SYMTUZA™
(darunavir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide) tablets

Tenofovir alafenamide: Insufficient numbers of pregnancies with exposure to tenofovir alafenamide have been reported to the APR to estimate the rate of birth defects.

Animal Data

Darunavir: Reproduction studies conducted with darunavir showed no embryotoxicity or teratogenicity in mice (doses up to 1000 mg/kg from gestation day (GD) 6-15 with darunavir alone) and rats (doses up to 1000 mg/kg from GD 7-19 in the presence or absence of ritonavir) as well as in rabbits (doses up to 1000 mg/kg/day from GD 8-20 with darunavir alone). In these studies, darunavir exposures (based on AUC) were higher in rats (2.6-fold), whereas in mice and rabbits, exposures were lower (less than 1-fold) compared to those obtained in humans at the recommended daily dose of darunavir in SYMTUZA.

Cobicistat: Cobicistat was administered orally to pregnant rats at doses up to 125 mg/kg/day on GD 6-17. Increases in post-implantation loss and decreased fetal weights were observed at a maternal toxic dose of 125 mg/kg/day. No malformations were noted at doses up to 125 mg/kg/day. Systemic exposures (AUC) at 50 mg/kg/day in pregnant females were 1.7 times higher than human exposures at the recommended daily dose of cobicistat in SYMTUZA.

In pregnant rabbits, cobicistat was administered orally at doses up to 100 mg/kg/day during GD 7-20. No maternal or embryo/fetal effects were noted at the highest dose of 100 mg/kg/day. Systemic exposures (AUC) at 100 mg/kg/day were 4.1 times higher than human exposures at the recommended daily dose of cobicistat in SYMTUZA.

In a pre/postnatal developmental study in rats, cobicistat was administered orally at doses up to 75 mg/kg from GD 6 to postnatal day 20, 21, or 22. At doses of 75 mg/kg/day, neither maternal nor developmental toxicity was noted. Systemic exposures (AUC) at this dose were 1.1 times the human exposures at the recommended daily dose of cobicistat in SYMTUZA.

Emtricitabine: Emtricitabine was administered orally to pregnant mice and rabbits (up to 1000 mg/kg/day) through organogenesis (on GD 6 through 15, and 7 through 19, respectively). No significant toxicological effects were observed in embryo-fetal toxicity studies performed with emtricitabine in mice at exposures approximately 88 times higher and in rabbits approximately 7.3 times higher than human exposures at the recommended daily dose of emtricitabine in SYMTUZA.

In a pre/postnatal development study, mice were administered doses up to 1000 mg/kg/day; no significant adverse effects directly related to drug were observed in the offspring exposed daily from before birth (*in utero*) through sexual maturity at daily exposures of approximately 88 times higher than human exposures at the recommended daily dose of emtricitabine in SYMTUZA.

Tenofovir Alafenamide (TAF): TAF was administered orally to pregnant rats (up to 250 mg/kg/day) and rabbits (up to 100 mg/kg/day) through organogenesis (on GD 6 through 17, and 7 through 20, respectively). No adverse embryo-fetal effects were observed in rats and rabbits at TAF exposures approximately similar to (rats) and 85 times higher (rabbits) than the exposure in humans at the recommended daily dose. TAF is rapidly converted to tenofovir; the observed tenofovir exposure in rats and rabbits were 51 (rats) and 80 (rabbits) times higher than human tenofovir exposures at the recommended daily dose of TAF in SYMTUZA.

Since TAF is rapidly converted to tenofovir and a lower tenofovir exposure in rats and mice was observed after TAF administration compared to TDF (another prodrug of tenofovir) administration, a pre/postnatal development study in rats was conducted only with TDF. Doses up to 600 mg/kg/day were administered through lactation; no adverse effects were observed in the offspring on GD 7 [and lactation day 20] at tenofovir exposures of approximately 14 [21] times higher than the exposure in humans at the recommended daily dose of TDF.

