

Checkmate

French African Study Offers New Challenge To Generics Obstructionists

Railing against Randall Tobias

As if there were ever any legitimate doubt, it is now official: the three-in-one generic HAART pill ("Triomune," manufactured in India by the huge generic outfit Cipla) has proved just as safe and effective as its branded components: nevirapine, d4T, 3TC. Results of the six-month study, ANRS 1274, were published in the July 3 issue of the journal Lancet, just in time for release at the international AIDS conference in Bangkok, July 11-16. Mike Barr prepared this summary.

Results of the six-month study reported that viral load drops (the study's primary endpoint) and CD4 rises among the 60 Cameroonian volunteers were equivalent to those expected with the branded products: median viral load change at 24 weeks was -3.1 log copies/mL with 80% of people showing viral loads below the limit of detection (400 copies/mL). CD4 cell counts rose from a baseline median of 118 to 201. There are, however, two key differences: the generic 3-in-1 costs a mere \$20 a month; also, since there are no dueling Big Pharma marketing departments to contend with, all three drugs

— continued on page 6 —

A Death in San Pedro Sula

To: Ann Prochilo (San Francisco)
(Pfizer PR consultant)
From: Richard Stern (Costa Rica)

Ann, can you, as a human being, imagine what it is like for a 12-year old boy to die of starvation over a period of weeks, strangled by oral candidiasis, a disease that would have been perfectly curable with fifteen to twenty pills [of Diflucan/fluconazole] if only his family had been able to buy them?

(see e-mail exchange, pp 4-5 of this issue)

A Dios, Gracie!

Una Sutil Farmacocinética del Tipranavir Puede Confinar Su Utilización A Un Papel Limitado De Rescate

* * *

Escrito por PK

* *

Los avances farmacológicos del HIV pueden, teóricamente, conducir a mejorar los cuidados del HIV. El monitoreo de las drogas antiretrovirales, incluyendo la observación viral, inmunológica y farmacológica, puede conformar un componente integral en el cuidado de los pacientes que viven con HIV. En el 5to. Taller Internacional de Farmacología Clínica de las Terapias de HIV (Abril 1 al 3), mucho de esto y aún más fue presentado gráfica y oralmente. Este mes me ocuparé de la aparición de nuevas drogas y de sus propiedades farmacocinéticas, pero en próximos artículos informaré acerca de la farmacología clínica de los NRTIs, la interacción droga a

— continued on page 7 —

One Step Forward...

Merck Vaccine Moves Forward With Efficacy Trial, While Special Committee Tries to Salvage Thai Study

'Going for broke in Bangkok'

At the recent meeting of the NIH's AIDS Vaccine Research Working Group (May 27-28, 2004), there were discussions of two important developments in the HIV vaccine field. Firstly, Merck publicly announced plans for a "phase IIB" efficacy trial of their adenovirus-based HIV vaccine candidate. Secondly, a subcommittee of the AVRWG presented a series of recommendations aimed at improving the highly controversial phase III vaccine efficacy trial that the U.S. military HIV research program recently launched in Thailand.

IIB Is To Be

Details of the Merck trial were presented by Robin Isaacs, who has replaced Emilio Emini as the Executive Director for vaccine research at the company (Emini has joined the International AIDS Vaccine Initiative and is also a new member of the AVRWG). Isaacs outlined the phase IIB trial design, which is intended to answer the question of whether the HIV-specific CD4 and CD8 T cell responses induced by the adenovirus vaccine can provide protection against HIV infection and/or reduce post-infection viral load in vaccinees that subse-

— continued on next page —

— continued from preceding page —

quently become infected. Isaacs emphasized that this represents a “proof-of-concept” study and is not designed to lead to licensure of the vaccine—an additional efficacy trial would be required for Merck to seek FDA approval. The trial will be a collaborative effort between Merck and the NIH-sponsored HIV Vaccine Trials Network (HVTN) and the slated start date is the end of 2004.

The trial will recruit 1,500 individuals aged 18-45 years at a high risk for sexual exposure to HIV infection; individuals whose primary risk factor is intravenous drug use are excluded. Merck is aiming to enroll at least 350-450 women and study sites will be located in the Caribbean and South America in addition to North America. Immunizations with the adenovirus construct (most likely containing gag, pol and nef antigens from HIV—a final decision on which antigens to include had not been taken by Merck at the time of the meeting) will be given at weeks 0, 4 and 26.

A total of 50 events (HIV infections) are anticipated over the 3.5 year duration of the study; Isaacs reported that 30 events would provide 80% power to detect a >1 log difference in post-infection viral load between vaccinees and placebo recipients. A total of 50 events would provide 80% power to detect 60% efficacy of the vaccine in preventing persistent HIV infection (essentially protection against HIV infection). These assumptions are based on an anticipated incidence of HIV infection of 2.5% per year among gay male trial participants and 1.25-1.5% among heterosexual women enrollees. The predicted drop-out rate is 10% per year for the first year of the study and 5% per year thereafter.

The rationale for the trial is based on the relatively impressive immunogenicity results obtained in Phase I and II studies of the adenovirus construct. There is, however, a significant caveat to these data. Because adenoviruses of the serotype used in the vaccine

The phase II results of Merck’s adenovirus vaccine represent the best responses seen to date with any such vaccine.

(serotype 5 or Ad5) are common in nature, many people have been exposed to the virus (which causes severe colds) and therefore have high levels of anti-Ad5 neutralizing antibodies. In the phase I and II studies, the ability to mount a T cell response to the HIV gag antigen contained in the Ad5 construct was severely compromised in individuals with anti-Ad5 neutralizing antibody titers greater than 200. Conversely, 63-75% of individuals with titers below this cut-off were able to mount a sustained gag-specific T cell response, representing the best results seen to date with any vaccine aiming to induce T cell immunity (as a comparator, ALVAC typically induces HIV-specific T cell responses in around 20-30% of recipients and these responses are often not sustained).

