

ZEBRE

ZEBinix[®] Retention rate in epilepsy in Elderly patients

Titre en Français : Evaluation du taux de rétention dans la population âgée souffrant d'épilepsie traitée par Zebinix[®]

n° ID RCB : 2018-A02556-49

Version n°2 – 2018-02-25

Approuvé par:

Promoteur

CH Saint Joseph – Saint Luc, 20 Quai Claude Bernard, 69007 LYON.

Investigateur Coordonnateur

Dr Adrien DIDELOT MD Ph.D, CH Saint Joseph – Saint Luc, 20 Quai Claude Bernard, 69007 LYON. Tél. 04 78 61 86 64. Email adidelot@ch-stjoseph-stluc-lyon.fr.

Pharmacovigilance

Dr Frederic MEUNIER MD Pharm.D., CH Saint Joseph – Saint Luc, 20 Quai Claude Bernard, 69007 LYON. Tél. 04 78 61 58 80. Email fmeunier@ch-stjoseph-stluc-lyon.fr.

Méthodologie et plan d'analyse statistique

Dr Sylvie BIN DOREL MD, Méthodologiste, et Mme Evelyne DECUILLER Ph.D., rédacteur du plan d'analyse statistique, Pole de santé publique des Hospices civils de Lyon, 162 Avenue Lacassagne, 69003 LYON. Tél.04 72 11 53 66.

Email sylvie.bin@chu-lyon.fr, evelyne.decuillier@chu-lyon.fr.

Analyse statistique

Mr Adrien MONARD, Chargé de Missions Recherche, Groupe Hospitalier Mutualiste de Grenoble, 8 Rue Dr Calmette, 38000 Grenoble. Tél + 33 4 76 70 70 22. Email a.monard@ghm-grenoble.fr.

Coordination et Monitoring

Melle Sophie ARMAND, Chef de projet, CH Saint Joseph – Saint Luc, 20 Quai Claude Bernard, 69007 LYON. Tél. 04 78 61 80 91. Email sarmand@ch-stjoseph-stluc-lyon.fr.

Rédacteurs du protocole

Dr Adrien DIDELOT, MD, Ph.D.. CH Saint Joseph – Saint Luc

Melle Sophie ARMAND, Chef de projet. CH Saint Joseph – Saint Luc

Melle Elise MACHO-FERNANDEZ, Ph.D., Attachée de recherche clinique. CH Saint Joseph – Saint Luc

Melle Caroline SEZILLE, Ph.D., Attachée de recherche clinique. CH Saint Joseph – Saint Luc

LISTE DES CENTRES ET DES INVESTIGATEURS PARTICIPANTS

1) Centre hospitalier Saint Joseph - Saint Luc

Investigateur principal / Investigateur coordonnateur :

Dr Adrien DIDELOT, MD, Ph.D.

Co-investigateurs :

Dr Amandine BENOIT, MD

Dr Christophe MAGNIER, MD

2) Hospices Civils de Lyon - Hôpital des Charpennes

Investigateur principal :

Pr Pierre KROLAK-SALMON, MD, Ph.D.

Co-investigateurs :

Dr Yves GUILHERMET, MD

Dr Safaa KACHACHI, MD

Dr Jing XIE, MD

Dr Christophe MAGNIER, MD

Dr Zaza MAKAROFF, MD

Dr Julie MERCIER, MD

Dr Alain SARCIRON, MD

Dr Julien VERNAUDON, MD

Dr Keren DANAILA

Dr Alexis LEPETIT

Dr Marie-Hélène COSTE

3) Hospices Civils de Lyon - Groupement Hospitalier Sud

Investigateur principal :

Dr Perrine DEVIC, MD

Co-investigateurs :

Dr Pierre-Marie GONNAUD, MD

Dr Thomas GILBERT, MD

Les CV et les certificats de Bonne pratique clinique E6 R2 de l'investigateur principal de chaque centre sont regroupés dans l'Appendice 1.

DECISION DU COMITE D'ETHIQUE

PROTOCOL ZEBRE

Titre de l'étude: Evaluation du taux de rétention dans la population âgée souffrant d'épilepsie traitée par Zebinix®


COMITE D'ETHIQUE	Comité de Protection des Personnes (CPP)	Approuvé le :
		Réf:

PAGE DE SIGNATURES
POUR LE PROTOCOLE ZEBRE

Titre de l'étude: Evaluation du taux de rétention dans la population âgée souffrant d'épilepsie traitée par Zebinix®

Fonction	Nom	Adresse	Date (JJ/MM/AAAA)	Signature
Promoteur Directeur général	Centre Hospitalier Saint Joseph - Saint Luc Pascal BONAFINI	20 Quai Claude Bernard 69007 LYON		
Investigateur Coordonnateur	Adrien DIDELOT, MD, Ph.D. Neurologue	20 Quai Claude Bernard 69007 LYON		