Lactation

Risk Summary

The Centers for Disease Control and Prevention recommend that HIV-infected mothers in the United States not to breastfeed their infants to avoid risking postnatal transmission of HIV-1 infection.

Based on published data, emtricitabine has been shown to be present in human breast milk. There are no data on the presence of darunavir, cobicistat, or TAF in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Darunavir and cobicistat are present in the milk of lactating rats. Tenofovir has been shown to be present in the milk of lactating rats and rhesus monkeys after administration of TDF *(see Data).* Because of the potential for (1) HIV transmission (in HIV-negative infants), (2) developing viral resistance (in HIV-positive infants), and (3) serious adverse reactions in breastfed infants, instruct mothers not to breastfeed if they are receiving SYMTUZA.

Data

Animal Data

Darunavir: Studies in rats (with darunavir alone or with ritonavir) have demonstrated that darunavir is excreted in milk. In the rat pre- and postnatal development study, a reduction in pup body weight gain was observed due to exposure of pups to drug substances via milk. The maximal maternal plasma exposures achieved with darunavir (up to 1000 mg/kg with ritonavir) were approximately 66% of those obtained in humans at the recommended clinical dose of darunavir with ritonavir.

SYMTUZA™
(darunavir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide) tablets

Cobicistat: During the pre/postnatal developmental toxicology study, at doses up to 75 mg/kg/day, mean cobicistat milk to plasma ratio of up to 1.9 was measured 2 hours after administration to rats on lactation day 10.

Tenofovir Alafenamide: Studies in rats and monkeys have demonstrated that tenofovir is excreted in milk. Tenofovir was excreted into the milk of lactating rats following oral administration of TDF (up to 600 mg/kg/day) at up to approximately 24% of the median plasma concentration in the highest dosed animals at lactation day 11. Tenofovir was excreted into the milk of lactating rhesus monkeys, following a single subcutaneous (30 mg/kg) dose of tenofovir at concentrations up to approximately 4% of plasma concentration resulting in exposure (AUC) of approximately 20% of plasma exposure.

Pediatric Use

The safety and effectiveness of SYMTUZA in pediatric patients less than 18 years of age have not been established. Darunavir, a component of SYMTUZA is not recommended in pediatric patients below 3 years of age because of toxicity and mortality observed in juvenile rats dosed with darunavir.

Juvenile Animal Toxicity Data

Darunavir: In a juvenile toxicity study where rats were directly dosed with darunavir (up to 1000 mg/kg), deaths occurred from post-natal day 5 at plasma exposure levels ranging from 0.1 to 1.0 of the human exposure levels. In a 4-week rat toxicology study, when dosing was initiated on post-natal day 23 (the human equivalent of 2 to 3 years of age), no deaths were observed with a plasma exposure (in combination with ritonavir) 2 times the human plasma exposure levels.

Geriatric Use

Clinical trials of SYMTUZA included 35 subjects aged above 65 years of which 26 received SYMTUZA. No differences in safety or efficacy have been observed between elderly subjects and those aged 65 years or less. In general, caution should be exercised in the administration and monitoring of SYMTUZA in elderly patients, reflecting the greater frequency of decreased hepatic function and of concomitant disease or other drug therapy *[see Clinical Pharmacology (12.3) in Full Prescribing Information].*

Renal Impairment

SYMTUZA is not recommended in patients with severe renal impairment (creatinine clearance below 30 mL per minute). No dosage adjustment of SYMTUZA is required in patients with creatinine clearance greater than or equal to 30 mL per minute *[see Clinical Pharmacology (12.3) in Full Prescribing Information].*

Cobicistat has been shown to decrease creatinine clearance without affecting actual renal glomerular function. Dosing recommendations are not available for drugs that require dosage adjustment for renal impairment when used in combination with SYMTUZA *[see Warnings and Precautions].*

Hepatic Impairment

No dosage adjustment of SYMTUZA is required in patients with mild (Child Pugh Class A) or moderate (Child Pugh Class B) hepatic impairment. SYMTUZA has not been studied in patients with severe hepatic impairment (Child Pugh Class C) and there are only limited data regarding the use of SYMTUZA components in this population. Therefore, SYMTUZA is not recommended for use in patients with severe hepatic impairment *[see Clinical Pharmacology (12.3) in Full Prescribing Information].*

OVERDOSAGE

Human experience of acute overdose with SYMTUZA is limited. There is no specific antidote for overdose with SYMTUZA. Treatment of overdose with SYMTUZA consists of general supportive measures including monitoring of vital signs and observation of the clinical status of the patient.