These observations have led to an additional entry criterion for the phase IIB trial: individuals with baseline anti-Ad5 neutralizing antibody titers over 200 will be excluded. It is estimated that about a third of the population in North America falls into this category; in the developing world the proportion may be upwards of 90%. While it may seem mystifying that Merck has taken such pains to develop a vaccine candidate that

will be essentially useless in most of the world, this is due in part to macaque data that suggested that giving a DNA vaccine as a prime followed by the Ad5 vector as a boost could surmount the problem of anti-Ad5 antibodies.

Unfortunately, as Isaacs showed, studies in humans failed to duplicate these findings: among individuals with anti-Ad5 antibody titers over 200, 7/20 (35%) that received DNA priming followed by Ad5 boosting mounted a gag-specific T cell response versus 5/18 (28%) that

received both Ad5 priming and Ad5 boosting. In light of these facts, Isaacs stressed that the purpose of the phase IIB study is to answer the question of whether HIV-specific T cell responses can play a useful role in preventing or ameliorating HIV infection, under conditions that are deliberately designed to maximize the potential for vaccinees to develop such T cell responses.

Given that the vast majority of current HIV vaccine candidates are intended to induce T cell immunity, data from Merck’s phase IIB trial could clearly have a broad impact on the vaccine field as whole. Merck is also developing adenovirus vectors using rare serotypes that are less susceptible to the problem of pre-existing neutralizing antibodies; a successful outcome to the phase IIB trial would provide additional impetus to advance these candidates.

Members of the AVRWG soundly endorsed the concept for the trial, although Jerry Sadoff (head of the Aeras Global TB Vaccine Foundation and formerly at Merck) expressed concern that the study may be statistically underpowered to achieve its goals. Bette Korber (Los Alamos HIV Database) felt that the statistical plan was work-

able but “marginal,” which suggests that the study could be undermined if assumptions regarding the number of events and drop out rates prove incorrect.

Hammering the Thai Trial Design

At the previous AVRWG meeting in January, committee members recommended that a subcommittee—chaired by Scott Hammer and comprising Larry Corey, Jerry Sadoff and ad hoc statistics adviser Steve Self – review the design of the recently initiated phase III vaccine efficacy trial in Thailand and suggest improvements. The study is comparing a prime-boost combination of Aventis Pasteur’s weakly immunogenic ALVAC vCP1521 canarypox vector and VaxGen’s seemingly inert gp120-containing AIDSVAX construct to placebo in a low-risk rural cohort of 16,000 Thais. The idea came from the U.S. military HIV research program which was recently reintegrated into the Division of AIDS at the NIH; unfortunately part of the politicking that surrounded the reintegration involved DAIDS committing to support this \$120 million trial to completion.

At the May AVRWG, Scott Hammer presented the recommendations of his subcommittee to the larger group (the trial’s co-principal investigator Debbie Birx was also in attendance). Hammer broke down the subcommittee’s discussions into four key questions and presented their suggested answers:

- 1) Should the primary (acquisition) and the secondary (amelioration of infection) objectives be switched or should the amelioration of infection objective be made co-primary?

-> Yes, the amelioration of

infection objective should be made co-primary -50 viral load endpoints would provide 90% power to distinguish a 1 log difference in viral load and 80% power to distinguish protective efficacy of 60% (compared to 90%

Principal investigators of the Thai trial are planning to discuss the AVRWG’s recommendations at the upcoming conference in Bangkok.

power to distinguish protective efficacy of 50% in current design). This would result in at least a 50% reduction in sample size.

- 2) Should the HIV-1 RNA and CD4 secondary endpoints be included in a composite endpoint?

-> Not necessary for this trial, but the viral load endpoint in infected volunteers is crucial and should be better defined; e.g., the geometric mean of 2-3 HIV-1 RNA values post-infection to define early ‘set-point.’

- 3) Should immunogenicity data in real time be generated and supplied to Data Safety Monitoring Board (DSMB)?

-> Yes, data from 200-300 vaccinees and 100 controls would provide information on the activity of vaccine during the trial and should concentrate on T cell responses. Such data, however, should be used for background and not be part of any guideline for prematurely stopping the study.

- 4) Should the DSMB take an

earlier look at interim efficacy? Should a futility analysis be framed (e.g., for slower accrual, lower HIV incidence, or higher lost to follow-up rate than predicted)?

-> Earlier or multiple looks at interim efficacy will not provide an advantage but it would be reasonable to consider outlining operational futility for the trial (criteria for early termination of the trial if it is not going to meet its goals).

There followed a lively and occasionally heated discussion of what such changes might mean in terms of logistics and finances. Although most AVRWG members supported Hammer’s recommendations, some concern was expressed regarding the need to obtain revised informed consent from the approximately 3,000 individuals that have already enrolled in the trial. Jerry Sadoff countered that such extensive reconsenting had been successfully performed in at least one prior vaccine efficacy trial. John Moore asked about the potential cost savings that would accompany a reduction in samples size from 16,000 to 8,000 volunteers. Both Debbie Birx and DAIDS vaccine director Peggy Johnston suggested that the cost savings would be minimal while Jerry Sadoff argued that they would likely total at least \$30 million.

At the time of writing, the principal investigators of the Thai trial are planning to discuss the AVRWG’s recommendations with their Thai colleagues during the upcoming XV International AIDS Conference in Bangkok (July 11-16). A final decision on implementing the suggested changes to the trial design will not be made until these discussions are completed. †

----- Original Message -----

From: Ann Prochilo
To: rastern@racsa.co.cr
Cc: Andy Schmeltz
Sent: Monday, June 14, 2004 9:57 PM
Subject: Invitation: Pfizer Working Session in Bangkok

Dear Richard,

I am writing to you on behalf of Pfizer. Firstly, I'd like to thank you for speaking with my colleague, Jackson Peyton, earlier this spring. Your broad-ranging inputs and follow-up helped us better understand key issues and concerns and increased Pfizer's awareness of critical issues and advocates to work with in Latin America and beyond.

As you know, Pfizer has two antiretrovirals in Phase II clinical development - capravirine, an NNRTI, and UK-427,857, a CCR5 co-receptor antagonist. As Pfizer begins evaluating strategic alternatives to maximize access to these compounds in developing countries, they are grappling with critical structural issues that challenge not only the least-developed countries, but the remainder of countries that do not meet formal least-developed criteria.

