



TSC assoziierte Krampfanfälle

Inhalt

1. Krampfanfälle bei TSC

- Was ist TSC?
- Organmanifestationen
- Genetische Ursache: Deregulation mTOR
- Fokus Neurologische Manifestationen bei TSC
- Krampfanfälle im Rahmen der TSC
- Prognose
- Anfallsformen bei TSC

2. Therapie der Krampfanfälle bei TSC

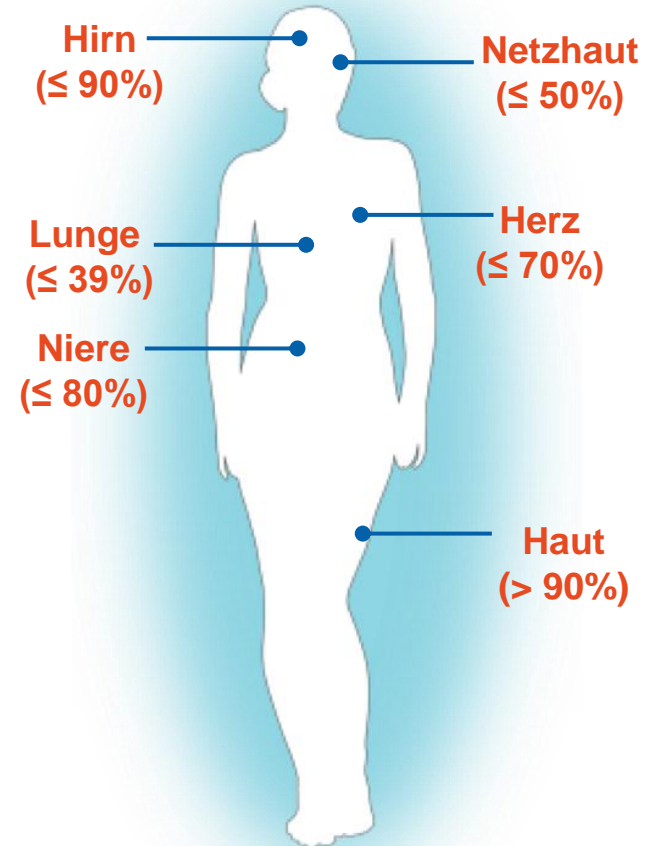
- Symptomatische Therapie der TSC: Überblick
- Symptomatische Therapie der Krampfanfälle bei TSC
- Wirkmechanismus Everolimus bei TSC
- Studie EXIST-3
 - Übersicht
 - Einschlusskriterien
 - Altersverteilung
 - Patientendisposition
 - Endpunkte
 - Dosierung
 - Primäre Endpunkte
 - Sekundäre Endpunkte
 - Dosis-Wirksamkeitsbeziehung
 - Sicherheitsprofil
 - Schlussfolgerung

Abschnitt 1

Krampfanfälle bei TSC

Was ist TSC?

- Die Tuberosöse Sklerose (TSC) ist eine seltene autosomal-dominant vererbte komplexe Systemerkrankung, die durch einen genetischen Defekt zu Fehlbildungen und zu tumorartigen Veränderungen in nahezu allen Organen führen kann.¹
- Die klassischen Symptome sind Epilepsie, mentale Retardierung und typische Hautveränderungen. Meist sind auch Nieren, Lunge und Herz betroffen.²
- Die Prävalenz liegt bei ungefähr 1:10 000.³ In Deutschland entspricht dies ca. 8.000 Betroffenen.
- Der Schweregrad der Erkrankung variiert individuell. Symptome können die Lebensqualität beträchtlich einschränken. Die Lebenserwartung kann durch schwere Komplikationen der Erkrankung begrenzt sein.⁴
- Eine Heilung gibt es derzeit nicht.⁵

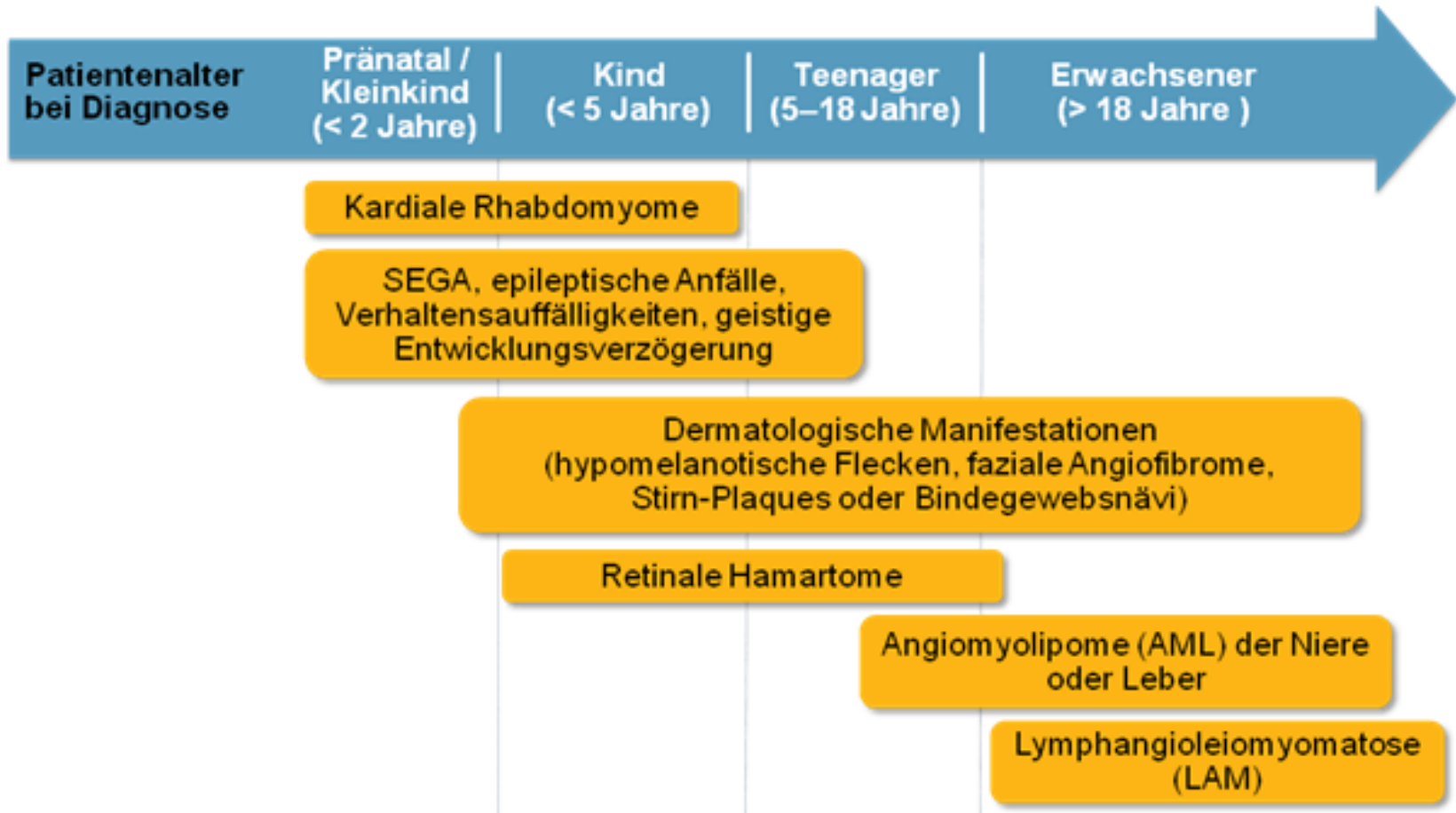


Betroffene Organe bei TSC

1. Informationsblatt „Tuberosöse Sklerose (TSC) - Eine Krankheit mit vielen Gesichtern“, Tuberosöse Sklerose Deutschland e.V.