Since darunavir and cobicistat are highly bound to plasma proteins, it is unlikely that they will be significantly removed by hemodialysis or peritoneal dialysis. Hemodialysis treatment removes approximately 30% of the emtricitabine dose over a 3-hour dialysis period starting within 1.5 hours of emtricitabine dosing (blood flow rate of 400 mL/min and a dialysate flow rate of 600 mL/min). Tenofovir is efficiently removed by hemodialysis with an extraction coefficient of approximately 54%. It is not known whether emtricitabine or tenofovir can be removed by peritoneal dialysis.

Product of Canada

Manufactured by:
Patheon Inc,
2100 Syntex Ct
Mississauga ON L5N 7K9, Canada

Manufactured for:
Janssen Therapeutics, Division of Janssen Products, LP, Titusville NJ 08560

© 2018 Janssen Pharmaceutical Companies

cp-62058v1

Inmunoterapia en cáncer:
Acercándonos al eslabón perdido

Justiniano Castro, MD
Hematólogo-Oncólogo
Sección de Hematología-Oncología
Hospital Universitario
Departamento de Medicina
Recinto de Ciencias Médicas de la
Universidad de Puerto Rico

Los tratamientos más conocidos contra el cáncer incluyen la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia. Por años se viene hablando de la manipulación del sistema inmunológico para el tratamiento del cáncer. Los estudios iniciales comenzaron ya en el siglo XIX, pero solo recientemente se han podido desarrollar con éxito tratamientos de este tipo.

"Inmunoterapia contra el cáncer" es el término utilizado para describir el proceso de manipulación del sistema inmunológico humano para así producir un efecto terapéutico contra las células malignas. Esto se basa en el estímulo que producen las proteínas (los antígenos) de las células tumorales en el sistema inmune del cuerpo. Los grandes avances que se han producido en este campo se han debido en gran medida al modelo animal de ratón y al descubrimiento de los mecanismos que controlan la respuesta celular y la reproducción/propagación de las células cancerosas.

Inmunoterapia y mecanismo inmunológico

Brevemente repasemos las células y los procesos inmunológicos involucrados para entender la manera en que funciona la inmunoterapia en el tratamiento del cáncer.

Las células más importantes en la respuesta inmune contra las células malignas incluyen:

1. Los linfocitos CD8 + y las subclases Th1 / Th2 de linfocitos T CD4 + tradicionalmente denominadas células T citotóxicas y células T cooperadoras. Ellas distinguen –a través del complejo de histocompatibilidad– lo que es propio y lo que no pertenece al organismo, y así producen respuestas inmunológicas específicas y muy potentes;
2. Las células asesinas naturales (NK, *natural killers*) no requieren la presencia de antígenos por parte del complejo de histocompatibilidad principal (MHC) para la actividad citotóxica. Estas son parte de la inmunidad celular no específica;
3. Los tipos de células adicionales –como las células reguladoras de FoxP3 + CD25 + CD4 + T (Treg) y supresoras derivadas de las células mieloides– inhiben en gran medida la actividad de los linfocitos T citotóxicos; y
4. Los macrófagos, producen interleucina e interferón gamma, mediadores de las respuestas inmunes. Las células dendríticas son presentadoras de los antígenos.

Estas células son responsables de la destrucción de las células defectuosas que podrían producir cáncer.

