revoked by a kind of governmental *lèse majesté*? Custodial contempt? It's the David of Essential Innovations vs. the usual Goliaths. Stay tuned. †

R&D Costs, Unplugged

Estimates of R&D Costs Incurred To Develop and Bring to Market the Following Protease Inhibitors (millions)

Drug	R&D Est.	Source
Invirase	≤\$100M	Interviews
Norvir	≤100	J. Leonard
Crixivan	312†	Internal memos
Viracept	150	SEC docs.
Agenerase	<200	SEC docs.

†Goozner's estimate of Merck's total investment in HIV research up to Crixivan licensure is \$623M.
Source: Merrill Goozner, "The \$800 Million Pill," (Univ. California Press, 2004)

Fuzeon Fracasa

El Torpe Lanzamiento De T-20 Reclama Sus Primeras Víctimas, Mientras Que Las Pérdidas Se Extienden

* * *

La maldición del "finalizador temprano"

* *

Este año se celebra el primer aniversario de la licencia otorgada por la FDA para T-20 (Fuzeon). La tan anticipada y comentada terapéutica fue mundialmente aclamada, como también lo fue su patrocinador, por su innovación y perseverancia. Siguiendo un desarrollo clínico tortuoso y, a veces controversial, el primero en una nueva clase de antiretrovirales agrupados genéricamente como inhibidores de ingreso, celebraron su lanzamiento oficial en la conferencia del IAS, en una París sofocante, durante el último mes de julio y, a pesar de los prolongados reclamos por faltas y prodigias predicciones de un rápido e impresionante posicionamiento, el conocimiento avanza a paso de moribundo—y Trimeris se encuentra a sí mismo inundado de efectivo, pero confundido por

— sigue en la página 10 —

Pharmacy By Fiat

Little Noticed Ban Of Little Used Drug Triggers Little Known Investigation

Whither the checks and balances?

On April 9th, a New York City treating physician, Dr. Paul C. Bellman, submitted a treatise length letter of protest to members of the Public Health Service (PHS) panel responsible for meting out the government's Guidelines for the antiretroviral treatment of HIV-infected persons in the United States. What prompted Dr. Bellman's action was his discovery of a decision on the panel's part to ban the use of hydroxyurea (aka hydroxycarbamide) in the setting of HIV—a use for which Dr. Bellman had experienced considerable success in some of his trickier patients. One ridiculously poorly designed (and executed) ACTG study was cited as the sole supporting evidence for the decision (ACTG 5025), several authors of which serve on the Guidelines panel itself. The role of Bristol-Myers' influence, particularly in the design and interpretation of the 5025 study, was also explored.

As these catalytic events often do, Dr. Bellman's response to the hydroxyurea ban led him (and subsequently, one TAGline editor) to undertake a much broader look at the make-up and operations of the Guidelines panel itself—and then deeper still to the incestuous nature of the entire enterprise: from drug development to clinical trials to regulatory approval to the final

— continued on next page —

— continued from first page —

prize of being designated preferred or unpreferred status. Regardless of one's pre-existing or reflexive prejudices about this particular drug, might it not be useful to examine the larger issues? TAGline thought it might.

As much of Paul's letter that would fit is re-printed below.

But first, a few disclosures:

Dr. Bellman was this editor's treating physician shortly after the Vancouver faux eradication hoo-hah—when it was discovered he was one of a very few AIDS docs in New York at the time to offer the ultra-sensitive PCR assay. Said newsletter editor occasionally seeks Bellman's medical advice even today. They also published a letter together in a 1998 issue of Lancet describing patient's use of hydroxyurea to wean him off HAART. An unedited version of Dr. Bellman's letter, complete with references, a detailed analysis of the 5025 study as well as other relevant studies—and short asides on both immune activation and cellular resistance, is available for the asking.

April 9, 2004

To Whom It May Concern:

This letter is to bring to your attention my concern that the recent Guidelines issued by the Department of Health and Human Services ("Guidelines For the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1 Infected Adults and Adolescents") contain a serious error that, if followed, could potentially jeopardize the health of my patients as well as others and also potentially restrict physicians and patients from choosing appropriate and reasonable treatment options in a range of settings of HIV care. This guideline was brought to my attention by my patient who... mentioned [in his HIV/AIDS magazine] that he was being treated by me, his physician, with a combination of ddI and hydroxyurea and that the current Guidelines advise that hydroxyurea "should generally not be offered" to any HIV-infected a patient.

In his letter, [this patient] states that I had suggested ddI and hydroxyurea as a possible alternative to a treatment interruption which he was keen on doing.

After reviewing the Guidelines and

Given the potential life-saving value of this drug for some patients, the Panel's strong disapproval of it is of great concern.

the supplement explaining why hydroxyurea should not be used, I feel that a serious error has been made in which the actual known and well-reported efficacy of this therapy has not been properly regarded. In addition, the toxicity of the therapy has been dramatically exaggerated. I believe that the efficacy and toxicity of hydroxyurea-based therapy was not properly regarded, and that the rest of the relevant medical literature was excluded from consideration.

Given the potential life-saving value of hydroxyurea for some very sick patients living with HIV infection, the Guidelines' strong disapproval of this medication is of great concern and, I believe, raises important questions regarding potential biases regarding how these Guidelines have been developed. I feel these biases also need to be addressed and will discuss them in some detail in this letter.

The Guidelines, issued in July 2003, specifically state that hydroxyurea "should not be offered" by physicians to HIV patients "at any time." The Guidelines state that they are evidence-based (DII) and weigh the strength of the recommendations based on evidence. I was surprised and disturbed that the committee felt they could distill all the data and research on hydroxyurea to this simple prohibition despite the fact that

numerous clinical studies have been published showing the importance, efficacy and safety of this drug.

The consensus committee, perhaps anticipating the criticism their recommendation might cause, did outline the reasons for their decision more specifically in a supplement, dated March 23, 2004. In my opinion, a careful reading of this supplement shows the consensus recommendation that hydroxyurea "should generally not be offered at any time" is based on a highly selective, even restrictive, reading of the body of medical literature on hydroxyurea. This reading excludes the substantial body of medical evidence regarding its efficacy and actual toxicity, and cites information from only one clinical trial run by the ACTG trials program, ACTG 5025, published in *AIDS* which I will discuss in detail. However, this trial was not designed to specifically assess the antiviral efficacy or toxicity of hydroxyurea, and its use by the panel to draw a conclusion regarding hydroxyurea is poorly considered.