RESUME

Nom du produit	ZEBINIX [®] (acétate d'eslicarbazepine, ESL)
Titre de l'étude	ZEBRE: ZEBinix [®] Retention rate in epilepsy in Elderly patients <i>Evaluation du taux de rétention dans la population âgée souffrant d'épilepsie traitée par Zebinix[®]</i>
Nom, Titre et Signature de l'investigateur coordonnateur	Nom : Adrien DIDELOT Titre : Neurologue, MD, Ph.D. Signature :  Date : 13 Décembre 2018
Institution	Centre Hospitalier Saint Joseph – Saint Luc 20 quai Claude Bernard 69007 LYON Téléphone : 04 78 61 86 64 Fax : 04 78 61 89 92
Email de l'investigateur coordonnateur	adidelot@ch-stjoseph-stluc-lyon.fr
Contexte et rationnel de l'étude	L'incidence de crises d'épilepsie, provoquées ou non, augmente avec l'âge. L'acétate d'eslicarbazépine (ESL) est un médicament antiépileptique de 3 ^{ème} génération développé il y a une dizaine d'années qui est utilisé en routine en France et en Europe en monothérapie ou en association chez des adultes présentant des crises d'épilepsie partielles. Les données sur l'utilisation de l'ESL chez les patients âgés (> 65 ans) en vie réelle étant encore très limitées, notre objectif est de mener une étude descriptive prospective évaluant le taux de rétention de l'ESL chez les patients âgés souffrant de crises d'épilepsie partielles. La réalisation de cette étude permettra ainsi de définir si le traitement par ESL est adapté pour le traitement des crises d'épilepsie partielles spécifiquement chez la population âgée.
Objectifs de l'étude	Objectif principal : Mesurer le taux de rétention de l'ESL après 6 mois de traitement chez les personnes âgées souffrant de crises d'épilepsie partielles Objectifs secondaires : <ul style="list-style-type: none"> - Évaluer la qualité de vie des personnes âgées souffrant de crises d'épilepsie partielles traitées par l'ESL - Evaluer à 1, 3 et 6 mois la tolérance et l'efficacité du traitement par l'ESL chez des patients âgés souffrant de crises d'épilepsie partielles - Evaluer le nombre de patients exempts de récurrence de crise toujours traité par l'ESL à la fin des 6 mois de suivi - Evaluer l'observance
Design de l'étude	L'étude ZEBRE est une étude prospective, multicentrique, de phase IV, descriptive et non interventionnelle

L'ESL sera prescrit selon la pratique courante et les recommandations figurant dans l'autorisation de mise sur le marché. La posologie et le mode d'administration de l'ESL sont définis par le résumé des caractéristiques du produit.