In anticipation that you will be in Bangkok, Pfizer would like to invite you to participate in a small working session on the evening of Tuesday, July 13th comprised of Pfizer personnel and 10-15 HIV community advocates. The objective of the working session is to share preliminary thoughts and gather information on expectations, perceived best practices, advocate considerations, etc. These discussions will inform recommendations for Pfizer's HIV developing markets strategy for non least-developed countries.

Pfizer recognizes that country/regional-specific situations vary widely in regards to functional infrastructure, supply chain/distribution integrity, pricing policies and intellectual property positions. Pfizer also recognizes that these are highly complex, high-stakes issues that go far beyond Pfizer's pipeline focus and will require an ever-broadening, active partnership with HIV advocates to forge a path to meeting unmet needs. This working session will provide one opportunity to gather inputs to inform approaches in middle markets/developing countries. It is Pfizer's intention to engage advocates in a variety of venues to expand the scope of discussion and participation at local, regional and international levels going forward.

Please let us know as soon as possible if you are interested and able to participate. If you have questions, please do not hesitate to contact me directly at aprochilo@prochilo.com or 1-415-378-3175. Thank you in advance for your consideration.

Details follow:
DATE: Tuesday, July 13, 2004 (6:00 PM to 9:30 PM)
FORMAT: Dinner with facilitated small (roundtables) and large group discussion
LOCATION: Upon confirmation, we'll send full details

Best regards,
Ann Prochilo

~~~~~  
Ann Prochilo  
Prochilo Health, Inc.  
4104 24th St. #701  
San Francisco, CA 94114  
w: 1 (415) 378-3175  
f: 1 (415) 341-1301  
aprochilo@prochilo.com  
~~~~~

From: rastern@racsa.co.cr [mailto:rastern@racsa.co.cr]

Sent: Tuesday, June 15, 2004 9:47 AM

To: polly@sjsadvisors.com; yanick; walter; vera; vera; vera; sheryl; rita; ramon; rajan; paul; marie; Marie; lester; kathleen; kalesa; julio; iris; henry; george; freier; edith; doris; diana; dennise; daisy gely; daisy; christopher; carmen; afonseca; adeline

Subject: Pfizer Working Session in Bangkok--Invitation to Richard Stern and Dr. Stern's reply

(Please disseminate widely)

15 June 2004
Ann Prochilo
Pfizer and Company
San Francisco, California

Dear Ann:

Thanks for this invitation [see preceding page] to participate in a forum in Bangkok with company representatives of Pfizer. Your invitation makes me wonder to what extent Jackson Peyton accurately conveyed my true sentiments about Pfizer which I expressed in my telephone interview with him several months ago.

1) During a period of several years I have tried to communicate with Pfizer's Central American General Manager, Sylvia Varela, and she will not even return my phone calls. That it is to say it seems odd, in fact quite ironic, that I am invited to a Forum in Bangkok, Thailand when I am not even permitted to speak to the person in charge of Pfizer for the region in which I live and work. The Central American headquarters of Pfizer are just a few miles away from where I live, here in San Jose, Costa Rica.

(My first contact with Pfizer was a letter sent to Ms. Varela on January 4th, 2000, subsequently forwarded to Jim Brigatits of Pfizer's New York office, who promised to reply to my request for a reevaluation of Pfizer pricing policies in Central America, but to this date (4 years and six months later) has never replied. Subsequently, I have left at least 20 messages for Ms. Varela, during the past 4 years, but have yet to receive a return call.)

2) I made it clear to Jackson Peyton that, to me, Pfizer's pricing policies in Central American have been particularly cruel and, in my opinion, border on genocidal. I have witnessed or been told about the deaths of dozens of People Living with HIV/AIDS that I have known and cared about because they were unable to purchase Pfizer's *Diflucan* because of its outrageous prices in Central America. Such deaths continue to occur regularly **TO THIS DAY** not only in Honduras, Nicaragua, Panama, but also in Bolivia, Ecuador and Peru, as well as Jamaica and other Caribbean countries because the price of *Diflucan* ranges from \$18-30 per day for the dose necessary to cure life-threatening opportunistic infections such as oral candidiasis, and cryptococcal meningitis. People who are poor and sick with AIDS and out of work do not have \$18 to \$30 a day to buy Pfizer's pills and consequently perish from these horrible opportunistic infections.

The issues that patents may or may not exist in some of these countries is irrelevant, since in many areas of these countries, urban as well as rural, no generic companies have marketed their products, meaning that *Diflucan* is the only product available. Pfizer's local representatives are well aware of this de facto monopoly.

3) As you are well aware, the death of a 12-year old Honduran boy was documented on British television on April 18th of 2003, by the True Vision documentary company. The boy died (literally on camera) of starvation due to esophageal candidiasis because his family could not afford the \$28 per day that the local pharmacies were charging for *Diflucan* in San Pedro Sula, Honduras. Ann, can you as a human being, imagine what it is like for a 12-year old boy to die of starvation over a period of weeks, strangled by oral candidiasis, a disease that would have been perfectly curable with 15-20 pills if his impoverished family had been able to buy them?? We cannot show this film in Central America because it also shows desperate Honduran People with AIDS attempting to smuggle generic versions of *Diflucan* into Honduras from another country in order to save the lives of dying people, and they are terrified of reprisals.

4) At one point I was told that many of Pfizer's leading company officials receive salaries of \$5 to \$10 million yearly, which probably accounts for the high prices that Pfizer needs to charge. This corporate greed contributes to the death of impoverished and innocent people.

5) Pfizer has donation programs in other countries, but not in Latin America. Why not? Why is it that the version of *Diflucan* manufactured generically can cost as low as 25 cents per tablet, when your own product sells for as much as 100 times that amount?? Whether in South Africa or Ethiopia or Peru or Honduras or Jamaica, *Diflucan* is still too expensive for most poor people already sick and out of work.