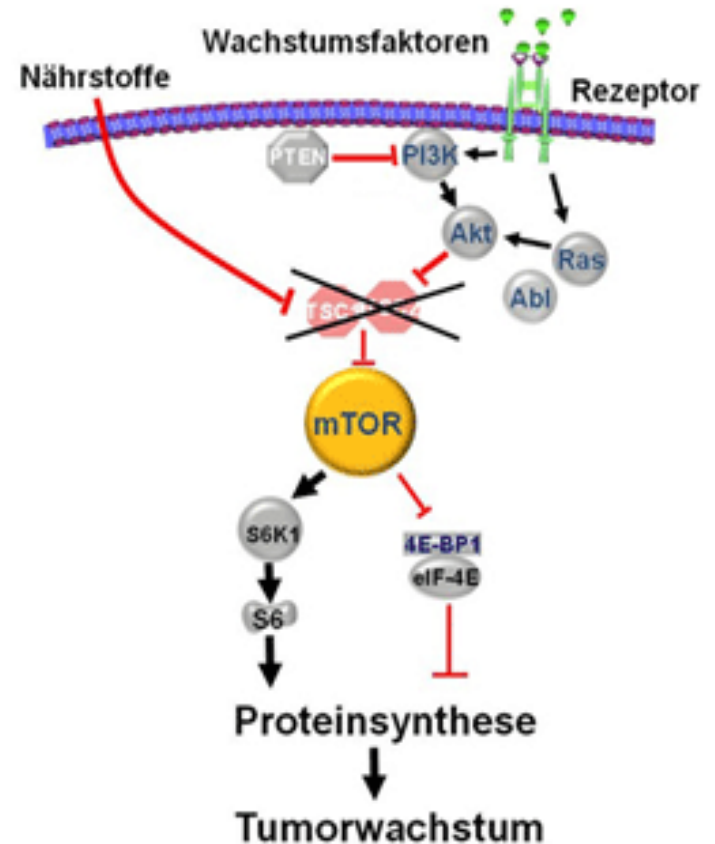
2. O'Callaghan FJK Tuberos Sclerosis. BMJ 1999; 318, 1019-1020; 3. Krueger DA et al. Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in Tuberos Sclerosis. N Engl J Med 2010; 363: 1801-1811; 4. Krueger DA et al. Tuberos Sclerosis Complex Surveillance and Management: Recommendations of the 2012 International Tuberos Sclerosis Complex Consensus Group.,. Pediatr Neurol 49 (2012) 255-265; 5. Tuberos sclerosis association website. Zugriff am 26.06.2017.

Organmanifestationen im Laufe eines Patientenlebens mit TSC



Genetische Ursache: Deregulation von mTOR

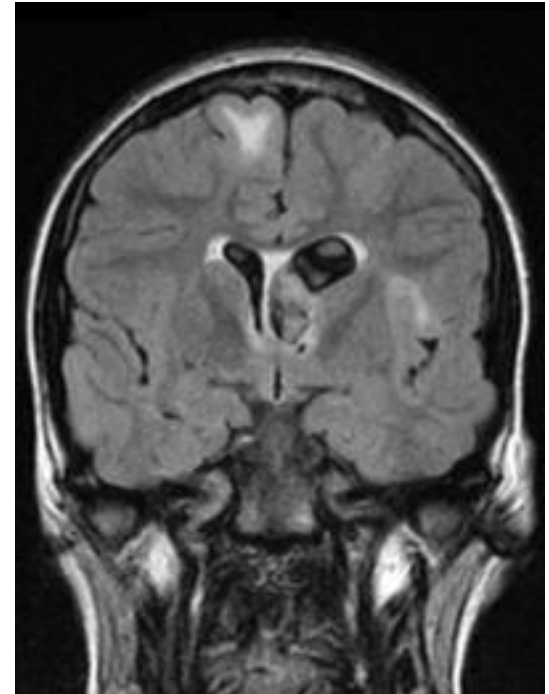
- Die Serin/Threonin-Kinase mTOR ist ein zentraler Regulator von Zellwachstum und Metabolismus
- Mutation von TSC1 oder TSC2
→ Funktionsverlust dieses natürlichen mTOR-Inhibitors
- Deregulation von mTOR
→ verringerte Apoptose, verstärkte Zellproliferation und Proteinsynthese
→ gewebliche Fehlbildungen und meist benigne Tumore (Hamartome) in den betroffenen Organen



mTOR: mechanistic target of rapamycin, PTEN: phosphatase and tensin homolog, PI3K: Phosphoinositid-3-Kinase, RAS: rat sarcoma, abl: Abelson murine leukemia viral oncogene homolog

Fokus Neurologische Manifestationen bei TSC

- Mehr als 90% der Patienten mit TSC haben neurologische Manifestationen¹
 - Epileptische Anfälle sind die häufigsten neurologischen Erkrankungen bei TSC
 - kortikale oder subkortikale Tubera
 - Radiale Migrationslinien der weißen Substanz
 - Subependymale Noduli (SEN)
 - Riesenzellastrozytome (SEGA)



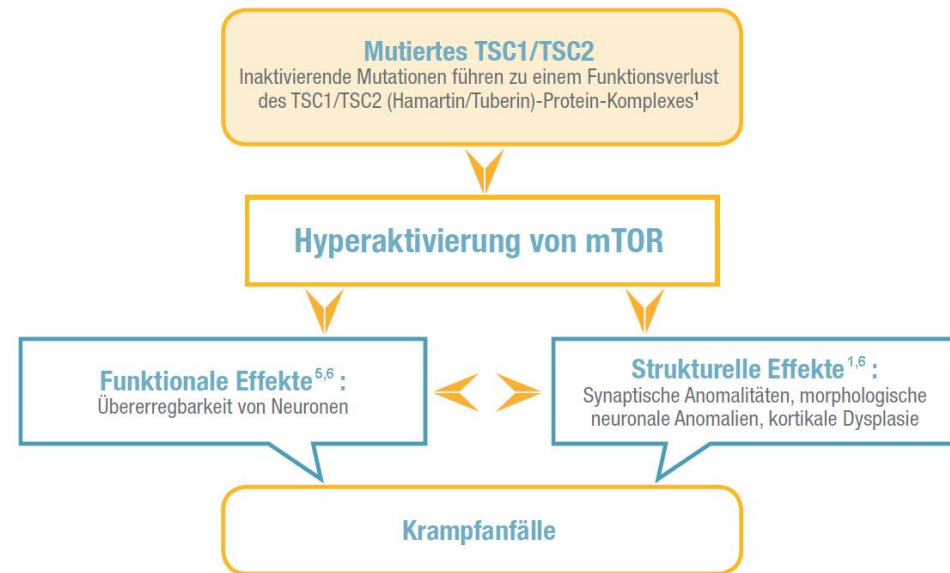
Kortikale Tubera und SEGA

SEN: subependymale Noduli, SEGA: Riesenzellastrozytom

1. Samuelli S, et al. Efficacy and safety of Everolimus in children with TSC-associated epilepsy – pilot data from an open single-center prospective study. Orphanet J Rare Dis 2016 11: 145.