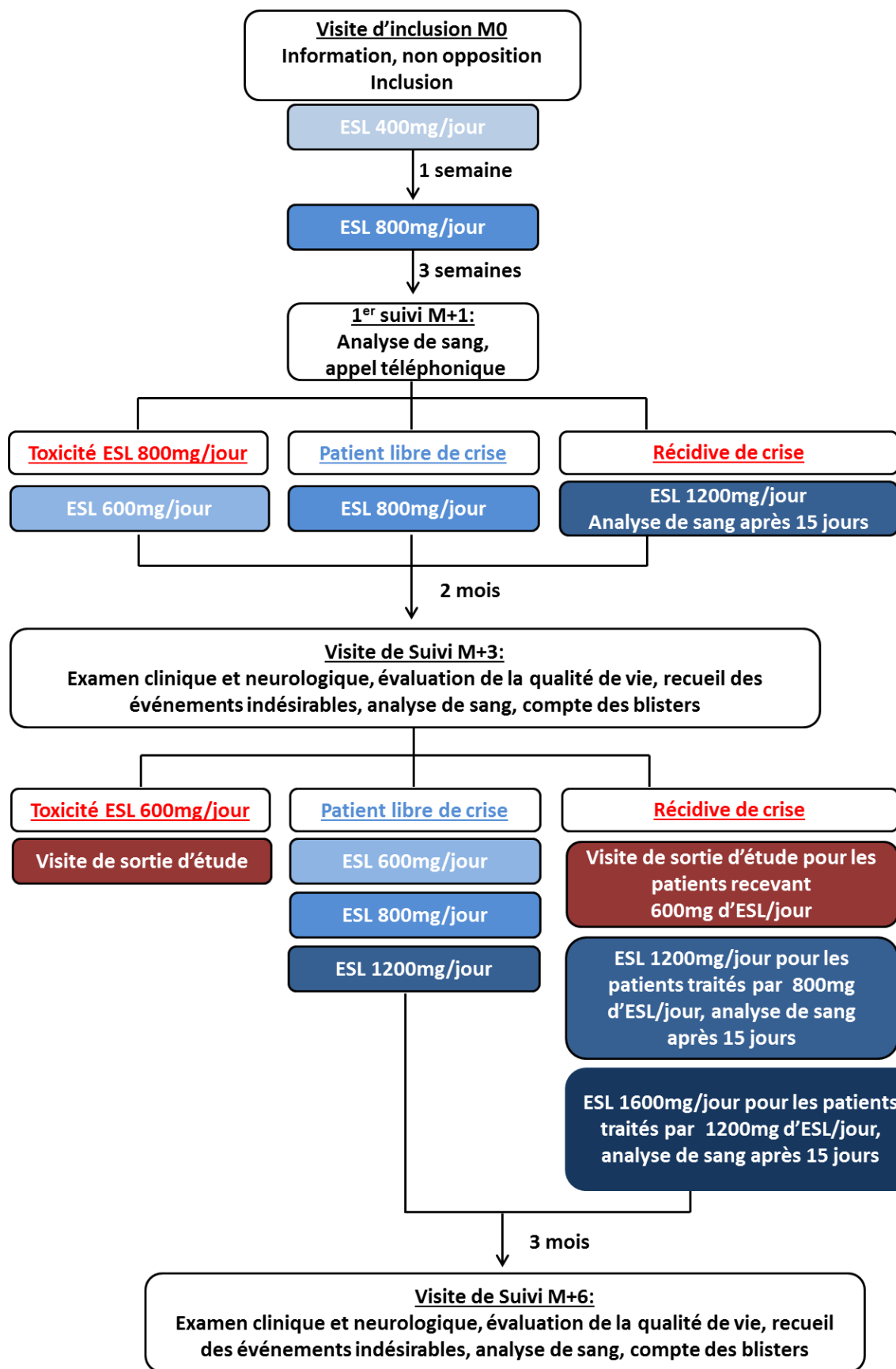


Schéma de l'étude

<p>Population étudiée</p>	<p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Homme ou femme âgé(e) de 65 ans ou plus - Patient/représentant légal capable de comprendre l'étude et de donner sa non-opposition - Diagnostic de l'épilepsie comprenant des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire - Au moins une crise d'épilepsie dans les trois derniers mois - Patient épileptique pour lequel une indication d'ESL est retenue en monothérapie ou en association <p>Critères de non inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antécédent de traitement par l'ESL - Antécédent de mal épileptique (status epilepticus), de crises en salves, ou de pseudo-crisés - Antécédent d'insuffisance hépatique sévère (ASAT and ALAT > 2 fois LSN, GGT > 5 fois LSN) - Antécédent d'insuffisance rénale sévère ($CL_{CR} < 30$ ml/min) - Antécédent d'hypersensibilité aux dérivés des carboxamides (ex. carbamazépine, oxcarbazépine) - Antécédent d'hyponatrémie sévère (sodium < 120 mmol/L) - Bloc atrio-ventriculaire du deuxième ou troisième degré - Patient recevant plus d'un médicament antiépileptique en plus de l'ESL
<p>Nombre de sujets requis</p>	<p>Un total de 50 patients souffrant de crises d'épilepsie partielles avec ou sans généralisation secondaire devra être inclus pour l'analyse statistique.</p>
<p>Stratégies de traitement</p>	<p>L'objectif de l'étude ZEBRE est de collecter des données sur l'efficacité de l'ESL chez les patients âgés souffrant de crises d'épilepsie partielles.</p> <p>L'investigateur prescrira l'ESL chez les patients présentant des crises d'épilepsie partielles avec ou sans généralisation secondaires en monothérapie ou en association. En adéquation avec le RCP, la dose d'ESL sera progressivement augmentée jusqu'à 1600 mg en cas d'inefficacité et diminuée à 600 mg en cas de toxicité.</p>
<p>Critères d'évaluation et procédures</p>	<p>Objectif principal :</p> <p>Evaluer l'efficacité de l'ESL en mesurant le taux de rétention après 6 mois de ce traitement chez les personnes âgées souffrant de crises d'épilepsie partielles. Ce taux de rétention est un critère mixte qui reflète à la fois l'absence de récurrence de crise (critère d'efficacité) et l'absence d'effet indésirable significatif (critère de tolérance).</p> <p>Objectifs secondaires :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. La qualité de vie des personnes âgées souffrant de crises d'épilepsie partielles traitées par l'ESL sera évaluée lors de la visite d'inclusion et lors des visites de suivi à 3 et à 6 mois par les questionnaires standards et validés suivants : <ul style="list-style-type: none"> - Echelle de dépistage de la dépression dans l'épilepsie (NDDI-E) pour tous les patients - Qualité de vie dans l'épilepsie 10 (QOLIE-10) ou Qualité de vie dans la maladie d'Alzheimer (QoL-AD) chez les patients présentant un trouble neurocognitif ($10 \leq MMS \leq 26$) <p>Dans le cadre de l'étude, le traitement par l'ESL durera 6 mois. Néanmoins si le traitement doit être arrêté avant la visite de suivi à 6 mois, les questionnaires de qualité de vie (NDDI-E et QOLIE-10 ou QoL-AD) seront effectués lors d'une visite de sortie d'étude prématurée.</p> 2. La tolérance et la sécurité d'utilisation du traitement par l'ESL chez des patients âgés souffrant de crises d'épilepsie partielles seront évaluées par : <ul style="list-style-type: none"> - La proportion de patients ayant reporté un événement indésirable (EI) après le début du traitement par l'ESL. - Un examen clinique évaluant les signes physiques, neurologiques et vitaux (pouls et pression artérielle localisés, température corporelle) effectué 3 et 6 mois après le début de l'ESL et après un changement de dose. - Les résultats d'analyses sanguines pour une hyponatrémie (taux de sodium), une insuffisance hépatique (ALAT, ASAT, PAL, GGT) et/ou rénale (CR and CL_{CR}), et une dyslipidémie (HDL-C, LDL-C, et triglycérides) à 1, 3 et 6 mois après le début du traitement par l'ESL. <p>Selon la pratique clinique habituelle, une analyse sanguine supplémentaire sera prescrite 15</p>