6) Please note that I refused to accept the \$100 payment which Pfizer's paid consultant, Jackson Peyton, offered me for the interview, but suggested instead that a donation of \$100 be made to a leading generic company. As long as you and Pfizer management staff can accept all of the points made above, I will be happy to accept your invitation, but I would be much more interested in hearing what Pfizer is willing to do about prices of *Diflucan* in the countries I have mentioned above.

As the only way to deal with a situation such as this is to publicize it, I am making this correspondence public.

Sincerely,

Richard Stern, Ph.D.
Agua Buena Human Rights Association
San Jose, Costa Rica
Tel/Fax 506-234-2411
www.aguabuena.org

— continued from first page, col. 1 —
(of BMS, GSK and Roxane/BI) can be combined in a single pill instead of three separate ones. Perhaps it should come as little surprise, then, that adherence rates for the trial logged it at an incredible, if self-reported, 99%. (Of course, the people enrolled in the study were characterized as having advanced HIV disease, and regimen adherence is often best among those with symptomatic infection.)

But just when it would seem all spurious quality assurance concerns could be laid to rest, advocates for brand name meds criticized the joint French-Cameroon study for its short duration (six months) and lack of a control group. Eric Delaporte, lead author of the paper, doesn't see it that way. "Thanks to these results," he said in a July 1 press release, "it is no longer credible to cast scientific doubt on the large-scale use of these fixed dose generic ARVs." So far as adherence is a factor in the long-term sustainability of viral control, long-term follow-up is likely to show the generic three-in-one combination regimen superior to its separate and branded counterparts. After all, who wouldn't find it easier to pop two pills a day rather than six?

Rachel Cohen, of Médecins Sans Frontières, one of several co-sponsors of the study, was quick to mock the disingenuous caution on the part of the generics' detractors. "A controlled study was not necessary," she told veteran *Wall Street Journal* AIDS reporter Marilyn Chase. "The [generic fixed-dose combination] regimen was already proved safe and efficacious through the WHO pre-qualification program."

Not surprisingly, the Bush

administration has spearheaded the effort to sideline WHO's pre-qualification of generics ARVs. Since the release of George W's Emergency Plan for AIDS Relief, the U.S. global AIDS coordinator and former C.E.O. of Eli Lilly, Randall Tobias, and other Bush

It is no longer tenable to cast scientific doubt on the large-scale use of fixed-dose generic antiretrovirals.

administration officials have made public remarks that question the quality of generic antiretroviral drugs and undermine international quality standards set by the World Health Organization.

In March, the Bush administration informed the first organizations to receive money from its Emergency AIDS plan that they could not spend the funds on foreign-made generic drugs until those drugs undergo further evaluation—even though they have been tested and approved ("pre-qualified") by WHO, which uses the same standards as the FDA.

In the meantime, these groups would be forced to buy the much more costly U.S.-made, name-brand drugs. Which means that many people with HIV/AIDS in the developing world will have to wait longer to initiate antiretroviral therapy—until either the Bush administration approves the use of generic drugs or it allocates more money so they can afford the pricier brand-name ones. UCSF's Dr. David Bangsberg portrayed the situation to National Public Radio as a "choice between generic therapy and no therapy."

Meantime, MSF's Essential Medicines Campaign director, Ellen 't Hoen, blasted the Bush administration's hypocrisy in a strongly worded letter in April:

"There is no medical or scientific basis for the Bush administration's attacks against WHO prequalified medicines, and the United States is isolated in its view that WHO-prequalification standards are not sufficient. We call upon the United States to join the international consensus by allowing its grantees to procure quality generics, including

fixed-dose combinations, and by supporting the WHO prequalification project. We cannot stress enough how disruptive it will be if the United States fails to do so."

"The only possible explanation we can imagine," she adds, "for the Bush administration's current position on procurement of quality-assured generic medicines is that it is more interested in protecting the interests of the pharmaceutical industry than it is in expanding antiretroviral treatment to the largest possible number of people. We would like to be proven wrong." †

The fixed-dose generics equivalency study was conducted at two hospitals in Yaoundé, Cameroon, by Drs. Eric Delaporte and Christine Laurent of the University of Montpellier (France) and collaborators at the Agence National de Recherches sur le Sida (ANRS), Doctors without Borders (MSF) in Switzerland, and the University Hospital Center of University Bichat Claude Bernard in Paris. African collaborators included the Pasteur Center of Yaoundé, the Yaoundé Mobile Laboratory of Health and Hygiene, and the National AIDS Program of Cameroon.

Falta de Salud Pública

La Decisión de un Panel Experto en Contra de los Monitoreos de Rutina HCV Provoca la Ira De la Comunidad

'Inconsistente con otros cuerpos'

En marzo del 2004, el Monitoreo del Grupo de Tareas para los Servicios de Prevención de los EE.UU. para la prevención de la Infección de Hepatitis C en Adultos: Se publicó una Carta de Recomendación en los Anales de Medicina Interna. La USPSTF encontró evidencia insuficiente –sobre la base de los resultados de salud a largo plazo – “recomendar a favor o en contra de los monitoreos de rutina para la infección de HCV en adultos en alto riesgo de ser infectados” Reporta Tracy Swan.

El USPSTF es un panel independiente de expertos en prevención y tratamiento primario que sistemáticamente revisa la evidencia de la efectividad y elabora recomendaciones para los servicios de clínica preventiva. El USPSTF está comisionado por la Agencia de Investigación y Calidad de la Atención de la Salud, que es un programa del Departamento de Salud y Servicios Humanos.

La Carta de Recomendación de la USPSTF no es consistente con las recomendaciones emanadas de otras entidades. Paneles expertos convocados por el Departamento de Salud y Servicios Humanos, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), los Institutos Nacionales de Salud (NIH), la Administración de Veteranos (VA) y la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas acordaron recomendar el control de las siguientes personas que se encuentren en riesgo de contraer hepatitis C:

- Personas que hayan compartido jeringas, incluso una sola vez.
- Cualquiera que haya sido notificado de haber recibido sangre de un donante que luego fue diagnosticado como hepatitis C positivo.
- Cualquiera que haya recibido una transfusión de sangre o un transplante de órgano antes de julio de 1992.
- Receptores de factor(es) de coagulación efectuadas antes de 1997
- Cualquiera que haya estado alguna vez bajo tratamiento prolongado de diálisis para riñones.
- Personas que evidencien desórdenes hepáticos tales como niveles persistentemente elevados de ALT y
- Debido a la superposición de las vías de transmisión, se recomienda realizar el análisis para detectar HCV en todos los sujetos HIV positivos.

