

Telotristat ethyl, a tryptophan hydroxylase inhibitor for the treatment of carcinoid syndrome

Kulke MH, Horsch D, Caplin ME, Anthony LB, Bergsland E, Oberg K, Welin S, Warner SRP, Lombard-Bohas C, Kunz PL, Grande E, Valle JW, Fleming D, Lapuerta P, Banks P, Jackson S, Zambrowicz B, Sands AT, Pavel M

J Clin Oncol 2016, Published online ahead of print at www.jco.org on October 31, 2016

RIASSUNTO

Purpose: Preliminary studies suggested that telotristat ethyl, a tryptophan hydroxylase inhibitor, reduces bowel movement (BM) frequency in patients with carcinoid syndrome. This placebo-controlled phase III study evaluated telotristat ethyl in this setting. **Patients and Methods:** Patients (N = 135) experiencing four or more BMs per day despite stable-dose somatostatin analog therapy received (1:1:1) placebo, telotristat ethyl 250 mg, or telotristat ethyl 500 mg three times per day orally during a 12-week double-blind treatment period. The primary end point was change from baseline in BM frequency. In an open-label extension, 115 patients subsequently received telotristat ethyl 500 mg. **Results:** Estimated differences in BM frequency per day versus placebo averaged over 12 weeks were -0.81 for telotristat ethyl 250 mg ($P < .001$) and -0.69 for telotristat ethyl 500 mg ($P < .001$). At week 12, mean BM frequency reductions per day for placebo, telotristat ethyl 250 mg, and telotristat ethyl 500 mg were -0.9, -1.7, and -2.1, respectively. Responses, predefined as a BM frequency reduction $\geq 30\%$ from baseline for $\geq 50\%$ of the double-blind treatment period, were observed in 20%, 44%, and 42% of patients given placebo, telotristat ethyl 250 mg, and telotristat ethyl 500 mg, respectively. Both telotristat ethyl dosages significantly reduced mean urinary 5-hydroxyindole acetic acid versus placebo at week 12 ($P < .001$). Mild nausea and asymptomatic increases in gamma-glutamyl transferase were observed in some patients receiving telotristat ethyl. Follow-up of patients during the open-label extension revealed no new safety signals and suggested sustained BM responses to treatment. **Conclusion:** Among patients with carcinoid syndrome not adequately controlled by somatostatin analogs, treatment with telotristat ethyl was generally safe and well tolerated and resulted in significant reductions in BM frequency and urinary 5-hydroxyindole acetic acid.

COMMENTO

E' noto come i pazienti con tumori neuroendocrine avanzati (NET) possano sviluppare una ipesecrezione di serotonina dando origine ad una serie di sintomi quali flushing, scariche diarroiche, costrizione bronchiale e fibrosi valvolare noti come sindrome da carcinoide. Se la valvulopatia cardiaca rappresenta la principale causa di morte dei pazienti con sindrome da carcinoide, la diarrea ha un impatto negativo sulla qualità della vita e le relazioni sociali di tali pazienti. Gli analoghi della somatostatina rappresentano ad oggi il trattamento standard dei pazienti con sindrome da carcinoide con un controllo non sempre adeguato della sintomatologia gastrointestinale e del flushing. Negli ultimi anni sono stati pubblicati studi che hanno dimostrato in piccole casistiche come il telotristat etiprato (inibitore della triptofano idrossilasi, enzima chiave nella sintesi della serotonina) sia efficace nel ridurre i livelli di 5-HIAA urinario e nel controllare la diarrea.

Lo studio multicentrico internazionale, randomizzato, in doppio cieco, placebo-controlled di fase III (TELESTAR) coordinato da Marianne Pavel ha valutato l'efficacia e la sicurezza del telotristat etiprato in una casistica di 135 pazienti affetti da sindrome da carcinoide. Gli autori hanno dimostrato una riduzione superiore al 30% della frequenza delle scariche diarroiche nel 44 e nel 42% dei pazienti trattati con telotristat 250 e 500 mg contro un 20% dei pazienti del gruppo placebo. La riduzione della sintomatologia gastroenterologica si associa, nel gruppo in trattamento con

telotristat, ad una significativa riduzione del 5-HIAA urinario e ad un miglioramento della quality of life utilizzando il questionario QLQ-C30 diarrhea subscale della EORTC.

Lo studio ha inoltre dimostrato come la terapia con telotristat non sia associ ad eventi avversi gravi, avendo osservato esclusivamente nausea lieve ed un aumento asintomatico della gamma glutamil transferasi.

Va infine sottolineato come la riduzione della produzione di serotonina (come dimostrato dalla riduzione dei livelli di 5 HIAA urinario) indotta dal telotristat possa avere un effetto significativo non solo nel controllo della sintomatologia gastrointestinale ma anche sulla progressione delle altre manifestazioni della malattia quali la fibrosi valvolare.

Andrea Lania

Dipartimento di Scienze Biomediche

Humanitas University

Via Manzoni, 56

20089 Rozzano (Milano)

e-mail andrea.lania@hunimed.eu