It is my observation that the NIH/PHS Guidelines panel is rooted in a medical paradigm that unfortunately has not been properly examined, questioned and criticized internally by the panel members or externally by other interested parties. This clinical paradigm of HIV care, as represented by the consensus Guidelines, includes multiple features. It includes not only the synthesis of scientific research, clinical studies, and clinical experience that it presents itself as, but also the individual and collective biases that inform these Guidelines.

These Guidelines have been generated in an economic, cultural and political context that more specifically includes factors such as how doctors are educated, the influence of drug companies in setting the agenda for

Letters to the Editor

From: "Krome, Katie" <kkrome@golinharris.com>
To: <tagnyc@msn.com>
Subject: Data Error in March TAGline Issue
Date: Wed, 31 Mar 2004 16:13:55 -0600

Mike Barr or Rob Camp-

In reading the latest *TAGline*, we noticed an error in a piece of data reported. The BMS-488043 compound was listed as being only in Phase IB when actually the compound is in Phase IIa. The most recent Phase IIa study information was recently released at the 2004 CROI conference. Additionally, this compound is an attachment inhibitor, not an entry inhibitor.

I have included the text of the article in question, written by Rob Camp for the March 2004 issue. I have also attached a copy of the BMS press release issued for the attachment inhibitor (BMS-488043) at CROI.

Bristol-Myers Squibb would like to see this information corrected and reissued to all outlets that might pick up your articles. I would appreciate any help with this request. Please give me a call (I also left a message on the general mail box for TAG) so that we may determine how best to reissue the correct information.

We greatly appreciate your efforts in everything you do.

Thanks so much,
Katie Krome

Dear TAGline,

I just received the March issue of *TAGline*. It was really excellent. The article on Fuzeon was very good. It was smart, informative and clever journalism. The chart on entry inhibitors was also really useful. TAG is doing a real service to the field by publishing information like this.

The interview with Richard on immune therapies was also informative, though I am doubtful that drug company fears about cannibalizing the treatment market are a big factor in the limited progress on therapeutic vaccines. With all due respect to Brigitte Autran, there is still no proof of concept either in monkeys or animals for any viral infection that I know of. And companies like Merck, which now have a very limited commercial stake in HIV drugs, would be very happy to have an effective treatment vaccine.

David Gold
(*David Gold is the founder, along with Victor Zonana, of Global Health Strategies in New York.*)

We welcome your thoughts and comments.
E-mail us at tagnyc@msn.com, transmit a FAX at (212) 253-7923, or send us a letter at *TAGline* Editor, Treatment Action Group, 611 Broadway Suite. #612, New York, NY 10012.

most clinical research, the way that health care is delivered in clinical trials, the economic incentives of all the participants in the health care system, the way that only some doctors are selected to be on the consensus panel, the sources of income for those doctors, the payments made by drug companies to doctors, and so on. In the case of hydroxyurea, a generic drug, I believe that drug company interests to maximize profit embedded in a paradigm in which there are not appropriate checks and balances have led to its unwitting exclusion.

My proposal of this underlying paradigm is not intended and should not be construed as a personal or moral attack on the panel members but rather a factual examination that, if considered properly, can help the paradigm evolve to more effectively meet patient care needs.

The panel's supplement begins by stating that hydroxyurea is indicated for the treatment of certain malignancies and sickle cell anemia. The

supplement also states that its potential safety and efficacy for treatment of HIV have not been established, and that clinicians should be aware of certain safety precautions regarding its use. The supplement then proceeds to describe hydroxyurea's potential mechanisms of action. Up to this point, the information presented is correct and reasonable. In the next paragraph, however, it is claimed that hydroxyurea is both highly toxic and ineffective as an HIV treatment, based on a study referred to in detail. I have several points of contention with this statement, which are elaborated below.

First, ACTG trial 5025, the only controlled clinical trial cited in the supplement as well as the only clinical trial done by the ACTG regarding hydroxyurea, is used to draw significant and, in my opinion, unwarranted conclusions regarding hydroxyurea's safety and efficacy. ACTG trial 5025 was a multi-center, partially blinded, prospective randomized trial of 202 HIV-infected subjects

conducted to determine whether therapy intensification improves long term rates of virologic suppression. Essentially, the protocol took patients who were already doing well on AZT/3TC/indinavir, as determined by the maintenance of undetectable viral loads, and randomized them in the following way: one third continued their previous treatment, one third changed to d4T/ddI/indinavir and one third changed to d4T/ddI/indinavir and hydroxyurea. The purpose of this study was to see if patients who changed treatment had better outcomes in terms of maintaining an undetectable viral load. This would show that ddI/d4T might be a more potent nucleoside backbone than AZT/3TC with a protease inhibitor.

The supplement reports that the trial shows "that there were no differences in viral load suppression between patients receiving hydroxyurea 600 mg twice a day in combination with ddI/d4T/indinavir compared to those receiving the combination regimen

— continued from previous page —

without hydroxyurea.” This falsely suggests that the trial showed that hydroxyurea lacks antiviral potency. As a clinician who is familiar with the various studies on combination therapy and is concerned with maximizing antiviral potency, achieving and maintaining viral suppression and minimizing the development of resistance and toxicity from long-term treatment, the results of this trial mean nothing in terms of measuring hydroxyurea’s antiviral effects for the following reasons.

AZT/3TC/indinavir and ddI/d4T/indinavir are highly potent regimens that will achieve and maintain undetectable viral levels in virtually every naïve patient who takes them. The limiting factors of these combinations which prevent patients from achieving undetectable viral levels are not their potency, but rather their associated adherence and toxicity issues. Switching from AZT/3TC to d4T/ddI created increased adherence challenges requiring at least five separate doses on an empty stomach each day. Also, d4T/ddI is a markedly more toxic nucleoside combination than AZT/3TC. In fact, the trial results reported that “dose-limited toxicities rather than virologic rebound accounted for the differences in treatment failure among the study arms.” The study authors drew no conclusions regarding hydroxyurea’s potency, but the consensus panel did.

Amazingly, this study was not even designed to compare the effects of adding or removing hydroxyurea in terms of achieving undetectability, but rather the effects of hydroxyurea in maintaining undetectability. As a clinician, the limiting factors of maintaining the efficacy of a regimen once undetectability has been achieved are once more toxicity and adherence issues. Once patients achieve undetectability, studies show that almost every

patient who continues to tolerate and adhere to the combination therapy maintains undetectability or maximal viral suppression. So how could the addition of hydroxyurea to highly potent combination therapy of adherent patients who

Multiple studies have demonstrated the clinical efficacy of hydroxyurea in HIV-infected individuals.

tolerated the regimen and were already undetectable be expected to provide a measure of its antiviral potency by improving their efficacy or viral load suppression?