	<p>jours après une modification de la dose d'ESL.</p> <p>3. L'efficacité de l'ESL sera évaluée par :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le nombre et le type de crise à 1 ,3 et 6 mois après le début de l'ESL - Le nombre de patients libres de crise à 1 et 3 mois, et le nombre de patients libres de crise toujours traités par l'ESL 6 mois après le début du traitement. <p>4. L'observance, qui est un paramètre crucial dans la détermination du taux de rétention, sera évaluée en comptant les cachets et les blisters à 3 et 6 mois après le début du traitement par l'ESL.</p>
Durée de l'étude	<p>Les périodes d'inclusion et de suivi sont chacune de 6 mois.</p> <p>Chaque patient inclus participera à l'étude au maximum pendant 6 mois et demi (ex : 1-2 semaines de période de screening et ensuite 6 mois de suivi).</p> <p>La fin de l'étude correspondra à la dernière visite du dernier patient inclus.</p>
Stock de médicaments à l'hôpital requis ?	Non
Soutien financier requis ?	L'étude ZEBRE est entièrement financée par le laboratoire EISAI
Conflit d'intérêt	Le Dr Adrien DIDELOT a reçu des honoraires des laboratoires EISAI, Liva Nova, and UCB comme orateur ou conseil
Plan de communication des résultats	<input checked="" type="checkbox"/> soumission pour publication <input checked="" type="checkbox"/> soumission de résumés/posters à des conférences scientifiques

Table des matières

LISTE DES CENTRES ET DES INVESTIGATEURS PARTICIPANTS.....	2
DECISION DU COMITE D'ETHIQUE	3
RESUME.....	5
1. CONTEXTE ET RATIONNEL DE L'ETUDE	13
1.1 Considérations générales.....	13
1.1.1 Epidémiologie de l'épilepsie	13
1.1.2 Pronostic particulier et crises d'épilepsie chez la personne âgée	13
1.1.3 Le problème des médicaments antiépileptiques chez les personnes âgées	13
1.2 Rationnel et justification de l'étude.....	13
1.3 Bénéfices et risques attendus.....	14
1.4 Population étudiée.....	14
1.5 Diagnostic d'une récurrence de crise.....	14
2. OBJECTIFS DE L'ETUDE ET CRITERES D'EVALUATION.....	14
2.1 Objectif principal et critère d'évaluation	14
2.2 Objectifs secondaires et critères d'évaluation.....	15
3. DESIGN DE L'ETUDE	15
3.1 Méthodologie.....	15
3.2 Durée de l'étude	15
3.3 Arrêt prématuré de l'étude.....	15
3.3.1 Volonté du patient	15
3.3.2 Volonté du promoteur	15
4. POPULATION ETUDIEE	17
4.1 Critères d'inclusion	17
4.2 Critères de non inclusion	17
5. MEDICAMENT DE L'ETUDE.....	17
5.1 L'acétate d'eslicarbazépine (ESL, Zebinix®)	17
5.2 Justification de la dose d'ESL	17
5.3 Augmentation ou réduction de la dose d'ESL.....	17
5.4 Observance du traitement.....	18
5.5 Traitements concomitants	18
6. SCREENING ET PROCEDURES DE L'ETUDE.....	19
6.1 Résumé des procédures.....	19
6.2 Screening.....	19
6.3 Visite d'inclusion (M0)	19
6.3.1 Vérification des critères d'inclusion et de non inclusion	20
6.3.2 Données démographiques initiales.....	20
6.3.3 Antécédents médicaux.....	20
6.3.4 Examen clinique	20
6.3.5 Examen neurologique	20

