

Vildagliptine-combinatiebehandeling met nilotinib voorafgaand aan een tweede medicatiestoppoging bij chronische myeloïde leukemie (Dolphin-STAR-onderzoek)

Vildagliptin combination treatment with nilotinib prior to a second drug discontinuation attempt in chronic myeloid leukemia (Dolphin-STAR trial)

drs. C.C.B. Kockerols¹, dr. J.J.W.M. Janssen², dr. P.E. Westerweel³

SAMENVATTING

Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) is een proteolytisch enzym dat aberrant tot expressie komt op leukemische cellen bij chronische myeloïde leukemie (CML) en een inactiverende werking heeft op het 'stromal derived factor' (SDF)-1 α . Farmacologische DPP-4-remmers, de gliptines, worden gebruikt bij de behandeling van diabetes, maar hebben mogelijk ook therapeutisch potentieel bij CML. In het éénarmige fase 1/2 Dolphin-STAR-onderzoek wordt de veiligheid en effectiviteit van vildagliptine in combinatie met nilotinib onderzocht bij CML-patiënten die een eerdere mislukte medicatiestoppoging van de tyrosinekinaseremmer hebben ondernomen. Zij zullen een tweede medicatiestoppoging doen als onderdeel van het onderzoek.

(NED TIJDSCHR HEMATOL 2019;16:304-6)

SUMMARY

Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) is a proteolytic enzyme that is aberrantly expressed on leukemic cells in chronic myeloid leukemia (CML) and inactivates the stromal derived factor (SDF)-1 α . Pharmacological DPP-4 inhibitors, the gliptins, are used in the treatment of diabetes, but may also have therapeutic potential for the treatment of CML. The single-armed phase 1/2 Dolphin-STAR study aims to evaluate the safety and efficacy of vildagliptin in combination with nilotinib in CML patients who have previously unsuccessfully discontinued their tyrosine kinase inhibitor. Patients may perform a second drug discontinuation attempt in the context of the study.

ACHTERGROND VAN HET ONDERZOEK BEHANDELINGSVRIJE REMISSIE

Patiënten met chronische myeloïde leukemie (CML) die langdurig in diepe moleculaire remissie zijn gekomen tijdens

behandeling met een tyrosinekinaseremmer (TKI) kunnen proberen hun medicatie te stoppen.¹ Ongeveer de helft van de patiënten behoudt een majeure moleculaire remissie (MMR) en blijft in wat een behandelingsvrije remissie wordt

¹arts-onderzoeker, Albert Schweitzer Ziekenhuis, ²internist-hematoloog, Amsterdam UMC, locatie VUmc, ³internist-hematoloog, Albert Schweitzer Ziekenhuis.

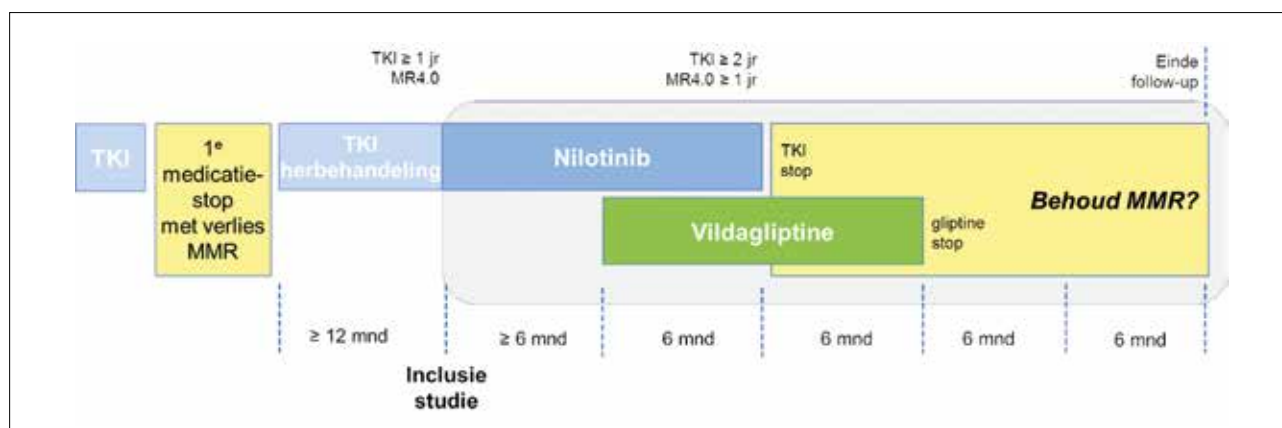
Correspondentie graag richten aan dhr. dr. P.E. Westerweel, internist-hematoloog, Albert Schweitzer Ziekenhuis, Albert Schweitzerplaats 25, 3318 AT Dordrecht, tel.: 078 654 64 64, e-mailadres: p.e.westerweel@asz.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: dit onderzoeker-geïnitieerde onderzoek wordt financieel ondersteund door de firma Novartis. Drs. C. Kockerols is aangesteld met ondersteuning uit het promotiefonds van het Albert Schweitzer Ziekenhuis.