The supplement states that the results of the study show no additional antiviral effect from hydroxyurea and purports that this shows that hydroxyurea is not potent. In fact, no drug, no matter how potent, would show antiviral potency when added to regimens of patients who are already undetectable. No drug company would ever test a drug in this clinical setting to assess its potency! Even if the tens of thousands of patients could have been accrued in this trial that could have statistically powered any clinically meaningless difference between the hydroxyurea and non-hydroxyurea group in terms of maintaining undetectability, the stated objective of the trial, toxicity and adherence issues would drive the results over time. The differences between the groups in this study were, in fact, due entirely to adherence and toxicity issues. In my opinion, although this was a clinically controlled trial run by the ACTG, the trial itself is invalid if its goal or intent was to show or not to show an antiviral effect of hydroxyurea.

In fact, multiple studies have confirmed hydroxyurea’s antiviral poten-

cy in such clinical settings. For example, Montaner and colleagues showed that significant antiviral potency is achieved when hydroxyurea is added to ddI—and it is lost as soon as hydroxyurea is stopped. Four weeks after adding hydroxyurea to ddI monotherapy in ddI-resistant patients a 0.63 log reduction of viral load was seen in patients receiving a 1,000 mg dose of hydroxyurea. Biron and colleagues showed marked drops in viral load with hydroxyurea and ddI which were much greater than those from ddI alone. After twelve weeks of therapy the median decrease in

HIV RNA was 1.7 log copies/mL with six of twelve patients completing the study with undetectable viral loads of less than 200 copies/mL.

The first placebo controlled trials of hydroxyurea were conducted by Dr. Franco Lori and colleagues. Fifty-seven patients were randomized to receive to either ddI alone or ddI plus hydroxyurea. After twenty-four weeks, the reduction of HIV RNA levels in the dual combination group was significantly greater than in the ddI monotherapy group, with the former exhibiting a 93% decrease (-1.32 log) from baseline level and the latter a 53% decrease (-0.78 log). Viral load rebound was observed with some patients in the ddI group, but none in the combination group. Interestingly, ddI-resistant mutants were observed to emerge under combination therapy which retained sensitivity to ddI in combination with hydroxyurea.

I believe I have established unequivocally that the exclusive use of the 5025 study by the panel to deny the efficacy of hydroxyurea is wrong. In addition, I will provide a few points which I believe also negate the panel’s claim regarding toxicity. In ACTG 5025, three patients were reported to have died in the study—all in the hydroxyurea-containing arm. This resulted in the data and safety monitoring

board (DSMB) appropriately interrupting the study and preventing its completion. Two of the three patients were reported to have died of pancreatitis and one of liver failure. This led to the implication that adding hydroxyurea to ddI/d4T potentially unacceptably increased the risk of fatal events, and some people drew the conclusion that hydroxyurea was to blame for this problem. However, a careful review of the associated clinical literature and experience with hydroxyurea suggests that this is not the case.

Franco Lori, a pioneer in the use of hydroxyurea, published a study in *AIDS* in response to the issue of pancreatic risk. His study showed that the risk of pancreatitis is a function of high peak drug levels of ddI. The Havlir study used the old FDA-approved formulation of 200 mg buffered tablets twice a day and instead gave two tablets, or 400 mg, once a day which led to much higher peak serum levels of ddI—which correlate with risk of pancreatitis. The new ddI 400 mg EC formulation, like the old 200 mg twice a day tablet, reaches much lower and safer peak levels than giving two 200 mg tablets once a day.

In addition, he published a paper in *AIDS* entitled “The Direct Mitochondrial Toxicity of Antiretroviral Drugs” in which he assayed the mitochondrial toxicity of nucleoside analogues with or without hydroxyurea. Based on *in vitro* work, which correlates with known and reported clinical experience, he found that hydroxyurea with ddI increases pancreatic cell toxicity in the presence of high concentrations of ddI. Hydroxyurea itself does not cause pancreatic toxicity. He did not study the potential synergistic effect that co-administered ddI and d4T might have had on pancreatic toxicity.

Dr. Havlir acknowledges that the degree of pancreatitis seen in ACTG

study 5025 is not consistent with the published literature on hydroxyurea and ddI. Lori reports that in four ddI/hydroxyurea trials consisting of about five hundred patients, mostly treatment naïve, no pancreatitis was seen. Lori explains that hydroxyurea

Dr. Havlir herself acknowledges that the incidence of pancreatitis seen in ACTG 5025 is inconsistent with the published literature.

can increase intracellular levels of ddI and that the higher doses of hydroxyurea may also have played a role in these patients’ deaths. In his multi-year studies of hydroxyurea, Lori mentions that he has not seen any deaths from pancreatitis and has seen no more pancreatitis than from ddI alone. In early studies of ddI, a dose-related correlation to the development of pancreatitis was established with doses of 500 mg or more being correlated with a much higher risk of pancreatitis. Could it be that BMS sought to deflect attention away from the ddI/d4T duo (both double ‘d’ arms showed an increase in serious side effects) and finger hydroxyurea as the fall guy? At that time, ddI/d4T was still considered a potentially (lucrative) alternative to combo nuke market leader AZT/3TC. We now know, of course, not to use these two ‘d’ drugs in combination.

In a correspondence to the *Journal AIDS*, Barreiro and colleagues recently reported a “low risk of pancreatitis” in HIV-infected patients on hydroxyurea and ddI. Their report was based on a group of 114 patients who began ddI and hydroxyurea after maintaining an HIV RNA level of less than 50 copies/mL with triple combination therapy for one year. Data was collected after a full year of treatment—much longer than the Havlir study. The results placed the incidence of pancreatitis at 0.87% per

person-years, which falls within the range expected for ddI monotherapy. Interestingly, triglyceridemia dropped from 40% on HAART to 18% on ddI and hydroxyurea, possibly lowering the risk of pancreatitis. The authors concluded that the association of ddI and hydroxyurea seems to be safe, as determined from individuals with good immunologic status.

In summary, the consensus panel misused the results of the ACTG 5025 study to falsely claim that hydroxyurea failed to show antiviral potency and exaggerate its toxicity. The toxicity concerns reflect the wrong use of the old formulation of ddI with a highly toxic partner of d4T and an unusually high dose of hydroxyurea. In addition, some patients were included and died who should not have been allowed in the trial because of pre-existing high triglyceride levels. Had the panel concluded that the combination in question, ddI/d4T/hydroxyurea together, should not be used, I would support their decision as long as options were left open for rare clinical exceptions.