Cuál es el impacto de esta recomendación? Según Andi Thomas, fundadora y Directora Ejecutiva de Hep-C Alert y Presidente del Consejo Nacional para la Hepatitis C, “Lo veremos con el tiempo, en la medida que la Carta de Recomendación de la USPSTF se incorpore en los programas de prevención basados en evidencia, las actividades de la CME y la educación de nuevos médicos”.

De hecho, ya surgió un programa de CME en Medscape que incorpora estos lineamientos. La inconsistencia entre la Carta de Recomendación de la USPSTF y las recomendaciones de monitoreo de HCV provenientes del NIH y CDC se han detallado sólo en las últimas tres líneas (de 21). Una de las dos “Perlas para la Práctica” que sintetiza esta CME dice:

“Hay evidencia insuficiente de que los nuevos tratamientos mejoren los resultados de salud a largo plazo y la evolución de la enfermedad. La USPSTF tampoco puede determinar los beneficios Vs. los daños de monitorear a adultos en riesgo en este momento.”

El fracaso de recomendar tests de HCV para individuos de alto riesgo trae consecuencias que contrarían el derecho fundamental al cuidado médico. Las personas en riesgo de contraer una enfermedad crónica, que amenace potencialmente su vida, tienen el derecho de ser testeados, aún en ausencia de datos acerca de los resultados a largo plazo de aquellos tratados por esta condición. La Carta de Recomendación puede tener un efecto deteriorante en la salud pública; sin análisis, las oportunidades claves de hacer prevención se desvanecen, en tanto las personas con hepatitis C siguen sin ser diagnosticadas.

Los programas que no cuentan con los fondos suficientes pueden utilizar la Carta de Recomendación de la USPSTF como una excusa para negarse a reembolsar los análisis de HCV. Ello tendría un gran impacto en los grupos de alto riesgo: los ex adictos y actuales adictos por vía endovenosa (hasta el 90% de ellos puede estar infectado), presos (prevalencia estimada en un 30% - 40%) y hombres afroamericanos entre los 40 y 49 años, entre los cuales HCV prevalece en mayor medida que en la población general (9.8% Vs. 1.8%).

El CDC acaba de anunciar que recortarán dos millones de dólares de su ya magro presupuesto para Hepatitis viral. Ahora, menos fondos irán a integrar la educación y los análisis de HCV en los programas de HIV (entre otros proyectos) Necesitamos estos programas que benefician a las personas en riesgo de contraer Hepatitis C, a quienes ya están infectados y coinfectados. La

— sigue en la próxima página —

Hepatitis C es una infección oportunista de la enfermedad de HIV. Los estados terminales de las enfermedades hepáticas que resultan de la coinfección por Hepatitis C, se han convertido en la causa principal de muerte entre las personas con HIV. †

Respuesta a la Recomendación acerca del monitoreo de Infección por HCV del Grupo de Tareas para los Servicios de Prevención de los EE.UU.

El Treatment Action Group (TAG) cree que el Grupo de Tareas para los Servicios de Prevención (USPSTF) debería reconsiderar sus reciente recomendación acerca de los monitoreos de rutina para personas en alto riesgo de contraer la infección con el virus de hepatitis C (HCV) La USPSTF "... ha encontrado evidencia insuficiente para recomendar a favor o en contra de los monitoreos de rutina de la infección por HCV en adultos en alto riesgo de infección.... y ninguna evidencia acerca de que el monitoreo para HCV en adultos en alto riesgo conduzca a mejores resultados".

TAG cree que esta recomendación es un mal consejo por varios motivos:

- La recomendación de la USPSTF no beneficia a la salud individual ni a la pública. Los individuos en alto riesgo de contraer enfermedades serias que amenacen potencialmente su vida, merecen la oportunidad de averiguar si están o no infectados, independientemente de la cantidad de datos que se posea acerca de los resultados a largo plazo de los tratamientos.
- La recomendación de la USPSTF puede ser utilizada por terceras partes pagadoras y programas de bajo presupuesto como justificación para retener el reembolso de los análisis de

HCV. La falta de cobertura de los análisis de HCV será especialmente devastadora para las poblaciones de alta prevalencia, tales como los adictos endovenosos actuales o pasados, presos, personas sin vivienda y los carenciados.

La falta de cobertura de los análisis de HCV será especialmente devastadora para las poblaciones de alta prevalencia.

- La HCV es una enfermedad contagiosa. El diagnóstico de enfermedades contagiosas como la HCV es fundamental en la prevención de nuevas infecciones. Las personas que tengan conocimiento de su estado de HCV pueden tomar acciones proactivas para prevenir infectar a otros
- Paneles expertos convocados por el Departamento de Salud y Servicios Humanos, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), los Institutos Nacionales de Salud (NIH), la Administración de Veteranos (VA) y la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD) recomiendan unánimemente el monitoreo de HCV en personas HIV positivas. Las personas HIV positivas, que conforman un grupo de alto riesgo, están siendo consideradas en esta recomendación?
- Según el NIH 2002, Declaración de Consenso acerca del Manejo de la Hepatitis C: "Todos los pacientes con hepatitis C crónica son candidatos potenciales para recibir tratamientos anti-

rales". Sería atroz no recomendar el monitoreo de individuos en alto riesgo de contraer cualquier enfermedad, particularmente una que puede ser erradicada mediante un tratamiento.

- La mayoría de las personas con HCV en los Estados Unidos han estado infectadas por lo menos durante 15 años, y se volverán más vulnerables a las complicaciones derivadas de la HCV en los próximos años. Se estima que

las complicaciones tales como cirrosis, falla hepática y carcinoma hepatocelular se incrementarán dramáticamente en los próximos 15 años, no por falta de un tratamiento efectivo, sino por falta de conocimiento. La mayoría de las personas que padecen HCV no saben que están infectadas. El monitoreo de los individuos en alto riesgo, y el tratamiento de aquellos que lo requieran puede salvar miles de vidas.