6.3.6	Qualité de vie	20
6.4	Suivi des patients	20
6.4.1	Suivi à M1.....	20
6.4.2	Suivi à M3 et M6 (visite de fin d'étude), et en cas de sortie prématurée de l'étude	21
6.4.3	Visites supplémentaires	21
7.	EFFETS INDESIRABLES ET EFFETS INDESIRABLES GRAVES.....	21
7.1	Événements indésirables (EI)	21
7.1.1	Définition.....	21
7.1.2	Classification	21
7.1.3	Notification	22
7.2	Événements indésirables graves (EIG) et Serious Adverse Reaction (SAR)	22
7.2.1	Définition.....	22
7.2.2	Notification	22
7.3	Effets indésirables graves inattendus (SUSAR, Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction)	22
8.	ANALYSE STATISTIQUE	22
8.1	Nombre de sujets nécessaires	22
8.2	Population analysée.....	22
8.3	Plan d'analyse statistique	23
8.3.1	Populations	23
8.3.2	Déviations au protocole.....	23
8.3.3	Caractéristiques initiales	23
8.3.4	Analyse du critère de jugement principal	23
8.3.5	Analyse des critères de jugements secondaires	23
9.	Données et documents sources.....	23
9.1	Propriété des données.....	23
9.2	Accessibilité des données	24
9.3	Documents source	24
9.4	Confidentialité des données	24
10.	CONTROLE QUALITE DE L'ETUDE CLINIQUE.....	24
10.1	Monitoring de l'étude	24
10.2	Audit et Inspection	24
11.	CONSIDERATIONS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES	24
11.1	Conditions générales.....	24
11.2	Autorisations de l'étude.....	24
11.3	Modifications du protocole.....	25
11.4	Information du patient.....	25
12.	TRAITEMENT DES DONNEES ET CONSERVATION DES DOCUMENTS SOURCES	25
12.1	Recueil des données et eCRF (electronic Case Report Form)	25
12.2	CNIL	25
12.3	Archivage.....	25

13.	RAPPORT FINAL DE L'ETUDE	25
14.	PUBLICATION ET COMMUNICATIONS.....	26
15.	LISTE DES APPENDICES.....	27
16.	REFERENCES	27

ABREVIATIONS

ALAT	Alanine Aminotransférase
ARC	Attaché de recherche clinique
ASAT	Aspartate transaminase
CEI	Comité d'éthique indépendant
CH	Centre hospitalier
CL _{CR}	Clairance de la créatinine
CNIL	Commission nationale de l'informatique et des libertés
CR	Créatinine
ECG	Electrocardiogramme
EI	Effet indésirable
EIG	Evénement indésirable grave
ESL	Acétate d'eslicarbazépine
eCRF	Electronic case report form
GGT	Gamma-glutamyl transpeptidase
HDL-C	High-density lipoproteins cholesterol
ICH	International conference on harmonization
LDL-C	Low-density lipoproteins cholesterol
LSN	Limite supérieure de la normale
MAE	Médicament antiépileptique
MMS	Mini-mental status
NDDI-E	Echelle de dépistage de la depression dans l'épilepsie (Neurological disorders depression inventory for epilepsy)
NI	Notice d'information
PAL	Phosphatases alcalines
QOLIE	Qualité de vie dans l'épilepsie (Quality of life in epilepsy)
QoL-AD	Qualité de vie dans la maladie d'Alzheimer (Quality of life in Alzheimer disease)
RCP	Résumé des caractéristiques du produit

1. CONTEXTE ET RATIONNEL DE L'ETUDE

1.1 Considérations générales

1.1.1 Epidémiologie de l'épilepsie

L'incidence des crises d'épilepsie, provoquées ou non, augmente avec l'âge. Ainsi, l'incidence annuelle des crises chez les patients de plus de 60 ans est estimée à 100/100 000 personnes (Hauser, 1997) et atteint 159 personnes sur 100 000 après 80 ans (Wallace et al., 1998). Les accidents vasculaires cérébraux et les troubles dégénératifs (principalement la maladie d'Alzheimer) sont les principales causes de crises chez les personnes âgées (Li et al., 1997). Bien que les crises puissent faire suite à un événement neurologique aigu, comme un accident vasculaire cérébral, l'augmentation de la probabilité de faire une/des crise(s) d'épilepsie persiste toujours plusieurs années après. Avec l'augmentation de la longévité de la population générale, le nombre de personnes présentant des événements antérieurs pro-épileptogènes (accident vasculaire cérébral, tumeurs, traumatismes,...), et de ce fait risquant de faire une ou plusieurs crises d'épilepsie au cours de leur vie, est plus élevé.

1.1.2 Pronostic particulier et crises d'épilepsie chez la personne âgée

Il est reconnu que les crises d'épilepsie constituent un problème de santé majeur chez les personnes âgées. De ce fait, l'amélioration du diagnostic des crises chez les patients âgés et la sensibilisation des médecins à cette problématique sont essentielles (Faight, 1999).