It upsets me that there are so many useful controlled trials that could have been done on hydroxyurea through the ACTG to extend or challenge the results of smaller, positive clinical studies. As a clinician who is trying to offer my patients the best therapy, which requires balancing short- and long-term efficacy with toxicity concerns, I believe there are many clinical situations where hydroxyurea could be part of an effective regimen. I would welcome controlled clinical trials that actually address the clinical situation in which a knowledgeable and experienced clinician might choose hydroxyurea. Why the ACTG 5025 trial was conducted and then used so uncritically by the consensus panel—and even more importantly why larger controlled trials of hydroxyurea designed to test its efficacy and toxicity in more

— continued on next page —

relevant clinical settings have not been done—needs to be examined. In my opinion, the use of this trial by the consensus panel is driven by the current paradigm of HIV treatment. I believe that the paradigm contains a bias towards treatment with brand name drugs that are highly lucrative for Big Pharma. The Big Pharma driven paradigm is against the use of off-label generic drugs such as hydroxyurea, is unwilling to pay for the research of such treatment, and certainly does not support studies investigating treatment interruption. The constantly promoted paradigm of HIV as a chronically manageable, but not curable, disease justifies a model of never-ending treatment, which of course can always be improved or tweaked, and consigns patients to a lifetime of antiviral therapy with brand name drugs.

The concept of treatment interruption, especially in combination with immune-based therapies that would further reduce the need for treatment, is a threat to this paradigm. Importantly, the Guidelines advise against treatment interruption for all HIV clinical treatment settings—in opposition, I might add—to similar British (BHIVA) Guidelines and again, in my opinion based on a restrictively biased reading of the medical literature.

I believe there is a critical lack of questioning of the Big Pharma approach by physicians, which therefore tacitly supports this bias and directly shapes the recommendations of the consensus panel as well as patient care. I believe that patients, physicians and all other interested parties need to know more about this bias. The individuals chosen by the Department of Health and Human Services are all highly qualified in HIV medicine. However, they also have significant direct and indirect ties to Big Pharma in terms of consulting arrangements, speaking fees, “med ed” and other public relations involve-

ment, as well as participation in the Big Pharma dominated ACTG system. For example, Dr. Diane Havlir, the author of the ACTG 5025 study, is a paid consultant to Bristol-Myers Squibb, the maker of d4T and ddI. Martin Hirsch, a co-author of the study for ACTG 5025, is also on the consensus Guidelines panel.

Has the PHS panel succumbed to a groupthink bias towards lifelong treatment with brand name drugs?

(Sometimes academic conflicts of interest can prove more compromising than financial ones.) Overall, I do not believe that the physicians on the consensus panel are sufficiently aware and critical of Big Pharma’s influence.

Perhaps as importantly, the role and selection of academic physicians who help design and conduct clinical trials through the ACTG system with drug company support and who also sit on FDA and consensus panels need to be examined. From my point of view, these physicians, while usually of the highest caliber, often do not have large HIV practices in which they have one-on-one doctor-patient relationships over many years. Academic physicians often have much of their time devoted to clinical research, teaching and administrative responsibilities and may be less involved in direct patient care. As a result, they do not directly take the pulse of the evolving nature of HIV treatment in terms of patients’ problems and treatments because the time frame of clinical trials is too short to capture this pulse.

The taking of this pulse is a vital part of the care of the HIV patient given the complexity and variability of HIV and HIV treatment in which evolving clinical knowledge needs to be strategically translated into individualized treatment recommendations. An academic physician may not experience

the anguish of a patient and the concerns of his or her physician regarding such issues as progressing facial atrophy, abnormal bone density leading to hip fractures, hyperlipidemia, glucose intolerance, abnormal liver functions, heart attacks and diabetes, and consequently may not weigh toxicity concerns regarding therapy with potency or resistance concerns.

These sometimes life-threatening side effects can occur even though the viral load is undetectable and the T cells are great. In the third, fourth or fifth year of HIV treatment, the academic physician may not clearly hear the patients plea, “Do I have to keep taking these meds?” The academic physician may see things in black and white terms without seeing the necessary striving of the patient and doctor to find a middle ground between the efficacy and toxicity of medication, particularly in the absence of data from long-term clinical studies.

Kaletra (lopinavir/r), for example, is a great and perhaps even breakthrough drug with regard to potency. But should it be awarded the status as the treatment of choice—as it is in the Guidelines—given the toxicity concerns? It would be much more helpful if the Guidelines acknowledged the large gaps in our knowledge and then permitted physicians and patients to strive for that middle ground in treatment—rather than imposing rules and prohibitions that are not evidence-based and which, in addition, obscure the critical issues of balancing the benefits and risks of treatment in the context of our doctor and patient shared treatment goals of long-term survival, optimal quality of life, and the hope for a cure.

Sincerely,

Dr. Paul Curtis Bellman
99 University Place, 3rd Floor
New York, NY 10003
Phone 212-673-1000

Clave Como Cárcel

Terapia Basada en Una Inyección Inmune Sería El Sueño del Paciente—Y el Temor de la Industria

Cuando el mercado falla

En un intento por equilibrar la actualización de la información del mes pasado sobre inmunidad, que pudo haber sido un tanto pesada en el caso de las terapias con citosina y con otros esoterismos inmunológicos, este mes enfatizamos un acercamiento más coloquial acerca de lo que algunos ven como el Santo Cáliz de la investigación del IBT: una vacuna terapéutica, administrada preferentemente sobre bases (muy) poco frecuentes, que redundaría en una anacrónica terapia antiretroviral para toda la vida.

TAGline: No pude evitar darme cuenta que si bien Ud. incluyó algunos pocos candidatos para vacunas terapéuticas en su tabla de terapias inmunológicas, ellos no fueron mencionados dentro del texto de su reporte. Personalmente, he estado deleitando a mis amigos durante los últimos seis años con historias acerca de cómo llegaría a la escena una vacuna terapéutica y nos salvaría de estos desagradables antiretrovirales. Me está haciendo quedar mal!

RJ: He agrupado a todas las vacunas terapéuticas justamente porque el principio básico que suya a todas ellas es el mismo y estaba un tanto preocupado por el espacio.

TAGline: Y también porque Ud. ha perdido la fe en el fundamento biológico?