- La recomendación de la USPSTF contradice las recomendaciones de monitoreo efectuadas por paneles expertos de los Servicios de Salud Pública de los EE.UU, los Centros de Control de Enfermedades, el Instituto Nacional de Salud, La Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas y la Administración de Veteranos. TAG comparte la preocupación de la Asociación para el Estudio de Enfermedades Hepáticas y la Fundación Americana de Hígado por la Recomendación del Grupo de Tareas de Servicios Preventivos (USPST) acerca del monitoreo de la Infección por el Virus de Hepatitis C en adultos. †

droga de las drogas ya aprobadas, así como también acerca de las últimas novedades en el monitoreo de drogas terapéuticas. Informa Rob Camp.

Qué es una droga de salvataje? Un vistazo al estudio "51" de BI

Uno de los estudios más importantes que se presentaron en el Taller de Farmacología fue el primer análisis de la Fase III del ensayo de Boehringer-Ingelheim ("BI 1182.51") que apunta a la interacción entre Tipranavir/r y otros tres inhibidores de la proteasa. Los resultados tienen importantes implicaciones.

La dosis de Tipranavir es de 500 mg y se incrementa con 200 mg de ritonavir, ambos en dos tomas diarias. El estudio "51" de BI fue diseñado para observar la interacción farmacocinética con una segunda dosis completa de inhibidor de la proteasa: saquinavir, amprenavir o lopinavir/r. Mientras que ritonavir es un potente inhibidor de CYP3A4, tipranavir es un inductor de la misma enzima (como también lo son el NNRTI y la rifampicina de TB)

El criterio de admisión para el 1182.51 incluyó la experiencia de triple clase y tres o más mutaciones universales asociadas a la proteasa (en los codons 33, 82, 84 y 90). La carga viral promedio inicial de los participantes del estudio fue de aproximadamente 100.000 copias/mL. Luego de dos semanas se agregó Tipranavir/r a un régimen de antecedentes estables optimizados (OB –" steady-state optimized background") de cada uno de los regímenes de las tres proteasa (SQV, AMP, LPV/r) y se lo comparó con el régimen de Tipranavir/r únicamente + OB.

Un primer comentario es que

mientras éstas eran personas que se agregaron, provenientes de otros ensayos y que, de hecho, necesitaban un nuevo régimen (las personas inscriptas en este estudio eran "demasiado resistentes" para ser aceptadas en los grandes

El agregado de tipranavir/r cortó la caída del amprenavir por alrededor del 50% y el de saquinavir por aproximadamente el 80%.

ensayos Tipranavir/r RESIST), este nuevo régimen podría haber sido mejor diseñado. Por ejemplo, para determinar las interacciones de TPV/r y otros inhibidores de la proteasa, se podría haber gestado un estudio farmacocinético sobre la base de un estudio más amplio de TPV/r + OB Vs. TPV/r + un segundo agente activo + OB, donde el OB podría haber incluido los otros inhibidores de la proteasa. Como resultado, 300 personas con patrones de mayor resistencia recibían, generalmente, sólo una nueva droga. Sí, aproximadamente el 15% de los pacientes pudieron agregar el T-20 a su cóctel, pero esto no les fue facilitado, sino simplemente "permitido". Una actitud extraña en un ensayo de terapia de salvataje.

Los análisis de seguridad y farmacocinética del Estudio "51" de BI

El conjunto de datos de seguridad incluyó los resultados de 296 pacientes. 290, en el conjunto de datos más bajos de farmacocinética y 86 (de los 134 pacientes en el sub-estudio intensivo de farmacocinética) tuvieron datos que se pudieron evaluar en dos visitas que se reportarán en este informe.

El agregado de Tipranavir/r en la

Segunda semana, hizo que las concentraciones de los otros inhibidores de la proteasa cayera bien por debajo del nivel que representaba el objetivo para la mayoría de los pacientes, aunque un pequeño número de personas logró alcanzar las concentraciones terapéuticas. Picos, valles y la exposición total a la droga de saquinavir, amprenavir o lopinavir/r se redujeron significativamente cuando se agregó TPV/r al régimen. Los niveles más bajos de TPV parecieron no diferir significativamente entre las ramas del tratamiento.

Desafortunadamente, no se pueden hacer recomendaciones precisas en cuanto a las dosis para este segundo inhibidor de la proteasa cuando se utiliza junto con TPV/r. Es necesario realizar estudios adicionales para definir la magnitud de las interacciones de estas drogas y sus dosis apropiadas. Muy frustrante.

En la Semana 8, entre el 55% y el 60% de las personas de cada rama del estudio, reportaron, al menos, un efecto colateral. De éstos, los más comunes fueron la diarrea (5.3% saquinavir, 15.8% amprenavir, 10.1% lopinavir/r, 13.6% tipranavir/r) y las náuseas. La incidencia de anomalías de laboratorio fue similar en todas las ramas del estudio. El evento de laboratorio más reportado durante la Semana 8 fue el de los altos niveles de los triglicéridos.

La eficacia viral del estudio fue impulsada por el TPV/r: personas de todos los grupos alcanzaron una reducción promedio del RNA del HIV de >1.0 log en la Semana 4 (luego de que se agregara el Tipranavir/r) En este grupo altamente experimentado, las caídas en la carga viral fueron transitorias y, hacia la Semana 8, la carga viral media casi alcanzaba los niveles ini-

ciales. El análisis de la Semana 24 se presentará en Bangkok el próximo julio. Allí veremos si esta tendencia se mantiene.

El descenso de las concentraciones de los inhibidores de la proteasa fue, por lo menos parcialmente, la causa de estos rebotes virales. El agregado de Tipranavir en la Semana 2, cortó la caída en cerca del 45%; el de amprenavir, por alrededor del 50% y el de saquinavir, por aproximadamente el 80%. Las concentraciones pico y AUCs también cayeron al combinarse con

Tipranavir. El efecto inductor CYP3A4 de Tipranavir pudo haber socavado el efecto inhibitor del ritonavir, aunque en un estudio realizado entre voluntarios sanos, una dosis única de Tipranavir/r (500/200 mg) logró inhibir casi por completo la actividad hepática CYP3A4 (alrededor de un 96%, ver más abajo).