Krampfanfälle im Rahmen der TSC

- Hyperaktivierung von mTOR verursacht die neurologischen Manifestationen von TSC.¹
- Bis zu 96% der TSC-Patienten zeigen im Laufe Ihres Lebens Krampfanfälle.²
- Infantile Spasmen sind ein neurologisches Kernmerkmal der TSC. Bei 75% der TSC-Patienten treten die Krampfanfälle bereits im ersten Lebensjahr auf, oft schon mit 3 bis 7 Monaten.³
- Zum Vergleich: Etwa 0,5–1% aller Menschen in Deutschland sind an Epilepsie erkrankt.⁴



1. Curatolo P. Mechanistic target of rapamycin (mTOR) in tuberous sclerosis complex-associated epilepsy. *Pediatr Neurol.* 2015; 52(3): 281-289;
2. Curatolo P, et al. Tuberous sclerosis complex: a review of neurological aspects. *Eur J Paediatr Neurol.* 2002; 6(1): 15-23;
3. Krueger DA and Franz DN. Current Management of Tuberous Sclerosis Complex. *Pediatr Drugs* 2008; 10 (5): 299-313;
4. Brand C. Informationszentrum Epilepsie (ize) der Dt. Gesellschaft für Epileptologie e.V. Epilepsie in Zahlen.
<http://www.dgfe.org/home/showdoc.id.387.aid.217.html>, abgerufen am 4.8.2017. 5. Wong M, Roper SN. *J Neurosci Methods.* 2016; 260: 73-82.
6. Napolioni V, et al. Recent advances in neurobiology of Tuberous Sclerosis Complex. *Brain Dev.* 2009; 31(2): 104-113.

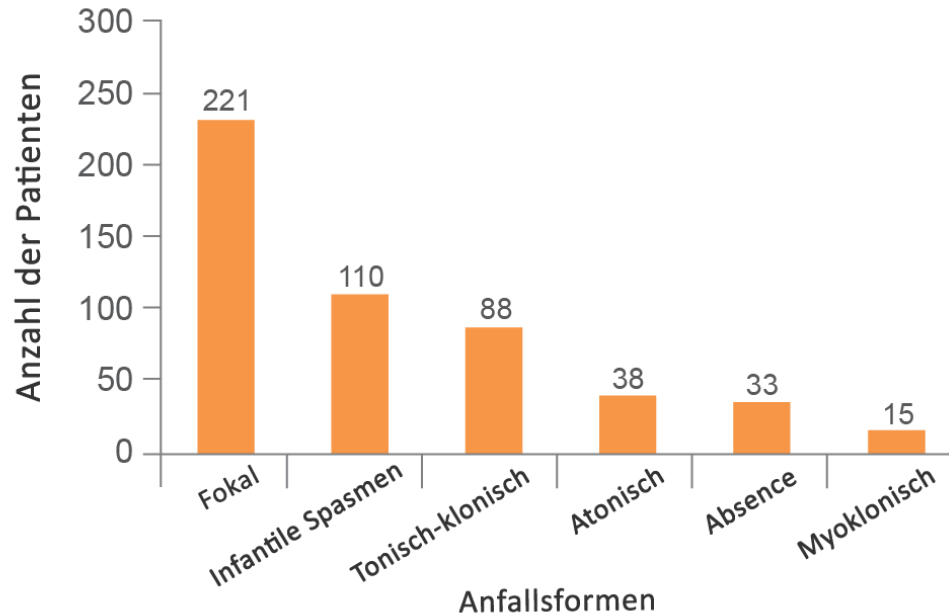
Prognose

- Mehr als 60% der Patienten mit TSC bedingten Krampfanfällen sind resistent gegen Standardtherapien wie Antiepileptika, epileptische Chirurgie, ketogene Diät und Vagusnervstimulation.¹
- TSC-assoziierte Krampfanfälle können progressiv sein mit über die Zeit zunehmender Häufigkeit und pharmakologischer Resistenz.²
- Früh einsetzende, unbehandelte oder refraktäre Krampfanfälle erhöhen das Risiko von schweren kognitiven Beeinträchtigungen, autistischen Störungen oder einer geistigen Behinderung.³
- Eine Remission der Krampfanfälle korreliert mit einem besseren kognitiven Outcome.^{2,4}
- Das relative Sterblichkeitsrisiko bei allen Epileptikern ist etwa zweifach im Vergleich zur gesunden Allgemeinbevölkerung erhöht.⁵

1. French JA, et al. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2016; 388: 2153-2163; 2. Holmes GL, et al. Tuberous sclerosis complex and epilepsy: recent developments and future challenges. *Epilepsia*. 2007; 48(4): 617-630; 3. Crino PB, et al. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med*. 2006; 355: 1345-1356; 4. Chu-Shore CJ, et al. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*. 2010; 51(7): 1236-1241; 5. Lhatoo SD, et al. Mortality in epilepsy in the first 11 to 14 years after diagnosis: multivariate analysis of a long-term, prospective, populations-based cohort. *Ann Neurol* 2001; 49: 336-344.

Anfallsformen bei TSC

- In einer Studie mit 291 Patienten mit TSC wurden die Anfallsaktivitäten ausgewertet:¹
 - 53,2% der Patienten hatten mehr als eine Anfallsform
 - Nur 3,6% der Patienten mit infantilen Spasmen hatten keine weitere Anfallsform
 - 75,4% der Patienten mit infantilen Spasmen entwickelten eine refraktäre Epilepsie
 - Anfallsverlauf, infantile Spasmen, Alter bei Anfallsbeginn und refraktäre Epilepsie korrelieren mit kognitiven Defiziten



Abschnitt 2

Therapie der Krampfanfälle bei TSC

Symptomatische Therapie der TSC im Überblick

- Frühe und aggressive Therapie der Krampfanfälle
- Neurochirurgische Behandlung von SEGA bei Komplikationsrisiko
- Medikamentöse und therapeutische Versorgung der psychiatrischen Erkrankungen
- Entfernung von Angiofibromen und anderen Fibromen der Haut
- Selektive Embolisation oder nephronsparende Resektion bei AML
- Konservative Therapie bei LAM (Transplantation nur im Endstadium)

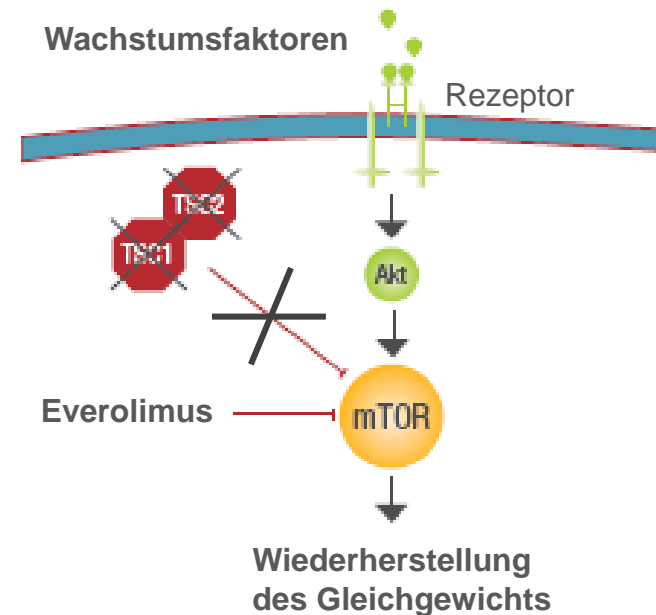
Symptomatische Therapie der Krampfanfälle bei TSC¹

- Krampfanfälle bei TSC werden in erster Linie mit Antiepileptika behandelt. Diese heilen nicht, können aber bei regelmäßiger Gabe die meisten Anfälle verhindern.
- Epilepsiechirurgische Eingriffe können bei refraktären Krampfanfällen mit klar lokalisiertem epileptischen Fokus in Betracht gezogen werden.
- Eine ketogene Diät oder kohlenhydratarme Ernährung kann die Anfallshäufigkeit verringern.
- Vagusnerv-Stimulation vor allem bei partiellen Anfällen mit sekundärer Generalisierung.