RJ: No, para nada. Ha habido avances significativos en la inmunología de las células T que soportan la fundamentación de intentar un acercamiento que yo con-

sidero muy importante. Brigitte Autran, específicamente, acaba de declararse públicamente optimista. Sin embargo, muchos otros investigadores se mantienen escépticos.

TAGline: Avances? Le confieso que estoy un tanto retrasado en mi lectura del *European Journal of Immunology*. Qué avances exactamente?

RJ: Básicamente, las células CD4 T HIV específicas parecen atascarse en un estado de pre-memoria en todos, menos en aquellos que no han progresado a largo plazo, por lo que la enfermedad progresiva que no ha sido tratada se vuelve una especie de infección aguda, persistente, de bajo nivel.

TAGline: Entonces, una vacuna terapéutica efectiva haría, qué, despertar un sistema inmunológico “post-memoria”?

RJ: De alguna manera, sí. La mayor parte de la activación de las células T que acompaña la replicación sin control del HIV puede ser el resultado de la activación de células T inocentes y no de células T de memoria. A las células T inocentes les lleva varias semanas madurar y convertirse en células T de memoria, con las características y, lo que es potencialmente importante, con propiedades funcionales tales la producción de IL-2 y la capacidad de proliferar. Es muy poco probable que ello suceda en las infecciones por HIV que no reciben tratamiento. Crear un pool de células T con memoria específica de HIV más funcional se ha convertido hoy en el objetivo de muchos equipos de investigación, incluyendo el de Autran.

TAGline: Hay algún antecedente en esto? Me refiero a alguna evidencia que indique que esto es, al menos, posible?

RJ: Cuando se inicia HAART, se observa alguna evidencia de que algunas células T activadas completan su diferenciación y se convierten en IL-2 que produce células de “memoria central” CD4 T específicas

de HIV, pero las cifras se mantienen por debajo de los que se observan en pacientes que no progresan a largo plazo. La información proviene del laboratorio de Guiseppe Pantaleo, aunque le pongo un manto de especulación a esta afirmación.

TAGline: Esto se está poniendo denso. Vayamos a lo importante.

RJ: Lo importante: Una buena vacuna puede, casi con seguridad, ayudar a aumentar el número de esas células (IL-2 productoras de “memoria central” CD4-T específicas de HIV), y, por lo tanto, potencialmente preparar mejor al sistema inmunológico para que control al HIV cuando se detenta el HAART. Si esto tendrá buenos resultados o no, está por verse.

TAGline: Entonces, espere. Estamos nuevamente en HAART, seguido por la interrupción del tratamiento, seguido por una vacuna terapéutica? Por qué no simplemente la vacuna desde el vamos?

RJ: Lo que parece inhibir la diferenciación de células T de memoria es la persistente replicación viral, por lo que la vacunación en un escenario de viremia descontrolada es poco probable que genere el tipo de respuesta de memoria que la gente está buscando. Inmunizar mientras que el individuo se encuentra en HAART—y dar tiempo suficiente para que la respuesta de las células T de memoria desarrolle o “madure”—parece ser el mejor camino a seguir. Algo que me preocupa de los estudios actuales es que el tiempo de las inmunizaciones y las interrupciones de HAART pueden ser demasiado cortos como para permitir que este proceso de maduración se complete. Por ejemplo, muchos protocolos han utilizado inmunizaciones mensuales y/o interrumpido el HAART justo algunas semanas después de la última inmunización. Según los conceptos básicos de inmunología, sería mucho mejor trabajar con intervalos de por lo menos tres meses.

— sigue en la próxima página —

Literalmente, se trata de desarrollar células T de memoria luego de un descanso prolongado antes de entrar en acción.

TAGline: Estoy tratando de recordar el cuadro que Uds. hicieron sobre esto. Mencionó a Merck y a Glaxo, pero el producto de Glaxo aún no ha sido probado en humanos, o sí? Parece que Aventis es lo más avanzado, pero no es ésa la vacuna ALVAC que fracasó en los estudios preventivos?

RJ: ALVAC se encuentra en pocos estudios terapéuticos, pero no ha demostrado ser muy prometedor. El primer ensayo de eficacia de ALVAC como prevención acaba de comenzar, aunque la inclusión de AIDS VAX como un impulsor es un gran problema. El constructo de Glaxo está en su fase I como prevención, pero no creo que aún hayan comenzado los ensayos terapéuticos. Existen ensayos terapéuticos planificados a través del ACTG para las vacunas de adenovirus de Merck (fases I/II), un constructo de ADN realizado por el NIH's Vaccine Research Center (fase I) y los constructos del *Dermavir* de RIGHT (preclínico) del que puedo extenderme con más detalle, ya que se abrirá en todo el país y, potencialmente, ahhh, se podrá formar parte de él.

TAGline: Entonces, en conclusión, la ciencia está madura. Qué tiene que suceder, entonces, para acelerar el desarrollo de algo que podamos utilizar?

RJ: Creo que el principal problema ahora en términos de incentivos de IBT ya no es los desconocidos, sino la potencial competencia con el mercado lucrativo de los antiretrovirales.

TAGline: Estamos hablando de fobia canibalística aquí?

RJ: O conocida de otra manera como el temor "vengarse pegándose un tiro en el pie" con algo que puede ser

bueno para la medicina pero malo para el negocio. A decir verdad, una vacuna terapéutica efectiva idealmente reduciría la dependencia en terapias con drogas y—para conectarme con el conspirador teórico que llevo dentro—es posible que haga que este abordaje resulte impopular entre los miembros de la mafia del

Éste no es el tipo de cosa que la Gran Industria Farmacéutica se enorgullezca en desarrollar.

Retrovirus, que mantienen lindas y acogedoras relaciones con los grandes fabricantes de antiretrovirales.

TAGline: Lo que quiere decir que sólo podemos esperar que aparezca una terapia inmunológica efectiva o una vacuna terapéutica siempre y cuando no interfiera con el resto de la ventas de la Gran Industria Farmacéutica? Grandioso.

RJ: Bueno, puede ser. También, los principios inmunológicos sugieren que una buena vacuna terapéutica no debería ser administrada de manera crónica, y éste no es el tipo de pensamiento que la Gran Industria Farmacéutica se enorgullezca en desarrollar. Con sólo mirar la historia del desarrollo de drogas para otras enfermedades de riesgo de vida: lo último que quieren es una cura en una sola aplicación—a menos que, tal vez, puedan cobrar millones de dólares por una dosis de ella. En lo que se refiere a la Gran Industria Farmacéutica, las dosis diarias crónicas de medicamentos costosos es mucho más rentable.