(Otro potencial inconveniente es la combinación casera de nevirapine y TPV/r. Ambas son drogas de BI. Pero también ambas son inductoras de CYP3A4. No parece alentador)

Las conclusiones preliminares de este extenso estudio farmacocinético (~300 personas) en 8 semanas fueron:

1. TPV/r solo o en combinación con otros inhibidores de la proteasa es bien tolerado hasta 4 semanas.
2. Los parámetros farmacocinéticos de los 3 inhibidores de la proteasa se reducen en presencia del TPV/r (aunque por el momento no puedan hacerse ajustes a las dosis), y
3. La utilidad clínica del impulso dual de los regímenes de inhibidores de

proteasa que contienen TPV (/r) pudieron haber sido reducidos por estas reacciones farmacocinéticas adversas.

Qué es una droga de salvataje?

Entonces deberíamos pregun-

El antiácido *Maalox* redujo las concentraciones de tipranavir en hasta un 29% en un estudio.

tarnos “qué es una droga de salvataje?” Respuesta: Una que trabaja bien luego de que varios tratamientos han fallado, incluyendo otras drogas de la misma clase. Las drogas de salvataje actualmente no existen (quizá Kaletra sea la que más se aproxima), por lo que se hace difícil criticar a TPV/r. Cuando Boehringer-Ingelheim sintió que TPV/r tenía un lugar en los tratamientos salvataje, fueron de lleno a demostrarlo – y fracasaron! (Bueno, al menos en este estudio. Existe otro, el BI 1182.52, en el que los datos podrían ser mejores, pero aquí, la eficacia parece ser limitada)

Es Tipranavir lo suficientemente bueno?

Para que el TPV/r sea efectivo en un escenario de salvataje, la persona necesita por lo menos una droga activa más (y, especialmente en el caso de TPV/r, ésta debe ser una droga de otra clase); por lo tanto, Tipranavir no puede considerarse una verdadera droga de salvataje.

Es tiempo de ampliar el acceso?

Es necesario el amplio acceso a TPV ahora? El uso combinado de por lo menos una droga de otra clase que siga trabajando (incluyendo la clase de ingreso,

pero esto nos lleva preguntar cómo acceder a T-20 o por qué no existen estudios con TPV/r y un inhibidor de ingreso?) es lo mínimo indispensable que se necesita para que TPV/r produzca una supresión viral significativa en escenarios de salvataje.

Algunas de las personas del estudio 1182.51 estaban, de hecho, tomando Fuzeon (18% en la rama del TPV/r, 12% en la rama de TPV/r/amprenavir, 11% en la rama de TPV/r/saquinavir y 14% en la rama de TPV/r/lopinavir/r), pero los investigadores

no informaron nada acerca de cómo se comportaron las células T en estos pacientes. Sería muy interesante ver esta información.

Complicando las cosas más aún, los potenciales usuarios de TPV/r de los programas de acceso expandido de Tipranavir, probablemente deban pagar sumas exorbitantes para su componente de ritonavir (BI no está dispuesto a asumir este gasto), colocando esta alternativa fuera del alcance para muchos. Algunos podrán pensar que ésta es una responsabilidad de BI; después de todo, Tipranavir no funciona sin él.

TPV/r y atorvastatin o antiácidos

Tipranavir/r (500/200 mg BID) disparó la exposición de atorvastatin alrededor de 9 veces, mientras que el antiácido Maalox, redujo las concentraciones de Tipranavir en hasta un 29% en el estudio de 23 voluntarios sanos en Ottawa. Las tres drogas fueron observadas en 12 mujeres y 11 hombre con una edad promedio de 32 años.

Aparentemente, Atorvastatin no tiene ningún efecto en los niveles e Tipranavir. Pero el autor calificó las oleadas de atorvastatin como “clínicamente relevantes” y recomendó

monitorear de cerca a las personas que lo toman junto con Tipranavir/r. TPV/r más un antiácido en comparación con Tipranavir/r solo, demostró sustanciales caídas en las exposiciones de Tipranavir. Porque el antiácido disminuye los niveles de Tipranavir, los médicos que prescriben estas drogas con TPV/r deberán considerar cómo regular las dosis. Por ejemplo: Maalox debe tomarse 1 hora antes o 2 horas después de haber administrado TPV.

Estos voluntarios deben haberse puesto contentos cuando finalizó el estudio ya que todos, excepto uno de ellos, sufrió algún tipo de desorden gastrointestinal. Durante el tratamiento con TPV/r solo, 17 (74%) tuvo diarrea, 11 (48%) tuvo náuseas y 9 (39%) sufrió dolores abdominales. 16 personas (70%) reportaron algún tipo de queja relacionada con el sistema nervioso central, incluyendo cefaleas y pérdida del gusto. Estos problemas fueron reportados como leves. Hubo una anomalía de laboratorio clínicamente relevante, un aumento de ALT de grado 3 (a los 23 días)

Este estudio también demostró que una única dosis de TPV/r reduce la actividad hepática CYP3A4 en un 96%. Entonces, es un misterio por qué tuvo los efectos que tuvo con otros inhibidores de la proteasa.

En un anuncio acerca del efecto de TPV/r 500/200 dos veces al día en la farmacocinética de fluconazol 100 mg en voluntarios HIV negativos, las concentraciones de plasma del fluconazol no fueron afectadas por el TPV/r; sin embargo, la concentración en 12 horas de TPV se incrementó en un 104%. La relevancia clínica de esta interacción no está clara y necesita ser explorada con mayor profundidad.