Por otro lado, en el proceso de carcinogénesis vamos a encontrar:

1. Liberación de antígenos tumorales por las células cancerosas;
2. Presentación de antígenos a las células del sistema inmune (células dendríticas);
3. Activación y propagación de células efectoras (linfocitos T);
4. Migración de los linfocitos T hacia las células tumorales; y
5. Destrucción de las células malignas por las células efectoras (linfocitos T, NK, etc.).

Los cambios en cualquiera de estos pasos hacen que las células malignas puedan escapar del ataque de las células efectoras del sistema inmune, produciéndose así la propagación del tumor y, eventualmente, las metástasis.

En base al estudio y al conocimiento de los procesos mencionados, se han desarrollados varios tipos de inmunoterapia:

1. Anticuerpos monoclonales (*moAb*): son proteínas construidas para atacar o modificar las respuestas del sistema inmune a las células cancerosas;
2. Los inhibidores de puntos: estas proteínas actúan como llaves para producir la activación del sistema inmune reconociendo y atacando a las células malignas;
3. Vacunas contra el cáncer: usualmente se inyectan proteínas que producen una respuesta inmunológica contra un antígeno presente en las células malignas. Involucra a un vector viral;
4. Terapias inmunológicas no específicas: incluyen agentes que estimulan el sistema inmune en múltiples pasos; por ejemplo: interleucinas, interferón, terapia de BCG (*Bacillus Calmette-Guerin*); y
5. Terapias celulares: se utilizan infusiones de células para atacar una proteína en particular, usualmente asociada a una célula maligna.

A su vez, las células malignas desarrollan distintos métodos de escapar al sistema inmunológico adoptivo;

1. Cambios o modificaciones a las citoquinas y el microambiente celular;
2. Activación de los puntos de cotejo inmunitario (*immune checkpionts*);
3. Muchas vías de identificación de células oncogénicas que originalmente se consideraban como aceleradores puros de la división y el crecimiento de las células ahora se entiende que actúan como mediadores del escape inmunológico; y
4. Cambios en los antígenos tumorales y escape de respuesta inmunológica.

Todos estos signos oncogénicos, mutaciones y producción de sustancias modificadas van a tener como resultado la pérdida de las defensas antitumorales innatas y la inhibición parcial o total del sistema inmune permitiendo la continuación de los procesos cancerosos sin oposición.

Algunos agentes de inmunoterapia

Existen múltiples agentes activos a través de la estimulación inmune que han sido desarrollados y que vienen siendo utilizados con éxito contra distintos tipos de tumores. La siguiente tabla resume varios tipos de agentes disponibles:

Agente	Ejemplo	Mecanismo	Efector
Citocinas	IL 2	Activación vía múltiples mecanismos	Linfocitos T, NK
Inhibidores de angiongénesis	Lenalidomide	Inmunomodulador	Proteinas inhibitorias ikaros
Interferón	Interferón alfa 2b	Interleucina 12	Múltiples células
BCG	BCG	Mycobacterium bovis, inflamación	Múltiples
CTA-4 proteina timocítica citotóxica	Ipilimumab	Regulador negativo de célula T, moAb	Activa linfocitos T
Inhibidores de puntos	Prembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, avelumab, durvalumab	La PD-1 es una proteina de células T, células B y células NK. Es una molécula inhibidora que se une al ligando PD1 y PD-L2. Activa los linfocitos T.	Linfocitos T, NK, monocitos y células dendtríticas
LAG3, VISTA, BTLA, TIM3	En desarrollo	Múltiples	Múltiples células

Inhibidores de punto

La muerte celular programada 1 (PD-1) se basa en una proteína transmembrana expresada en células T, células B y células NK. Es una molécula inhibidora que se une ligando PD-1 (PD-L1, también conocida como B7-H1) y PD-L2 (B7-H2).

PD-L1 se expresa en la superficie de múltiples tipos de tejidos, incluidas muchas células tumorales, así como células hematopoyéticas. La interacción PD-1: PD-L1 o PD1:PD-L2 inhibe directamente la apoptosis de la célula tumoral, promueve el agotamiento de las células efectoras T periféricas y promueve la conversión de células efectoras T en células T-reg. Esta proteína actúa como un freno en la activación de los linfocitos T reguladores que a su vez son responsables en gran medida de la respuesta antitumoral.