TAGline: Supongo que ésto significa que la mejor terapia inmunológica para la Gran Industria Farmacéutica sería aquella que en realidad no funcione? Entonces estamos fregados. A menos que algún extraño novato pueda abrir nuevos caminos y tenga

fuertes motivos como para ir hacia delante.

RJ: Merck parece estar siguiendo el camino para conseguir su primer constructo—a la extraña manera en que Merck a veces hace las cosas. También existe un movimiento emergente que impulsa la reevaluación de los abordajes de R&D, de modo que, cuando el mercado lo fuerce y las buenas medicinas se les enfrente, existan otros mecanismos que puedan cubrir la brecha.

TAGline: Un movimiento emergente. Me gusta cómo suena. Suena parecido a algo que Paul Bellman me comentó recientemente. Podría ser interesante para un futuro artículo de *TAGline*. Y qué hay del resto de los grandes jugadores? Glaxo? Wyeth?

RJ: Sospecho que GlaxoSmithKline acaba de unirse a los ganadores de la vacuna terapéutica. Soy escéptico en cuanto a que realmente intenten llevar su producto hasta el final. Es un inmunogen de mierda. Wyeth tiene algunos constructos auxiliares de ADN + citosina que podrían ser estudiados como terapéuticos.

TAGline: Y qué hay con mi escenario del caballero blanco?

RJ: Sí, por supuesto. Viendo la cara más optimista de todo ésto, encontramos las pequeñas empresas biotécnicas que potencialmente podrían ganar más dinero a partir de este tipo de abordaje que la compañías más grandes—y, por ello, estarían más dispuestas a entrar en carrera, ahora que la ciencia básica les da algún motivo para pensar que las vacunas terapéuticas (y quizá alguna otra terapia inmunológica) pueden proveer beneficios suficientes que hagan interesante licenciarlas.

TAGline: Benditos sean los flexibles y aquellos que toman grandes riesgos. †

Siete (menos 4, más 3) Agentes Para Que Fijes Tu Mirada

El reporte con la información del año pasado fue cálido, con brillos en los ojos y exuberante. Qué tan equivocado puede estar un tipo? Golpe # 1: El cierre del año 2003 vio la puesta en suspenso del SCH-C, el inhibidor de ingreso que estaba moribundo aún antes de que se secase la tinta de los artículos que lo describían. Según Schering-Plough, se mantendrán a un costado mientras que SCH-D avance. Y a menos que algo más agresivo que la arritmia aparezca con SCH-D, no se espera que SCH-C resucite.

Golpe #2: Roche nos dio el bajón de fin de año, dando de baja al T-1249 por "problemas de viscosidad" (Misteriosamente se tornó mucho más agresivo luego de las desilusionadamente flacas cifras de ventas de T-20: para fines del año 2003, estaban luchando por conseguir las pruebas de unas 4.000 personas en tratamiento a lo largo del mundo). Para dedicar más tiempo y esfuerzos a la venta de T-20 (no estaba siendo pedido por sí mismo; recuerden, dos inyecciones subcutáneas por día a un costo de \$ 20.000+ por año), ostensiblemente no pudieron dedicarle ningún recurso adicional a T-1249.

Golpe 3. Golpe 4. Ambos inhibidores de la enzima integrase fueron fosilizados y no avanzarán: el compuesto S-1360 de Glaxo/Shiniogi, recibido con mucha fanfarria sinérgica el año pasado, fue formalmente declarado gonzo. Glaxo hace ruidos acerca de tener otra enzima integrase entre las alas, pero no hay nada para informar todavía. Merck ha sido el líder en mapear el gen de la enzima integrase y comprender su éter. No reportan ninguna novedad en ninguno de sus dos compuestos L (L-870,810 and L-870,812). O están reestructurando su división HIV luego de la partida del Dr. Emilio Emini, o una de las razones de la partida de Emini es que no había nada que lo alentara a seguir adelante. "Tendremos que esperar y ver" es como terminé el reporte del año pasado. Seguimos haciéndolo, al menos con Merck.

Finalmente, de las siete drogas destacadas en el reporte de TAG del verano del 2003, cuatro fallecieron en el agua. Afortunadamente, un nuevo protegido de GSK (junto con un oscuro componente previo de BMS) aparece virtualmente de la nada para calmar el dolor. En el *TAGline* del próximo mes, editaremos un importante artículo acerca de la renuente indulgencia de la última lista de "yo tambiénes". Manténganse sintonizados. † -RC

Compuesto	Clase de Compuesto	Fase de Estudio	Comentario	Lanzamiento Previsto
T-1249 Trimeris/Roche	Inhibidor de ingreso (<i>Blocks fusion</i>)	Fase I	Dejado.	N/A
SCH-C Schering-Plough	Inhibidor de ingreso (<i>Blocks CCR5</i>)	Fase I	Dejado	N/A
PRO 542 Progenics	Inhibidor de ingreso (<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 ingreso (<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 ingreso (<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 ingreso (<i>Blocks CCR5</i>)	Fase II	Fase II recently completed. Oral dosing, maybe QD. Food interaction.	2007
S-1360 Shiniogi/GSK	Inhibidor de ingreso	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 IIa	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 ingreso (<i>Blocks CCR5</i>)	Fase II	Fase II now enrolling. Results expected end of this year.	2008

— viene de la primera página —
una huella que se va esfumando y por sus crecientes gastos de comercialización. Dentro de un año, más que un brebaje que volaría de las estanterías como la trampa para ratas mejor construía para lo que fue publicidad, se encuentran a sí mismos sentados sobre depósitos llenos de esa porquería, preocupándose por cuánto deberán gastar ahora para cambiar el rumbo de la marea. Mike Barr preparó este reporte especial para TAGline.

Parece que hubieran pasado años desde que los activistas hicieran sentir su furia por las limitaciones en la producción (y precios usurarios) del tan anticipado T-20. Hábiles médicos saldaron su deuda con los poderosos para asegurar la provisión, mientras que el distribuidor de Fuzeon, ChroniMed, aterrizaba en la ciudad. Y anticipándose al caos y a la burocracia de Medicaid, los coordinadores de ADAP exhortaron a los médicos para que hicieran sus pedidos de la droga mucho antes de que las decisiones actuales prescribieran. Tan grande fue la furia de Fuzeon. Un caso de libro acerca del “manejo de expectativas” por parte del equipo de comercialización de Trimeris/Roche.