TMC114/r y los alimentos

En un estudio realizado en 50 personas con experiencia con los inhibidores de la proteasa en un régimen de inhibidor de proteasa que está fallando, dosis de 300/100 o 600/100 dos veces al día, o 900/100 mg una vez al día

Los inductores de CYP3A4, rifampicina y efavirenz, disminuyen los niveles del CCR5 antagonista UK-427.

de TMC114/r, disminuyeron la carga viral promedio de 1.24 a 1.50 logs durante 8 semanas. En dicho periodo, ninguna de las personas varió los nucleósidos en su régimen base. Las interacciones con alimentos se vieron en una nueva fórmula de 400 mg sólidos de TMC114 y una solución oral, ambos administrados con ritonavir.

El diseño del estudio cruzado de cuatro ramas necesitó que 16 voluntarios sanos tomaran la tableta o la solución oral con o sin un desayuno estándar. También tomaron 100 mg de ritonavir dos veces al día, desde 2 días antes hasta 1 día después de haber tomado dosis de TMC114. Una de las personas retiró su consentimiento ante el fracaso, luego del primer periodo de dosis. Otros reportaron náuseas leves o moderadas, vómitos, dispepsia y cefaleas.

La ingesta de alimentos junto con la presentación en tabletas incrementó el volumen de droga en el cuerpo o AUC en, aproximadamente, un 42%. No se notaron diferencias en la exposición sistémica para la solución oral entre los estados de ayuno y los de ingesta.

Tibotec concluye que la presentación en tabletas de TMC114 debería administrarse junto con alimentos.

Nota: luego de los tristes resultados de TPV/r, la comunidad está pidiendo que los ensayos de doble investigación de ambos componentes de TMC, el NNRTI y el inhibidor de la proteasa, comiencen lo antes posible. Tibotec dice que ello sucedería a principios del año próximo. Para ese momento, se verán individualmente los mismos frustrantes resultados en las comunidades de salvataje evaluadas (de sucesivas monoterapias) que actualmente se observan.

Elvucitabina (ACH-443)

Es hora de empezar a pensar en terapias de una vez por semana? En los talleres farmacológicos, hemos visto el indicio de una droga que podría ser la apropiada—el análogo nucleósido elvucitabina, de Farmacéuticas Achillion.

Los trabajos in vitro (diseño Farmacocinética / PD) muestran que la elvucitabina posee de 5 a 10 veces mayor actividad antiviral que el TC contra HIV de tipo salvaje y HBV, a concentraciones inhibitorias del 50% de 4.8 y 1.0 nM. En dosis diarias de 50 mg o más, el nucleósido también desacelera la replicación del virus mutante M184V resistente al 3TC, pero la dosis diaria hasta ahora ha causado toxicidad medular en los voluntarios HIV positivos y HIV negativos estudiados.

De esta manera, Achillion ha abierto una ventana terapéutica segura de un AUC of 300 μg o h/mL y un C_{min} de, por lo menos, 2 $\mu\text{g}/\text{L}$, estable por 24 hs. Para prevenir la toxicidad medular, el C_{min} debe mantenerse por debajo de los 23 $\mu\text{g}/\text{L}$, lo que mantendría las concentraciones pico por debajo de los 40 $\mu\text{g}/\text{L}$ en médula.

Con una eliminación estimada de 175 horas, elvucitabine puede ser candidata a la terapia semanal. Las simulaciones farmacocinéticas hechas en computadora de 3 dosis, una vez por semana, dieron por resultado C_{min}, C_{max} y AUC dentro de la ventana terapéutica: 40, 50 y 75 mg, respectivamente.

Estas toxicidades hematológicas, incluyendo la neutropenia, pueden afectar la función neutrófila, y no se planea abordarla por ahora. También es necesario abordar el daño del ADN mitocondrial.

UK-427 y CYP3A4

Los inductores de CYP3A4, rifampicina y efavirenz, disminuyen los niveles del CCR5 antagonista UK-427, según Pfizer. La duplicación de la dosis de UK-427 compensa este efecto inducido.

El estudio controlado de placebo en dos grupos comprendió a 36 hombres HIV negativos que tomaron 100 mg de UK-427 dos veces al día, desde los días de estudio 1 al 21. De los días 8 a 21, también tomaron 600 mg de rifampicina una vez al día, 600 mg de efavirenz una vez al día, o placebo. Comparando los valles de UK-427 de los días 7 y 17, se midió el efecto de los inductores CYP3A4 y se ajustaron las dosis del antagonista cuando resultó necesario en los días 22 a 28.

Pfizer calcula un incremento de

6.6 veces en la inducción de CYP3A4 con rifampicina y de 2.4 veces de efavirenz. Ambas drogas disminuyeron sustancialmente la exposición de UK-427 en comparación con el placebo. Hacia el día 28, el ajuste de las dosis había incrementado la exposición de UK-427 hasta niveles comparables de UK-427 más placebo. Entonces, deberá duplicarse la dosis de UK-427 si se administra con rifampicina o efavirenz.

En otros dos abstractos, se observaron los efectos de UK-427 en los sustratos CYP3A4 y los efectos del inhibidor CYP3A4 sobre UK-427. Se observó la combinación de UK-427 + midazolam, un sustrato para 3A4, y ambos, el AUC y el C_{max} de midazolam aumentaron levemente (de 118% a 121%) No se registraron diferencias clínicamente relevantes en T_{max} o en t_{1/2} ni en los hombres ni en las mujeres estudiadas. Del mismo modo, UK-427 no mostró signos de inducir 3A4, lo que se midió observando la relación de 6B hidrocortisol/cortisol, sólo en los hombres.

Los efectos de los inhibidores 3A4 sobre UK-427 se observaron mediante la coadministración de ketaconazol y saquinavir. El C_{max} de UK-427 se elevó alrededor del 338% con ketaconazol y 332% con saquinavir. Los efectos en los T_{max} o t_{1/2} no se alteraron significativamente.

Un cuarto anuncio contempló las posibilidades de interacción droga a droga de UK-427 en base a CYP. UK-427 parece ser un débil inhibidor de la actividad de CYP y no es probable inhiba el metabolismo de los sustratos de CYP coadministrados. Pero porque UK-427 es un sustrato para 3A4, sus farmacocinéticas probablemente se alteren en presencia de agentes que modulen 3A4: inhibidores de la proteasa. †

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

Alexander E. McCurry

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 Director

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.)