Le diagnostic des crises d'épilepsie chez le patient âgé reste pourtant difficile. En effet, le type de crise diffère de celui des patients plus jeunes et la sémiologie des crises est souvent trompeuse (Van Cott, 2002). Contrairement aux enfants, la majorité des patients âgés ont des crises partielles et de nombreuses crises partielles complexes qui peuvent être subtiles et difficiles à diagnostiquer, en particulier lorsqu'elles se produisent en l'absence de témoin. Les crises partielles chez les patients âgés sont également moins susceptibles d'avoir des manifestations cliniques classiques qui évoquent généralement l'épilepsie. Les auras, quand elles existent, sont souvent non spécifiques (vertiges, asthénie) et les crises partielles complexes sont généralement décrites comme une altération de la vigilance, des périodes d'obnubilation, une absence de réaction ou des périodes de black-out.

La confusion post-critique, les troubles cognitifs ou des paralysies peuvent être observées sur des périodes prolongées sur plusieurs jours (Ramsay et Pryor, 2000). Des crises épileptiques généralisées (principalement des crises tonico-cloniques) peuvent également survenir à la suite de facteurs précipitants environnementaux (crises provoquées) ou à l'occasion du processus de maturation cérébrale survenant avec l'âge ou de façon pathologique dans le cadre d'une maladie dégénérative.

Enfin, des manifestations épileptiques inhabituelles, telles que le syndrome épileptique partiel complexe (Waterhouse et DeLorenzo, 2001) ou le syndrome «de novo» tardif (Thomas et al., 1992) sont plus fréquentes chez les personnes âgées et donc plus difficiles à diagnostiquer.

1.1.3 Le problème des médicaments antiépileptiques chez les personnes âgées

L'état nutritionnel, les comorbidités et les médicaments concomitants ont une influence sur la pharmacocinétique des médicaments antiépileptiques (MAE) qui présentent, de ce fait, une réponse et un profil de tolérance variables chez les personnes âgées (Perruca, *Epil Res*, 2006). Chez les personnes âgées, le profil de tolérance est le point le plus important dans les critères de choix d'un traitement par un MAE car de nombreux patients peuvent être vulnérables en raison de comorbidités. De plus, cette population nécessite dans la plupart des cas plusieurs traitements et des interactions provoquant des effets indésirables doivent être évitées.

Les personnes âgées sont souvent exclues des essais cliniques de nouveaux médicaments antiépileptiques. Par conséquent, les données de ces études sont loin du cadre de la vie réelle de cette population. Ce scénario met en évidence le rôle des études en vie réelle sur les MAE chez les personnes âgées (Gomez-Ibanez, *Seizure* 2017).

1.2 Rationnel et justification de l'étude

L'acétate d'eslicarbazépine (ESL) est un MAE de troisième génération, mis au point au cours de ces dix dernières années, présentant un profil de tolérance favorable. L'ESL est commercialisé sous le nom de Zebinix® (EISAI) et agit en inactivant les canaux sodiques voltage-dépendants à dépolarisation lente, ce qui induit une action inhibitrice sur les réseaux de neurones responsables des crises d'épilepsie. L'ESL est utilisé en routine en France et en Europe en monothérapie ou en association chez des adultes présentant des crises d'épilepsie partielles. Une étude en vie réelle de six mois, a montré que des patients de plus de 60 ans traités par la combinaison d'un MAE et de l'ESL en association présentaient un taux de rétention de 78% (Karlsson, réunion AES). Cependant, les données rétrospectives concernant l'utilisation de l'ESL en monothérapie au sein de la population épileptique âgée sont rares.

Dans une étude rétrospective récente, Nielsen *et al.* ont montré que l'ESL avait un profil avantageux même si le taux d'arrêt du traitement était plus élevé chez les personnes âgées que chez les adultes plus jeunes. Néanmoins, Krauss *et al.* ont montré que le calendrier de titration jouait un rôle majeur dans la tolérance. En effet, une titration et un dosage faible peuvent conduire à un taux de rétention élevé et à une meilleure efficacité.

Les données sur l'utilisation de l'ESL chez les patients âgés étant encore limitées, notre objectif est de mener une

étude descriptive prospective évaluant le taux de rétention de l'ESL chez les patients âgés souffrant de crises d'épilepsie partielles.

1.3 Bénéfices et risques attendus

Dans le cadre de cette étude observationnelle, les patients ne sont exposés à aucun risque particulier car l'ESL sera utilisé dans le cadre de son autorisation de mise sur le marché et aucune procédure supplémentaire ne sera requise par le protocole par rapport à la pratique médicale habituelle. Les questionnaires sont des outils essentiels qui aideront l'investigateur à affiner l'examen neurologique du patient et à mesurer l'impact de la gravité des crises sur la qualité de vie du patient. Les résultats des questionnaires ne seront pas pris en compte dans les décisions thérapeutiques et n'auront aucun impact sur la prise en charge ou le bien-être des patients.

1.4 Population étudiée

La population étudiée sera composée d'hommes et de femmes âgés de plus de 65 ans souffrant de crises d'épilepsie partielles avec ou sans généralisation secondaire.