En la conferencia organizada por la International AIDS Society (IAS) en julio en una París sofocante, el 2003 fue proclamado con trompetas como “el año de Fuzeon”. Y según los pronósticos más conservadores, Fuzeon estaba destinada a ser la verdadera droga del billón de dólares, un hito que la epónima molécula de Vertex/Glaxo había eludido años antes (ver Barry Werth, 1994).

Se produjo un gran furor cuando, poco después de ser aprobada por la FDA norteamericana, Trimeris/Roche anunciara que dispondría de cantidades suficiente de la droga para sólo 8.000/10.000 de los casos más necesitados—reduciéndolos de los 12.000/15.000 que se habían anunciado. Cuatro meses después, la compañía dio curiosamente marcha atrás,

diciendo que habría suficiente droga para 18.000 pacientes en el mundo—y esperaba estar en condiciones de expandir la cifra a 24.000—32.000 en el 2004, y a 40.000 para el 2005.

Mirando atrás, todo ésto puede parecer un tanto absurdo, ya que para fines del 2003, la compañía proveyó Fuzeon

Las cifras de ventas del 2003, estimadas inicialmente en \$120M, finalmente cerraron en \$36M.

a un total de 4.350 pacientes—y finalmente lo vendió a menos de 4.000 (alrededor de 1.300 kits de Fuzeon—430 pacientes—, se distribuyeron a través del PAP—Trimeris Patient Assistance Program—y, por lo tanto, deben restarse de las cifras brutas de venta). Asimismo, con una tasa del 25% de “finalizadores anticipados” (pacientes que inesperadamente discontinuaron el uso de la droga durante los primeros 2 meses), se esperaba que el número se redujera significativamente (alcanzando aproximadamente los 2.800 pacientes) para el momento en que la tinta del reporte trimestral se hubiera secado. De las predicciones de Trimeris de tener entre 8.000 y 10.000 pacientes en tratamiento con Fuzeon hacia finales del 2004, la cruda realidad mostró que tuvieron cerca de la mitad. Las cifras de ventas del 2003, estimadas inicialmente en \$120 millones—y con expectativas de alcanzara un pico de alrededor de \$1.000 millones—finalmente cerraron en \$36 millones. La pregunta que todos se hacen es: qué resultó mal?

En seis breves meses, el equipo Trimeris/Roche superaron a sus anteriores campeones de Wall Street, suspendiendo a la tercera parte o algo así de su personal de investigación en Carolina del Norte, finalizando la relación con su principal distribuidor (ChroniMed), liquidando el remanente de su portafolio de R&D y perdiendo, en el proceso, nada menos que \$860M

in el mercado de capitales. La gula puede ser buena, Gordon Gekko, pero la historia de Trimeris casi hace honor al dicho que sugiere “vengarse pegándose un tiro en el pie”.

A un nivel más práctico, la pena aquí es que la mayor parte de la mala suerte de Trimeris hubiera podido evitarse totalmente. Y mientras que complacerse en la dulce venganza de haber devastado el rápido camino de Trimeris/Roche hacia la riqueza pueda resultar tentador, el fracaso de Trimeris no favorece virtualmente a nadie. El completo fracaso del lanzamiento de un producto para la primera terapéutica de HIV con un mecanismo de acción verdaderamente innovador hubiera podido enviar señales de alarma a otros novatos a través de las carteras de inhibidores de ingreso. A pesar de ello, claramente hay lecciones que aprender—y no que repetir. Probablemente uno nunca sabrá cómo se tomaron las decisiones de precio y de acceso temprano—qué tan reales fueron las preocupaciones acerca de la provisión ni qué tan costoso fue el desarrollo de la droga, pero, en retrospectiva, estas dos decisiones parecen haber sido esenciales.

Un programa de acceso realmente expandido pudo haber sido de ayuda para evitar los problemas más serios a los que ahora se enfrentan: la comodidad de los médicos para recetar la droga, una mayor comprensión del paciente y soporte de enfermería. Mientras que pudo haber sido riesgoso exponer demasiados pacientes de la vida real a un producto cuyo brillo quisieron aparentar en los estudios TORO fastidiosamente administrados, ésta pudo haber sido una apuesta que valiera la pena. Aún cuando se haya disipado algo del alboroto provocado por la historia de fracaso de de Fuzeon, un programa amplio de acceso expandido a tiempo, hubiera podido limpiar los casos más necesitados del camino y pavimentarlo con un boca en boca más entusiasta, una vez que el producto se encontrara en los

estantes de la farmacia. En tal sentido, al menos la tasa del 25% de discontinuación anticipada que Trimeris experimentó desde el lanzamiento, no hubiera sido necesariamente tan alta.

Luego, por supuesto, está también el tema del precio. Las cejas siempre se alzarán cuando el precio de una nueva terapéutica desesperadamente necesaria resulta ser de unos miles de dólares por encima de lo que el mercado actual marca. Dejando de lado sospechas cínicas, uno no puede evitar preguntarse si no hubiera sido mejor vender más cantidad de la droga a un precio más bajo, que la decisión que se tomó: pongan el precio alto por las nubes (nada menos que en la cima de una enorme recesión económica y de una recaudación de impuestos estatales históricamente baja) y véanse forzados a sufrir la lenta indignación del papeleo y de los circuitos administrativos para poder cobrar. Inclusive el Dr. Robert Murphy, miembro del circuito farmacéutico, admitió recientemente que la mitad de los pacientes que actualmente quiere recibir la droga (y que hasta consentirían seguir tomándola luego de los primeros meses!), sencillamente no pueden conseguirla.

En el transcurso de una conferencia telefónica llevada a cabo a comienzos de febrero, el CEO de Trimeris, Dani Bolognesi, sintetizó el plan de Trimeris para rescatar su terapia de salvataje. “Durante la fase inicial de este lanzamiento, hemos aprendido mucho acerca de los problemas que surgen de esta droga única y esperamos ver los resultados de las iniciativas de marketing que hemos intensificado para el relanzamiento a Fuzeon en el 2004”, aseguró a un grupo de inversores el 3 de febrero. Por sobre todo, el plan requiere de un enorme incremento de los gastos de venta y comercialización—costos que seguramente no hubieran podido ser planificados justo seis meses antes. Estos costos incluyen:

1) Despedir a ChroniMed y establecer una red de distribución de múltiples proveedores

2) Intensificar el grado de conocimiento de Fuzeon a través de campañas de publicidad y promoción “forzosas”.