Wirkmechanismus von Everolimus bei TSC

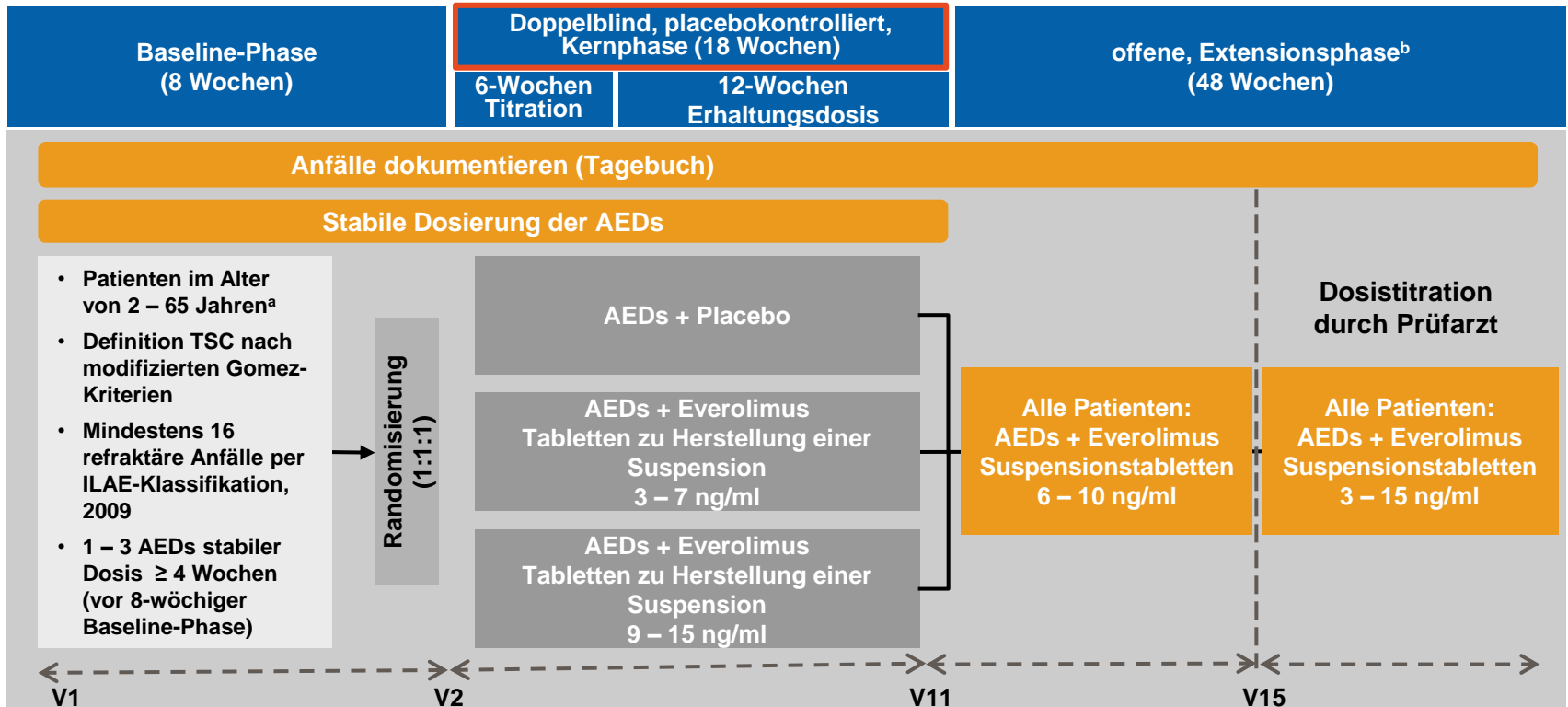
Therapieansatz für eine zielgerichtete Behandlung

- Everolimus ist ein oraler mTOR Inhibitor, der zugelassen ist¹
 - zur Behandlung erwachsener Patienten mit renalem **Angiomyolipom** assoziiert mit einer TSC, bei denen ein Risiko für Komplikationen vorliegt (Tabletten)
 - zur Behandlung von Patienten mit **SEGA** in Zusammenhang mit einer TSC, die eine therapeutische Maßnahme benötigen, für die aber ein chirurgischer Eingriff nicht angemessen ist. (Tabletten und Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen)
 - als Begleittherapie bei Patienten ab 2 Jahren mit **refraktären partiellen Krampfanfällen**, mit oder ohne sekundäre Generalisierung, in Zusammenhang mit einer TSC (Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen)
- mTOR Inhibitoren zeigen einen potentiellen Nutzen in der Therapie von TSC assoziierten Anfällen aufgrund der Pathophysiologie bei TSC.²



EXIST-3-Studie (EXamining everolimus In a Study of TSC)

3-armige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie
Ziel: Reduktion der Anfallshäufigkeit



Stratifiziert nach Alter (Jahren) Subgruppen:
1 bis <6; 6 bis <12; 12 bis <18; \geq 18

AED: Antiepileptika (engl. antiepileptic drugs; ILAE: International League Against Epilepsy)



French JA, et al. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. Lancet. 2016;388:2153-2163.

EXIST-3: Einschlusskriterien

Haupt-Einschlusskriterien

- Männer und Frauen im Alter von 1–65 Jahren (außerhalb Europa ab 2 Jahren)
- Diagnose TSC nach modifizierten Gomez-Kriterien
- Diagnose von fokal beginnenden Epilepsien jeglicher Anfallsformen außer im EEG primär generalisierten Epilepsien
- mindestens 16 quantifizierbare fokal beginnende Anfälle in 8 Wochen
- 1–3 Antiepileptika mit gleichbleibender Dosierung für mindestens 4 Wochen vor Screening
- Patient/Pfleger dokumentiert zuverlässig Anfälle und Nebenwirkungen in Tagebuch
- schriftliches Einverständnis von Patient/gesetzlichem Vertreter
- Leber-, Nieren- und Blutwerte liegen innerhalb der vorgesehenen, im Protokoll beschriebenen Spanne

Haupt-Ausschlusskriterien

- Anfälle, sekundär aufgrund von metabolischen, toxischen, infektiösen oder psychogenetischen Störungen oder Medikamentenmissbrauch oder aufgrund einer akuten Erkrankung
- Auftreten von ausschließlich nicht-motorischen einfach fokalen Anfällen
- SEGA, die eine sofortige Operation notwendig machen
- Aktive infantile Spasmen
- Status epilepticus in den vergangenen 52 Wochen vor Studienbeginn
- ≥ 7 Tage Notfallmedikation während der Baseline-Phase
- Gewicht < 12 kg
- Alle schwerwiegenden und unkontrollierten medizinischen Bedingungen zum Zeitpunkt der Randomisierung