1.5 Diagnostic d'une récurrence de crise

Une récurrence de crise sera diagnostiquée à l'aide de l'algorithme développé par Dupont S, *et al.* Cet algorithme, validé par un groupe d'experts, a été développé lors de l'analyse rétrospective multicentrique de données de patients âgés présentant des symptômes spécifiques et classés par comme patients épileptiques ou non. Dans cette étude, nous utiliserons le modèle simplifié de cet algorithme qui se base sur seulement 7 critères. Cet algorithme simplifié présente une sensibilité et une spécificité de 84,8% et 88,6%, respectivement pour diagnostiquer une crise d'épilepsie du sujet âgé (voir la version simplifiée présentée dans le tableau 1 ci-dessous).

Selon ce modèle, le diagnostic d'une récurrence de crise chez la personne âgée requerra la combinaison :

- D'au moins deux critères majeurs dont le critère état confusionnel de début et de fin soudain

Ou

- De deux critères mineurs et des deux critères majeurs suivant :
 - contractions musculaires rythmiques dans un territoire focal
 - trouble du comportement paroxystique associé à un signe neurologique focal

Tableau 1. Algorithme simplifié pour le diagnostic de récurrence de crise conçu par Dupont *et al.*

	Critères Majeurs	Critères mineurs
Signes Cliniques	Etat confusionnel de début et de fin soudain Contractions musculaires rythmiques dans un territoire focal Trouble du comportement paroxystique associé à un signe neurologique focal	Perte de conscience Trouble du comportement paroxystique isolé
Antécédents		Antécédent d'épilepsie
Facteur déclenchant EEG		Ondes focales lentes

2. OBJECTIFS DE L'ETUDE ET CRITERES D'EVALUATION

2.1 Objectif principal et critère d'évaluation

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer l'efficacité de l'ESL en mesurant le taux de rétention après 6 mois de ce traitement chez les personnes âgées souffrant de crises d'épilepsie partielles. Ce taux de rétention est un critère mixte qui reflète à la fois l'absence de récurrence de crise (critère d'efficacité) et l'absence d'effet indésirable significatif (critère de tolérance).

Le taux de rétention sera défini comme le nombre de patients sans récurrence de crise qui seront toujours sous traitement ESL (quelle que soit la dose prescrite) à 6 mois. Les patients seront considérés comme sous traitement si leur observance atteint à au moins 80% de la dose d'ESL prescrite (voir le paragraphe 5.4 pour plus d'informations).

2.2 Objectifs secondaires et critères d'évaluation

Les objectifs secondaires sont :

1. D'évaluer la qualité de vie des personnes âgées souffrant de crises d'épilepsie partielles traitées par l'ESL, lors de la visite d'inclusion et lors des visites de suivi à 3 et à 6 mois, grâce aux questionnaires standards et validés suivants :

- Echelle de dépistage de la dépression dans l'épilepsie (NDDI-E) pour tous les patients
- Qualité de vie dans l'épilepsie 10 (QOLIE-10) ou Qualité de vie dans la maladie d'Alzheimer (QoL-AD) chez les patients présentant un trouble neurocognitif ($10 \leq \text{MMS} \leq 26$).

Dans le cadre de l'étude, le traitement par l'ESL durera 6 mois. Néanmoins si le traitement doit être arrêté avant la visite de suivi à 6 mois, les questionnaires de qualité de vie (NDDI-E et QOLIE-10 ou QoL-AD) seront effectués lors d'une visite de sortie d'étude prématurée.

2. D'évaluer la tolérance et la sécurité d'utilisation du traitement par l'ESL chez des patients âgés souffrant de crises d'épilepsie partielles par :

- La proportion de patients ayant reporté un événement indésirable (EI) après le début du traitement par l'ESL.
- Un examen clinique évaluant les signes physiques, neurologiques et vitaux (pouls et pression artérielle localisés, température corporelle) effectué 3 et 6 mois après le début de l'ESL et après un changement de dose.
- Les résultats d'analyses sanguines pour une hyponatrémie (taux de sodium), une insuffisance hépatique (ALAT, ASAT, PAL, GGT) et/ou rénale (CR and CL_{CR}), et une dyslipidémie (HDL-C, LDL-C, et triglycérides) à 1, 3 et 6 mois après le début du traitement par l'ESL.

Selon la pratique clinique habituelle, une analyse sanguine supplémentaire sera prescrite 15 jours après une modification de la dose d'ESL.

3. L'efficacité de l'ESL sera évaluée par :

- le nombre et le type de crise à 1, 3 et 6 mois après le début de l'ESL
- le nombre de patients exempts de récurrence de crise à 1 et 3 mois, et le nombre de patients exempts de récurrence de crise toujours traités par l'ESL 6 mois après le début du traitement.

4. L'observance, qui est un paramètre crucial dans la détermination du taux de rétention, sera évaluée en comptant les cachets et les blisters à 3 et 6 mois après le début du traitement par l'ESL.

3. DESIGN DE L'ETUDE

3.1 Méthodologie

L'étude ZEBRE est une étude prospective, multicentrique, de phase IV, descriptive et non interventionnelle (catégorie 3 de la loi Jardé).