Trefwoorden: behandelingsvrije remissie, CD26, chronische myeloïde leukemie, dipeptidylpeptidase-4, tyrosinekinaseremmer, vildagliptine

Keywords: chronic myeloid leukemia, dipeptidylpeptidase-4, treatment free remission, tyrosine kinase inhibitor, vildagliptin

ONTVANGEN 4 JUNI 2019, GEACCEPTTEERD 10 JULI 2019.



FIGUUR 1. Schematische weergave onderzoeksopzet.

genoemd. Bij de andere helft wordt na verlies van MMR een TKI herstart met altijd opnieuw goede respons.² Er is beperkte ervaring met een tweede medicatiestoppoging. In een pilotonderzoek (n=16) en vervolgonderzoek (n=70) is een tweede medicatiestoppoging veilig gebleken en kon bij 25-35% van de patiënten de medicatie duurzaam gestopt blijven.^{3,4} Omdat dit percentage relatief laag ligt, wordt gezocht naar mogelijkheden om een tweede stoppoging effectiever te maken. Zo zijn er twee onderzoeken gaande, het NAUT- en DASTOP2-onderzoek, waarbij patiënten, die in meerderheid eerder met imatinib waren behandeld, eerst minimaal twee jaar worden overgezet op een tweedegeratie-TKI alvorens de medicatie te stoppen.⁵ Een alternatieve strategie kan zijn om een aanvullende behandeling te geven die aangrijpt op de resterende leukemische kloon. Dit is het concept van het hier beschreven Dolphin-STAR-onderzoek: 'DPP-4 on leukemic philadelphia chromosome positive stem cells: Inhibition in combination with Nilotinib for a Second TKI-stop After previous Relapse'.

ABERRANTE DPP-4/CD26-EXPRESSIE BIJ CML

DPP-4 is een proteolytisch enzym dat in diverse weefsels voorkomt in membraangebonden of vrije vorm.⁶ Membraangebonden DPP-4 wordt ook CD26 genoemd. Interessant is dat CD26 vrijwel universeel aberrant tot expressie komt op leukemische CD34⁺CD38⁻-cellen bij CML.^{7,8} De CD34⁺CD38⁻-cellen van gezonde donoren of patiënten met myelodysplastisch syndroom of myeloproliferatieve ziekten toonden nooit CD26⁺-expressie en CD26 komt slechts zeer zelden bij patiënten met acute myeloïde leukemie voor.⁷ Hierbij is in de context van CML waarschijnlijk vooral de inactiverende werking op 'stromal derived factor' (SDF)-1 α van belang. De aberrante CD26-expressie resulteert in verlies van de SDF-1 α -gradiënt en maakt het mogelijk voor CML-cellen te ontsnappen aan de beenmergniche.⁷ Dit resulteert in het

typerende perifeer bloedbeeld bij CML, gekenmerkt door een bont beeld van myeloïde voorlopers.

DPP-4/CD26 ALS THERAPEUTISCH AANGRIJPINGS-PUNT

Er zijn farmacologische DPP-4-remmers geregistreerd voor de behandeling van diabetes. Deze zogeheten gliptines verhogen de beschikbaarheid van postprandiaal vrijgemaakte incretines door remming van hun DPP-4-gemedieerde hydrolyse. Daarmee hebben gliptines een regulerend effect op postprandiale bloedglucosepieken, maar leidt behandeling bij gezonde vrijwilligers zonder diabetes niet tot hypoglykemie.⁹ Bij individuele patiënten met CML die toevallig ook een gliptine-behandeling kregen vanwege bijkomende diabetes, werd een verbetering van de moleculaire respons gezien.⁷ In-vitro-expansie van CML-cellen in een co-kweekmodel en in-vivo-engraftment van CML-cellen in een muismodel worden geremd door vildagliptine.⁷ Dit zijn aanwijzingen dat CD26/DPP-4-remming mogelijk therapeutisch potentieel heeft.

ONDERZOEKSOPZET

Het Dolphin-STAR-onderzoek is een éénarmige fase 1/2-onderzoek bij CML-patiënten die hun moleculaire respons verloren bij een eerdere medicatiestoppoging en daarom moesten worden herbehandeld met een TKI. Voor deelname aan het onderzoek moeten zij opnieuw een diepe remissie hebben bereikt na minimaal 12 maanden TKI-herbehandeling. Zij worden allen overgezet op nilotinib indien niet al nilotinib wordt gebruikt. Nilotinib is een krachtige remmer van BCR-ABL1 en heeft een uniek immunologisch profiel, hetgeen relevant is voor de immunologische subonderzoeken.¹⁰ Na minimaal zes maanden nilotinib-gebruik wordt een combinatiebehandeling met vildagliptine gestart. Indien de patiënten in stabiele diepe remissie blijven, kan na zes maanden

combinatiebehandeling de nilotinib op proef worden gestopt onder frequente moleculaire monitoring. Na nog eens zes maanden wordt ook de vildagliptine gestaakt (zie *Figuur 1*). Het fase 1-deel bestaat uit twee dosiscohorten met vildagliptine (1 dd en 2 dd 50 mg) en heeft als doel de veiligheid en verdraagbaarheid van vildagliptine als toegevoegd medicament aan nilotinib te evalueren. In het fase 2-deel wordt het effect op CD34⁺CD26⁺ leukemische stamcellen gemeten en worden exploratieve analyses gedaan op diepte van moleculaire remissie en percentage patiënten dat hun MMR behoud na medicatiestop.