EEG: Elektroenzephalogramm; SEGA: Riesenzellastrozytom

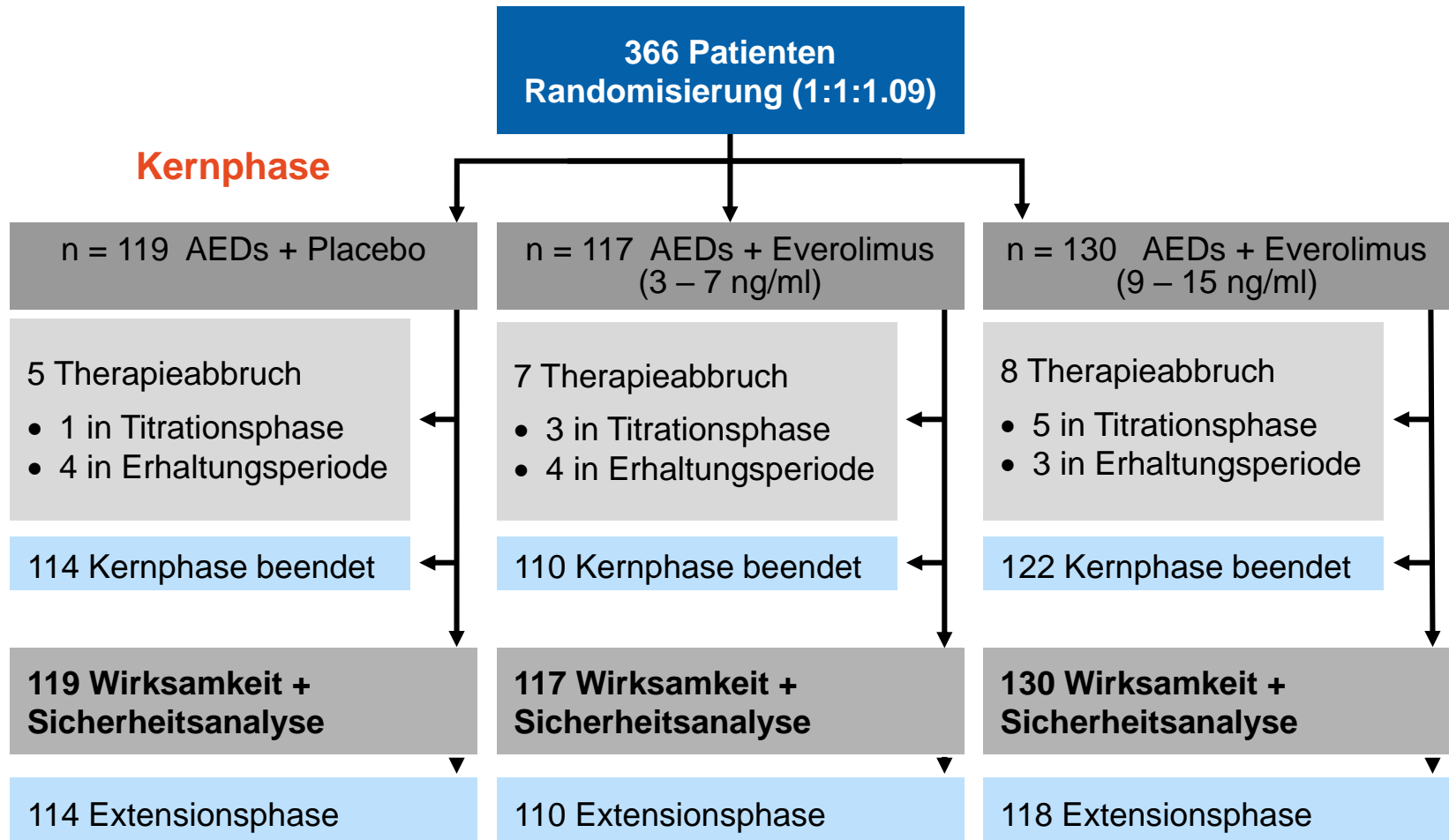
French JA, et al. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. Lancet. 2016;388:2153-2163.

EXIST-3: Altersverteilung

- Mehrheitlich pädiatrische Patienten: Dies spiegelt den klinischen Bedarf für eine wirksame Behandlung der Krampfanfälle bei Kindern mit TSC wider
- Prüfung der Wirksamkeit von Everolimus als Begleitmedikation nach Altersgruppen
- 366 Patienten in 3 Behandlungsarmen

Altersverteilung			
2 bis < 6 Jahre	6 bis < 12 Jahre	12 bis < 18 Jahre	≥ 18 Jahre
28%	31%	22%	18%

EXIST-3: Patientenverteilung



AED: Antiepileptika (engl. antiepileptic drugs)

French JA, et al. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2016 ;388:2153-2163.

EXIST-3: Endpunkte

- **Zwei primäre Endpunkte:**

Reduktion der Anfallshäufigkeit in beiden Everolimusarmen wurden gemessen als

- **Ansprechrate:** $\geq 50\%$ Reduktion der Anfallshäufigkeit
- **Prozentuale Reduktion der Anfallshäufigkeit**

- **Weitere Endpunkte:**

- Beide Everolimus-Plasmaspiegel wurden mit Placebo verglichen, bezüglich:
 - Absoluter Anfallsfreiheit
 - Anteil an Patienten mit Reduktion der wöchentlich durchschnittlichen Anfallshäufigkeit $\geq 25\%$
 - Sicherheit und Verträglichkeit in beiden Everolimus-Behandlungsgruppen

EXIST-3: Anfangsdosierung

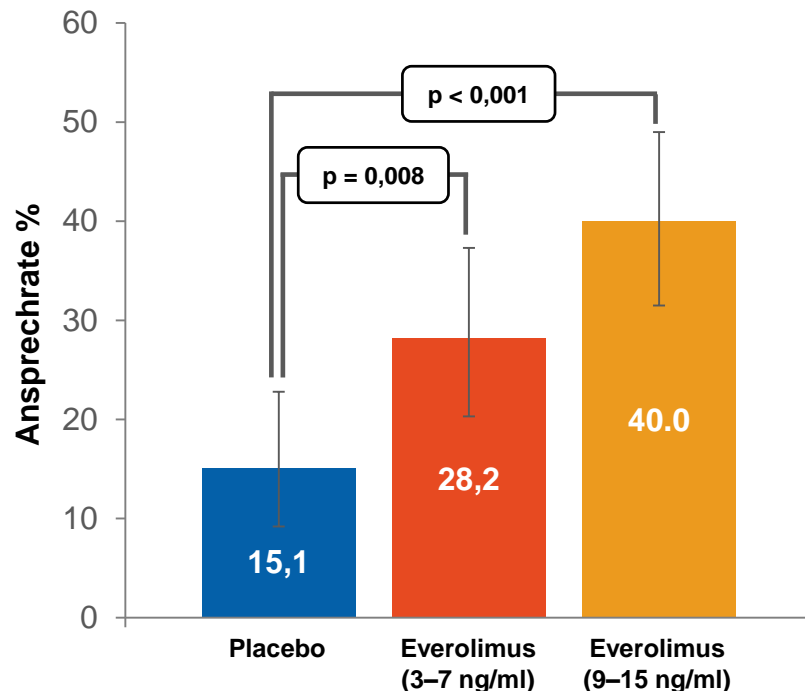
- Die Anfangsdosierung von Everolimus bei Patienten mit TSC bedingten Epilepsien hängt von folgenden Faktoren ab:
 - Alter des Patienten
 - Körperoberfläche
 - Gleichzeitige Gabe von Induktoren

CYP3A4/PgP Induktoren Ja/nein	Patienten < 10 Jahre	Patienten im Alter 10 – 18 Jahre	Patienten > 18 Jahre
Nein	6 mg/m ²	5 mg/m ²	3 mg/m ²
Ja (Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin)	9 mg/m ²	8 mg/m ²	5 mg/m ²