Ejemplos de anticuerpos monoclonales son:
Anti PD-1: Pembrolizumab, nivolumab; y
Anti PD-L: Atezolizumab, avelumab, durvalumab.

Estos agentes han revolucionado el tratamiento de cáncer a tal punto que han recibido indicación por la FDA utilizando un biomarcador y no un tipo de tumor en específico, siendo activos en malignidades positivas para la prueba de inestabilidad de microsatélites (MSI-High).

Agentes contra CTCA-4 (Proteína timocítica citotóxica-4)

Esta proteína es un regulador negativo de los linfocitos T reguladores. El tratamiento con anticuerpos monoclonales puede restaurar su función para actuar contra las células malignas. Ipilimimab, un anticuerpo anti-CTLA-4, fue el primer inhibidor del punto de control inmunitario aprobado debido a su capacidad para prolongar la supervivencia en pacientes con melanoma avanzado.

Terapia de receptor quimérico de células T (Chimeric CAR-T cell therapy)

La manipulación celular de los linfocitos se viene utilizado de forma terapéutica desde hace muchos años. La infusión de linfocitos luego de un trasplante alogénico ha sido usada exitosamente.

Recientemente, se han utilizado subtipos de linfocitos T de manera terapéutica. La transferencia adoptiva de células T se refiere en general a la práctica de manipular células T específicas del paciente ex vivo para hacerlas más reactivas a antígenos específicos. Estas células, coleccionadas por el método de aféresis al paciente, se exponen a agentes virales con un antígeno particular (usualmente de células malignas). Estas, a su vez, van a producir unos receptores llamados CAR. Estas células se expanden en medios de cultivo para luego ser infundidas de vuelta a los pacientes y son activas contra el antígeno en particular presente en las células malignas.

Resumen de los pasos en tratamiento de receptor quimérico de células T:

1	2	3	4	5
Célula T endógena	Cél.dendrítica/ antígeno tumoral, vector	CAR-T activa	T-reg, macrófagos, NK, infusión	Muerte células cancerosas

Efectos secundarios

La inmunoterapia viene a ser una de las terapias más exitosas en oncología. Sin embargo, no está libre de efectos secundarios y de limitaciones. Contrariamente a los efectos secundarios de las quimioterapias, la mielosupresión es muy rara con estos agentes. Sin embargo, los efectos autoinmunes como hepatitis, endocrinopatías y colitis, entre otros, son comunes. Recientemente se ha descrito, aún de manera preliminar, a *un grupo de pacientes expuestos* a estos tratamientos que han presentado empeoramiento del cáncer; si esto se sostiene, podría convertirse en una gran limitación para su uso.

En el caso de la terapia de células, esta tiende a tener toxicidades serias. El síndrome de liberación de citoquinas (*Cytokine Release Syndrome*) puede ser mortal en estos pacientes. Por ello y ya que su uso se viene generalizando cada vez más, tenemos que estar atentos a toda la gama de información relacionada con estos agentes.

Resumen

La inmunoterapia en cáncer se ha convertido en una herramienta terapéutica muy poderosa. La gama de agentes disponible para el tratamiento de distintas malignidades es extensa y en los próximos años veremos un aumento dramático en la disponibilidad de estos agentes.

La oncología médica ha tenido una gran transformación y nosotros tenemos que mantenernos vigilantes para beneficio de nuestra comunidad. El control de su uso, tanto por potenciales efectos secundarios y adversos –así como también por su alto costo– debe ser prioritario en nuestro sistema de salud.

Referencias
1. Tan E. Cancer Immu. Science 2014; 344:641.
2. J Immuno. 2011; 34: 236.
3. Dávila, Oncoimmu. 2012; 1:1577.
4. Collins JCO 1997; 15: 433-44.