IN- EN EXCLUSIECRITERIA

DE BELANGRIJKSTE INCLUSIECRITERIA

1. Leeftijd ≥ 18 jaar.
2. BCR-ABL1-positieve CML die altijd in chronische fase is geweest.
3. Eerdere TKI-stopgoging met als doel een behandelingsvrije remissie na te streven, waarbij door oplopend moleculair signaal de TKI-behandeling moest worden herstart.
4. Diepe remissie op niveau van minimaal MR 4.0 (BCR-ABL1 $\leq 0,01\%$ op de internationale schaal).
5. Aaneengesloten behandeling met TKI gedurende voorgaande 12 maanden.

DE BELANGRIJKSTE EXCLUSIECRITERIA

1. Status na stamceltransplantatie.
2. Voorgeschiedenis met cardiovasculaire ziekte.
3. Voorgeschiedenis met auto-immuunziekte.
4. Majeure andere comorbiditeit.
5. Gebruik van medicatie met sterke remming of inductie van CYP3A4.

De volledige in- en exclusiecriteria kunnen bij de auteurs worden opgevraagd of worden nagelezen in de Hematology App of op clinicaltrialsregister.eu onder referentienummer 2017-000899-28.

ONDERZOEKSEINDPUNTEN

Voor het fase 1-deel:

- Optreden van dosislimiterende toxiciteit met bijzondere aandacht voor hypoglykemie.

Voor het fase 2-deel:

- Concentratie van CD34⁺CD38⁻CD26⁺-cellen in bloed

en beenmerg.

- Diepte van moleculaire remissie op basis van BCR-ABL1-expressie gemeten met 'real-time' kwantitatieve PCR en digitale druppel-PCR.
- Percentage patiënten dat MMR behoudt na staken van nilotinib.

DEELNEMENDE CENTRA

In totaal zullen 20 patiënten deelnemen aan het onderzoek. Het onderzoek is geopend in het Albert Schweitzer Ziekenhuis in Dordrecht en in het Amsterdam UMC, locatie VUmc. Er zijn voldoende patiënten geïncludeerd voor het fase 1-deel. Deelname aan het fase 2-deel van het onderzoek is nog mogelijk.

REFERENTIES

1. Janssen J, et al. Achtergronden bij de richtlijn voor de behandeling van chronische myeloïde leukemie anno 2018 deel 3: Stoppen van de behandeling, beleid bij zwangerschap, studies en therapie-aanbevelingen. *Ned Tijdschr Hematol* 2018;326-35.
2. Saussele S, et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. *Lancet Oncol* 2018;19:747-57.
3. Legros L, et al. Second attempt to discontinue imatinib in CP-CML patients with a second sustained complete molecular response. *Blood* 2012;120:1959-60.
4. Legros L, et al. Second tyrosine kinase inhibitor discontinuation attempt in patients with chronic myeloid leukemia. *Cancer* 2017;123:4403-10.
5. Janssen J. De NAUT- en DASTOP2-studies voor patiënten met chronische myeloïde leukemie die eerder stopten met hun behandeling maar hun respons verloren. *Ned Tijdschr Hematol* 2018;15:188-9.
6. Zhong J, et al. Dipeptidyl peptidase-4 regulation of SDF-1/CXCR4 axis: implications for cardiovascular disease. *Front Immunol* 2015;6:477.
7. Herrmann H, et al. Dipeptidylpeptidase IV (CD26) defines leukemic stem cells (LSC) in chronic myeloid leukemia. *Blood* 2014;123:3951-62.
8. Raspadori D, et al. Flow cytometry assessment of CD26(+) leukemic stem cells in peripheral blood: a simple and rapid new diagnostic tool for chronic myeloid leukemia. *Cytometry B Clin Cytom* 2019 Feb 3 [Epub ahead of print].
9. He YL, et al. The effect of age, gender, and body mass index on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of vildagliptin in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2008;65:338-46.
10. Hayashi Y, et al. Different immunoprofiles in patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib, nilotinib or dasatinib. *Leuk Lymphoma* 2012; 53:1084-9.

ALLE GEPUBLICEERDE ARTIKELLEN KUNT U VINDEN OP ONZE WEBSITE:

WWW.ARIEZ.NL

Tevens kunt u daar zoeken naar artikelen die in onze andere tijdschriften zijn gepubliceerd.