EXIST-3: Primärer Endpunkt Ansprechrate

Ansprechrate

Reduktion der Anfallsfrequenz um $\geq 50\%$



Die Fehlerbalken zeigen das 95% Konfidenzintervall

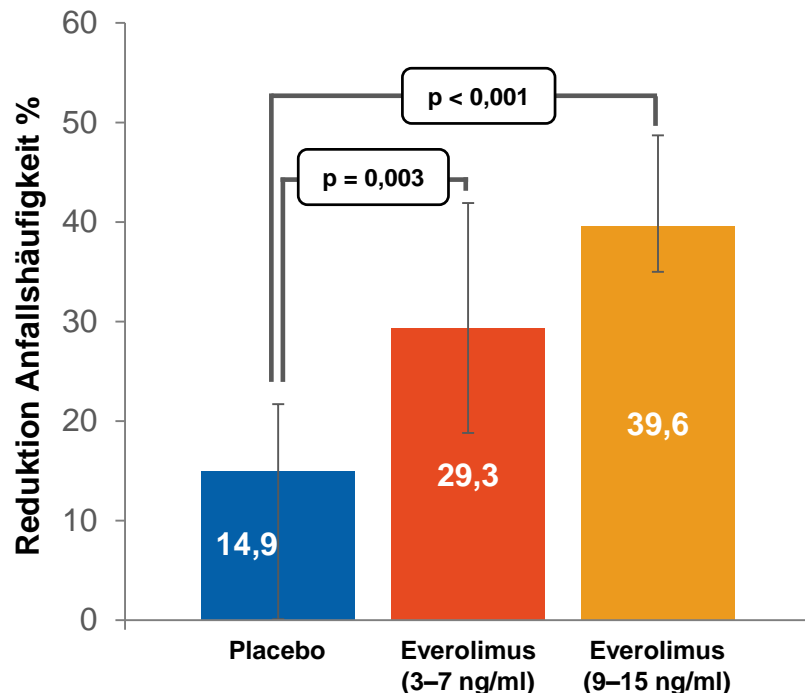
- Signifikantes Ansprechen bei beiden Everolimus-Dosierungen: Anfallshäufigkeit um $\geq 50\%$ verringert bei 28,2% bzw. 40,0% der Patienten.
- Signifikantes Ansprechen sowohl bei pädiatrischen als auch bei erwachsenen Patienten.

Reproduziert mit Erlaubnis von Jacqueline French, MD.

French JA, et al. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. Lancet. 2016;388:2153-2163.

EXIST-3: Primärer Endpunkt Reduktion der Anfallshäufigkeit

Reduktion der Anfallshäufigkeit in %



Die Fehlerbalken zeigen das 95% Konfidenzintervall

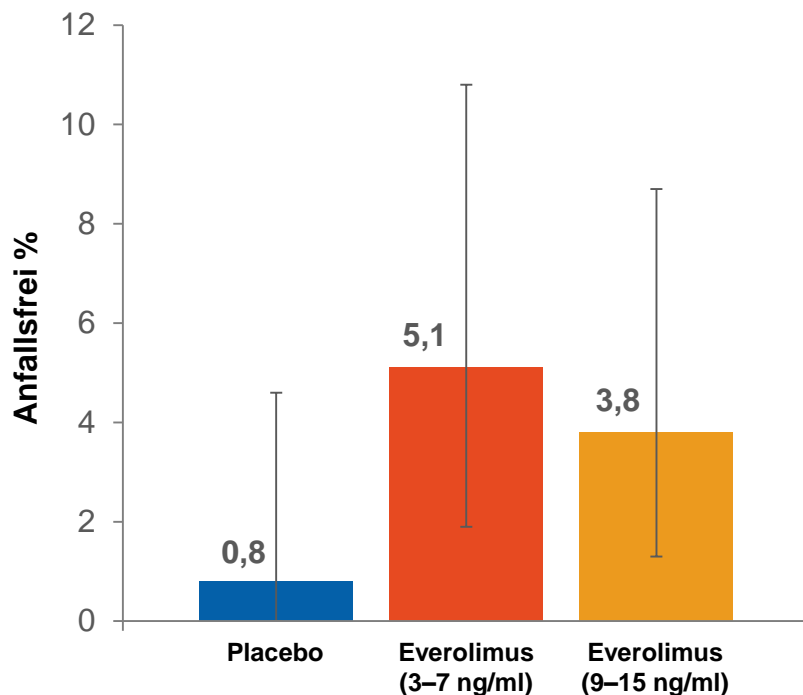
- Die zusätzliche Behandlung mit Everolimus führte bei 70% der Hochdosisgruppe und 52,2% der Niedrigdosisgruppe zu einer mindestens 25%igen Verringerung der Anfallshäufigkeit.

Reproduziert mit Erlaubnis von Jacqueline French, MD.

French JA, et al. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2016;388:2153-2163.

EXIST-3: Sekundärer Endpunkt Anfallsfreiheit

Anfallsfrei während der Erhaltungsperiode
der Kernphase



- Bei einigen Patienten ließ sich sogar eine völlige Anfallsfreiheit erreichen (3,8% bzw. 5,1% im Vergleich zu 0,8% unter Placebo).

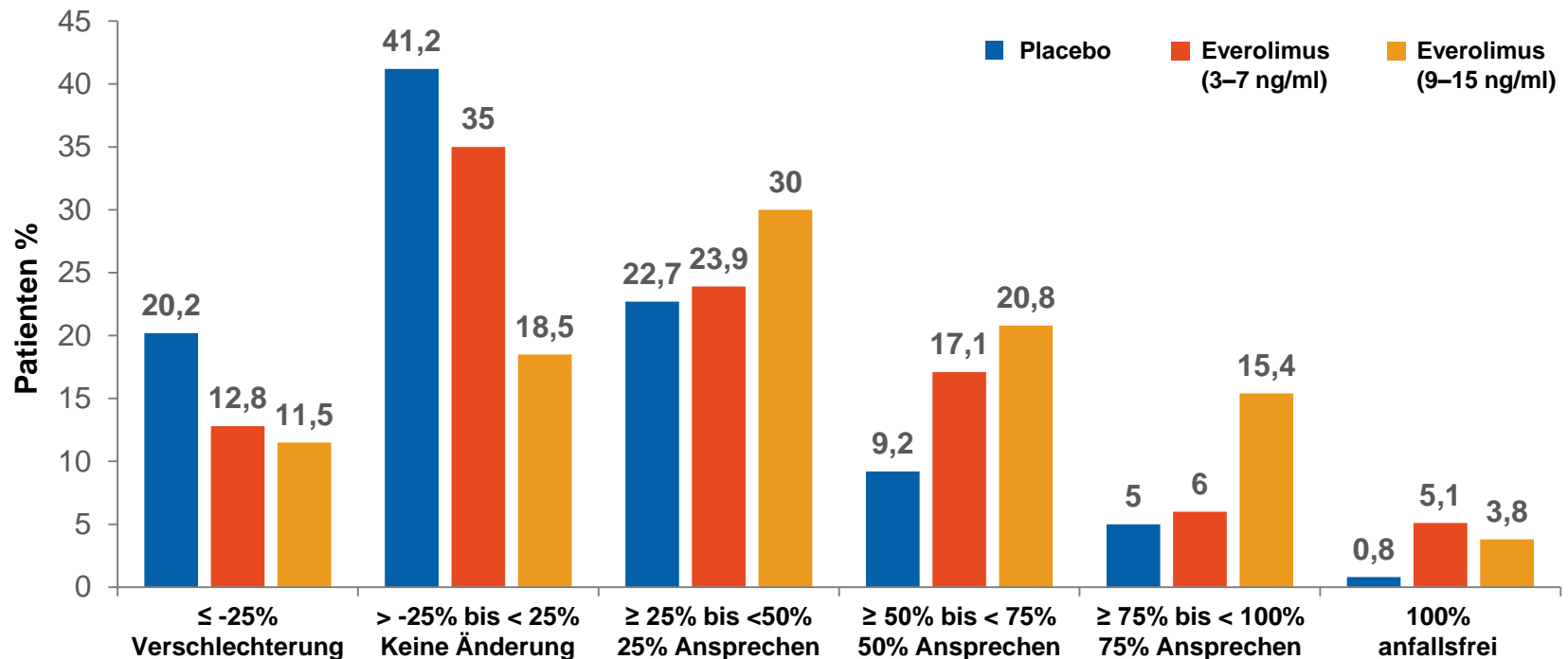
Die Fehlerbalken zeigen das 95% Konfidenzintervall

Reproduziert mit Erlaubnis von Jacqueline French, MD.