Estas campañas impresas y por internet, dirigidas a pacientes, clínicos, farmacéuticos, enfermeras y educadores del tratamiento, se implementarán a lo largo de los EE.UU. durante todo el 2004 y se espera que “continúen en varios formatos, más allá de ese período”

3) Despachar bandas de enfermeras entrenadas a las 20 principales zonas de venta de Roche a lo largo del país para intentar revertir la ola de finalizadores anticipados. La brigada Fuzeon viajará hasta las oficinas de los médicos y los domicilios de los pacientes para asistir en la administración de la droga. (Uno puede imaginarse el escenario del loquero: “Sé bueno, vas a tomar esta droga incluso si tengo que atarte e inyectártela yo mismo! Y mientras que estamos en eso, quizá pidamos algunas dosis de repuesto..)

[Para el archivo, el responsable del AAHIVM y uno de los representantes más importantes del New York AIDS, doc Howard Grossman, alerta contra la ridiculización de la iniciativa de los enfermeros visitantes. “No se trata de atar a los pacientes”, argumentó. “Hemos visto a muchos pacientes venir a hacerse análisis, recomendados por otros médicos, y que nunca recibieron buena información sobre cómo aplicarse las inyecciones. Un montón de ellos recibió el video y se les pidió que lo vieran y luego que lo hicieran. Por

supuesto, ahora tienen problemas, reacciones en los lugares donde se aplicaron las inyecciones, etc., y rápidamente abandonan el tratamiento con la droga. Estamos viendo que es beneficioso reeducar a la gente.]

4) Organizar un centro de atención telefónica de llamadas salientes. Básicamente, una cuadrilla de telemarketers (piense en “Indirectly Observed Therapy” (IDiOT)) a la que se le asigna la tarea de hacer un seguimiento personal de todos los actuales, nuevos e indecisos pacientes de Fuzeon (con su consentimiento) para asegurar que no se salteen dosis y que no se retrasen con las recetas.

5) Mejorar la composición de pacientes de Fuzeon. Dicho en palabras sencillas, Roche desearía mover a Fuzeon uno o dos pasos hacia arriba en la cadena de tratamiento: para que los médicos lo utilicen como parte de una segunda o tercera línea de régimen—sin esperar una situación de salvataje o de salvataje profundo. Yaron Werber, analista biotécnico de SG Cowen & Co., observó en su reporte de 26 páginas del mes de septiembre que “un factor clave en la perspectiva de crecimiento de Fuzeon será la habilidad de Trimeris/Roche de moverse más allá de su utilización solamente en pacientes en profundo salvataje —[pero en cambio] incluir aquellos experimentados pacientes de triple clase, más propensos a beneficiarse con el tratamiento con Fuzeon”.

“En septiembre último”, explicó Werber, “los médicos caracterizaron al 91% de los pacientes en Fuzeon como pacientes en “salvataje profundo” y sólo al 9% aproximadamente, como pacientes de la segunda o tercera línea. Pero hacia marzo del 2004, los médicos asesores de Trimeris aseguraron que la proporción de pacientes experimentados de triple clase (de 2da. y 3ª línea) ascendería al 35%—y aquellos en salvataje profundo representarían el 65% restante, con lo que se incremen-

— sigue en la última página —

La pena aquí es que la mayor parte de la mala suerte de Trimeris hubiera podido evitarse totalmente.

— viene de la página anterior —

taría significativamente el mercado total para esta droga.” Sin embargo, toda la evidencia disponible sugiere que esto no está sucediendo.

En cierto modo, un cambio como éste en la combinación de pacientes tratados con Fuzeon reflejaría más probablemente a la ostentosa población bajo el estudio TORO. Por supuesto, el problema con esta estrategia es que las personas HIV+ que viven vidas normales, activas, con movimiento (libres de dolor?), son poco propensas a aceptar la calidad de las restricciones de vida que implica la administración de Fuzeon dos veces al día. Es la paradoja de todo el programa de Fuzeon apareciendo una y otra vez: aquellos que más se beneficiarían con el tratamiento con esta droga son los que menos dispuestos a hacerlo. Trimeris/Roche tienen en elaboración por lo menos tres diseños de tratamiento clínico post-venta. Su prioridad más alta (lista para salir durante esta primavera, dicen) será el tratamiento cuyo objetivo es fortalecer el caso para su nuevo posicionamiento estratégico.

Todo ello, más un pequeño truco de magia (la compañía ha expresado su deseo de cambiar el conteo de pacientes que actualmente están en tratamiento con Fuzeon por contar la cantidad de kits de Fuzeon que se embarcan—un artificio contable que tiende a morigerar las conservadoras cifras de venta del IMS Health) podría tener éxito y revertir la actual tendencia en baja del negocio. Pero los problemas más importantes—precio y formu-

lación—no parecen ser parte del plan de rescate de Fuzeon.

Acechando a la distancia, se encuentra la familia Roche, rechazada en dos oportunidades, que podría decidir cortar sus pérdidas y huir en cualquier momento. Los negocios con sus asociados aparentemente se renuevan una año a la vez y Roche ha hecho que su responsabilidad por una parte importante de los costos de venta y comercialización de Fuzeon (nada menos que \$10 millones de los \$66 millones correspondientes, básicamente, a nueve meses del 2003—aproximadamente la mitad de esa cifra sólo en el 4to. trimestre) dependa de ciertos “hitos de venta” no revelados—un arreglo frecuente es en este tipo de acuerdo. Se espera que los gastos de venta y comercialización para el 2004 sigan expandiéndose (~\$80-90M), en tanto Roche bombardee con el lanzamiento de un marketing de tipo reelección, junto con los centros de atención telefónica de llamados salientes y los equipos nómades de enfermeros (Déle un vistazo al último suplemento de Poz: “Haga su mejor apuesta”).

Si el Dr. Bolognesi está preocupado, ciertamente no lo demostró en la conferencia telefónica de febrero. Cada tropiezo en la larga lista de problemas y desilusiones de los analistas, fue considerado con entusiasmo por Bolognesi como una nueva “oportunidad”. Y al ser reinterrogado por un muy dedicado Yaron Weber acerca del compromiso a corto plazo de Roche con este producto, Dani se mostró

igualmente poco afectado: “Roche continúa manifestando su compromiso con este producto. Piensa que Fuzeon logrará establecerse en el lugar que le corresponde dentro del tratamiento de pacientes experimentados, tal como lo sostuvimos hoy aquí. Roche cree firmemente que puede superar los inconvenientes que actualmente afectan al mercado, durante las primeras fases de este lanzamiento. Estos tipos están acá para un largo viaje”. Les deseamos lo mejor. †

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
McCurry Café Ltd.

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.)