French JA, et al. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2016;388:2153-2163.

EXIST-3: Sekundärer Endpunkt Veränderung der Anfallshäufigkeit

Verschlechterung und Verbesserung der Anfallshäufigkeit mit Everolimus bei beiden Wirkspiegeln und im Vergleich zu Placebo

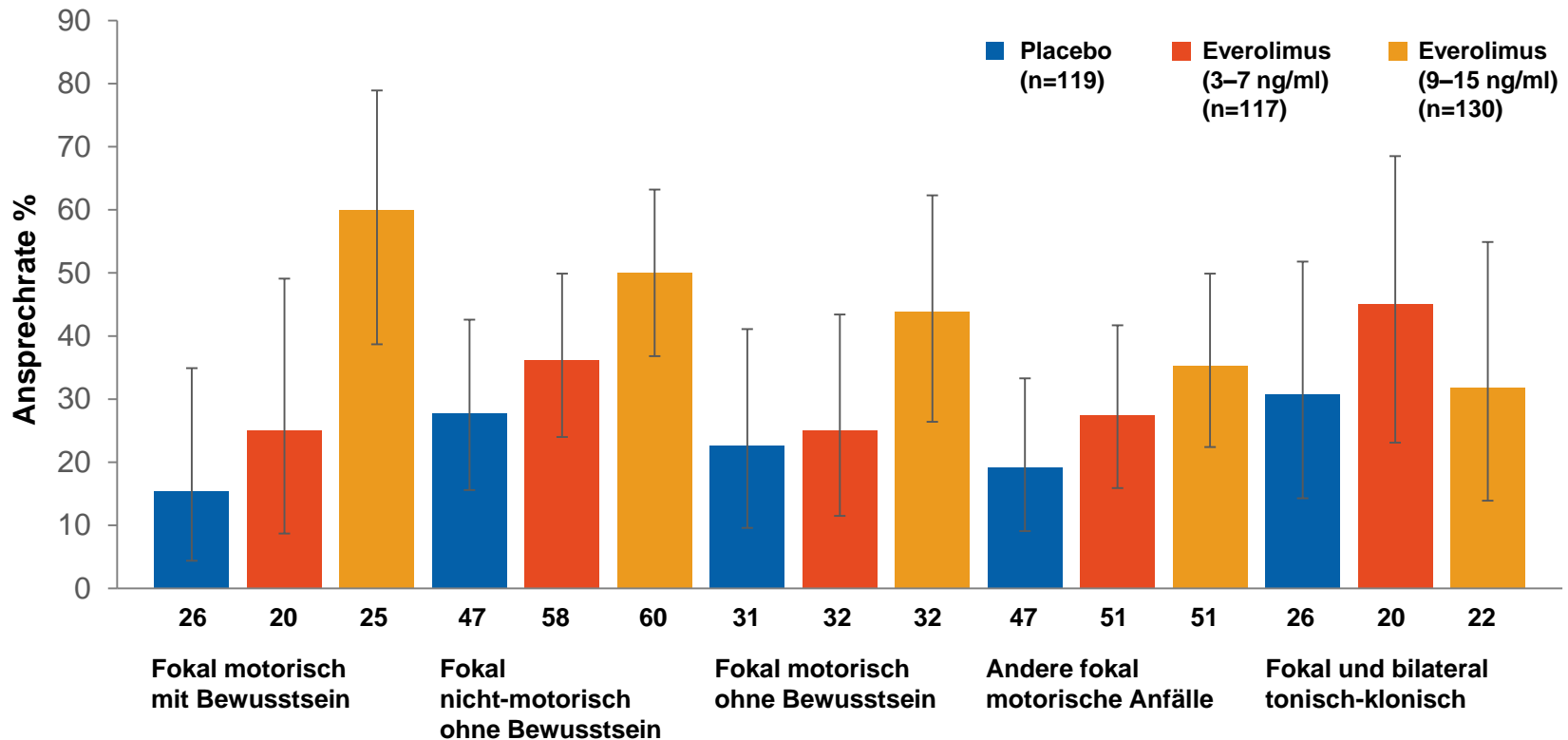


Reproduziert mit Erlaubnis von Jacqueline French, MD.

French JA, et al. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. Lancet. 2016;388:2153-2163.

EXIST-3: Sekundärer Endpunkt Ansprechen nach Anfallsform

Ansprechraten für die unterschiedlichen Anfallsformen



Die Zahlen auf der X-Achse zeigen die Patientenzahl mit mindestens einem Ereignis der jeweiligen Anfallsart während der Baseline-Phase; die Balken zeigen das 95% Konfidenzintervall.

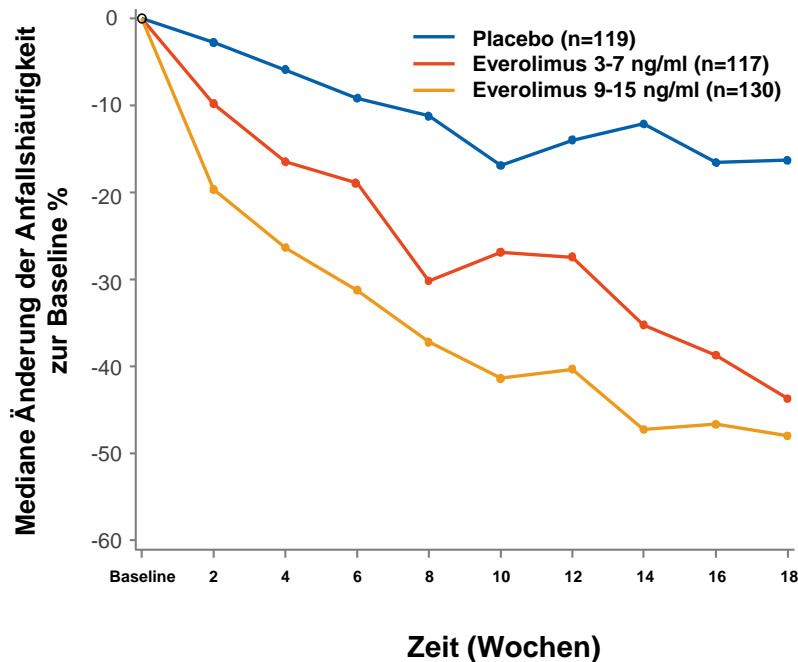
Reproduziert mit Erlaubnis von Jacqueline French, MD.

French JA, et al. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2016;388:2153-2163.

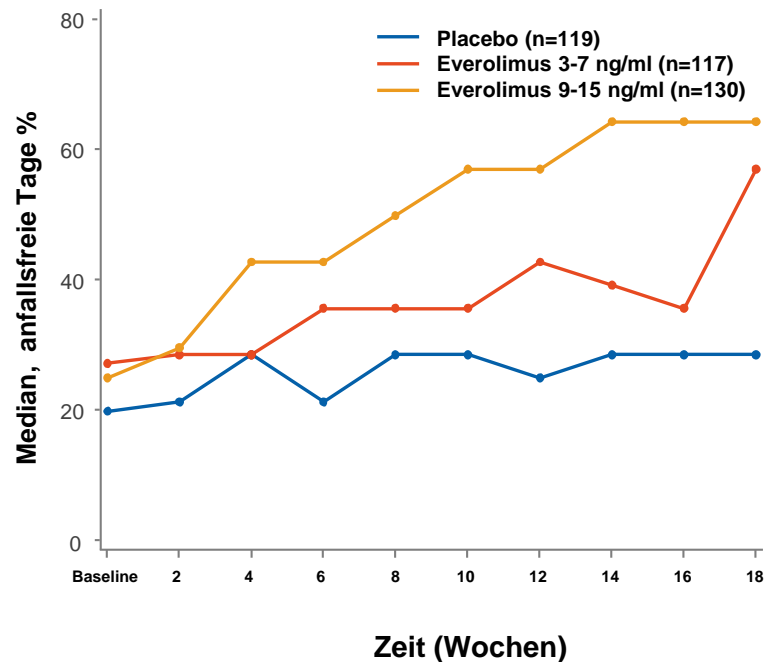


EXIST-3: Sekundäre Endpunkte im Studienverlauf

Mediane Änderung der Anfallshäufigkeit zur Baseline [%]



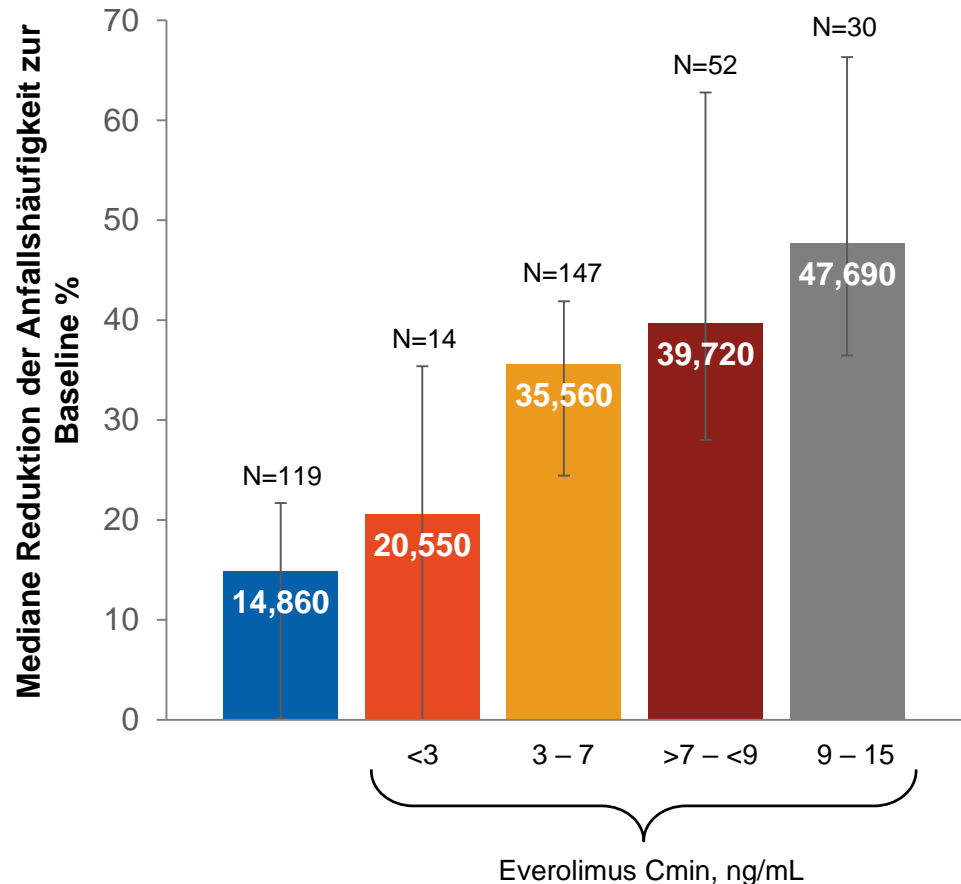
Median, anfallsfreie Tage [%]



- Zunehmendes Ansprechen bis zum Ende der Kernphase

EXIST-3: Dosis-Wirksamkeits-Beziehung

- Zeit-normalisierte minimale Konzentration ist der geschätzte Durchschnitt der minimalen Konzentration während der Erhaltungsperiode der Kernphase
- Anfallskontrolle wurde bei Patienten mit höherer Everolimuskonzentrationen verbessert
- Reduktion der Anfallshäufigkeit war bei Patienten mit einer Everolimuskonzentration von < 3 ng/mL mit der von Placebo vergleichbar



Fehlerbalken zeigen das 95% Konfidenzintervall des Medians

EXIST-3: Sicherheitsprofi

- Sicherheit in beiden Everolimusarmen vergleichbar
- Insgesamt traten bereits bekannte Nebenwirkungen für Everolimus auf
- Häufigste Nebenwirkungen: Stomatitis, Diarrhoe und Infektion; Nebenwirkungen, die nicht für Antiepileptika beschrieben werden

Nebenwirkungen, %	Placebo (n = 119)	Everolimus (3 – 7 ng/ml) (n = 117)	Everolimus (9 – 15 ng/ml) (n = 130)
Nebenwirkungen insgesamt	77	92	95
Nebenwirkungen Grad 3 und 4	11	18	24
Schwerwiegende Nebenwirkungen	3	14	14
Therapieabbruch wegen Nebenwirkungen	2	5	3
Dosisreduktion/-unterbrechung wegen Nebenwirkungen	8	24	35

EXIST-3: Nebenwirkungen $\geq 5\%$ in mind. einem Behandlungsarms

(unabhängig von einem Zusammenhang mit der Studienmedikation)

Nebenwirkungen (alle Grade) %	Placebo (n = 119)	Everolimus Niedrige Exposition (3 – 7 ng/ml) (n = 117)	Everolimus Hohe Exposition (9 – 15 ng/ml) (n = 130)
Stomatitis*	9	55	64
Diarrhoe	5	17	22
Nasopharyngitis	16	14	16
Mundulzeration	4,2	23,9	21,5
Infektion der oberen Atemwege	13	13	15
Fieber	5	20	14
Husten	3	11	10
Hautausschlag	3	6	10
Erbrechen	9	10	12
Kopfschmerz	5	3	8
Hypercholesterinämie	1	5	7

*umfasst Mund-, Lippen-, Zungenulzeration, aphthöse Lippen, Schleimhautentzündung und Gaumenschmerzen

French JA, et al. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. Lancet. 2016;388:2153-2163.

EXIST-3: Nebenwirkungen $\geq 5\%$ in mind. einem Behandlungsarm (Forts.)

(unabhängig von einem Zusammenhang mit der Studienmedikation)

Nebenwirkungen (alle Grade) %	Placebo (n = 119)	Everolimus Low exposure (3 – 7 ng/ml) (n = 117)	Everolimus High exposure (9 – 15 ng/ml) (n = 130)
Appetitminderung	6	9	7
Akne	3	3	6
Hypertrglyceridämie	2	5	6
Pharyngitis	1	5	6
Ohrinfektion	1	2	5
Nasenbluten	1	3	5
Influenza	3	1	5
Rhinorrhoe	1	5	3

Zusammenfassung und Schlussfolgerung

- Statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Abnahme der Anfallshäufigkeit bei refraktären Krampfanfällen assoziiert mit TSC, wenn Everolimus zusätzlich zu Antiepileptika verabreicht wurde
 - Abnahme der Anfallshäufigkeit bei verschiedenen Anfallsarten
 - Zunahme der anfallsfreien Tage dauerhaft und signifikant
 - Hohe und niedrige Plasmaspiegel von Everolimus kontrollierten epileptische Anfälle im Vergleich zu Placebo effektiver
- Sicherheitsprofil von Everolimus entsprach dem bisher in TSC Studien berichteten Sicherheitsprofil
- Die Extensionsphase der EXIST-3 Studie wurde im September 2016 beendet