3.2 Durée de l'étude

Les périodes d'inclusion et de suivi sont estimées à 6 mois.

Chaque patient inclus participera à l'étude au maximum pendant 6 mois et demi (ex : 1-2 semaines de période de screening et ensuite 6 mois de suivi).

La fin de l'étude correspondra à la dernière visite du dernier patient inclus.

3.3 Arrêt prématuré de l'étude

3.3.1 Volonté du patient

Le patient est libre de sortir de l'étude à tout moment sans avoir à se justifier et sans que sa prise en charge ne soit modifiée. L'investigateur est également libre de mettre fin à la participation du patient à l'étude à tout moment si l'état clinique du sujet le justifie.

Si un patient sort l'étude alors qu'un effet indésirable est en cours ou qu'un résultat de laboratoire se situe considérablement en dehors des normes, l'investigateur tentera de fournir un suivi jusqu'à ce que l'état du patient se stabilise ou ne soit plus cliniquement significatif.

3.3.2 Volonté du promoteur

Le promoteur, CH Saint Joseph - Saint Luc, peut mettre fin prématurément à cette étude pour un motif raisonnable, sous réserve de l'envoi d'un courrier écrit à l'avance. Un préavis n'est pas requis si l'étude est arrêtée pour des raisons de sécurité. Si le promoteur met fin à l'étude pour des raisons de sécurité, il en informera immédiatement l'investigateur et lui fournira des instructions écrites pour la fin de l'étude.

Un des événements suivant entraînera la fin du traitement d'un patient par l'ESL :

- Le patient développe un EI, un événement indésirable grave (EIG), une maladie intercurrente ou une toxicité, et la poursuite de l'administration de l'ESL n'est pas jugée dans le meilleur intérêt du patient par l'investigateur et/ou le promoteur.

Par exemple:

- Récidive de crise chez un patient traité par 1600 mg d'ESL
- Anomalie du bilan sanguin telle que :
 - CLCR <30 ml/min
 - sodium <120 mmo/L
 - ASAT et ALAT > 2 fois LSN, GGT > 5 fois LSN
- Décision de l'investigateur et du patient d'arrêter l'ESL et d'initier un traitement avec un autre MAE
- Non observance du traitement

4. POPULATION ETUDIEE

Un total de 50 patients souffrant de crises d'épilepsie partielles avec ou sans généralisation secondaire devra être inclus pour l'analyse statistique.

4.1 Critères d'inclusion

Un patient est éligible si toutes les conditions suivantes sont remplies :

1. Homme ou femme âgé(e) de 65 ans ou plus
2. Patient/représentant légal capable de comprendre l'étude et de donner sa non-opposition
3. Diagnostic de l'épilepsie comprenant des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire
4. Au moins une crise d'épilepsie dans les trois derniers mois
5. Patient épileptique pour lequel une indication d'ESL est retenue en monothérapie ou en association

4.2 Critères de non inclusion

Un patient ne pourra pas être inclus dans l'étude si une des conditions suivantes est remplie :

1. Antécédent de traitement par l'ESL
2. Antécédent de mal épileptique (status epilepticus), de crises en salves, ou de pseudo-crisis
3. Antécédent d'insuffisance hépatique sévère (ASAT et ALAT > 2 fois LSN, GGT > 5 fois LSN)
4. Antécédent d'insuffisance rénale sévère ($CL_{CR} < 30$ ml/min)
5. Antécédent d'hypersensibilité aux dérivés des carboxamides (ex. carbamazépine, oxcarbazépine)
6. Antécédent d'hyponatrémie sévère (sodium < 120 mmol/L)
7. Bloc atrio-ventriculaire du deuxième ou troisième degré
8. Patient recevant plus d'un médicament antiépileptique en plus de l'ESL

5. MEDICAMENT DE L'ETUDE

5.1 L'acétate d'eslicarbazépine (ESL, Zebinix®)

L'objectif de l'étude ZEBRE est de recueillir des données sur la dose efficace d'ESL à prescrire aux patients âgés souffrant de crises d'épilepsie partielles. La durée du traitement par l'ESL durera 6 mois. Si le traitement par l'ESL doit être interrompu avant la visite de suivi à six mois les questionnaires de qualité de vie (NDDI-E et QOLIE-10 ou QoL-AD) seront complétés lors de la visite de sortie prématurée de l'étude.

L'ESL est un MAE administré en routine chez les patients souffrant de crises d'épilepsie partielles en France et en Europe depuis 2009. Il est commercialisé sous le nom de Zebinix®. La boîte de Zebinix® vendue en pharmacie contient 30 comprimés sécables de 800 mg d'ESL. En conséquence, l'ESL ne sera pas fourni par les centres participant à cet essai clinique mais délivré en pharmacie de ville sur ordonnance.

5.2 Justification de la dose d'ESL

L'ESL sera prescrit conformément au résumé des caractéristiques du produit (RCP, appendice 2). Les patients recevront une dose quotidienne de 400 mg (demi-comprimé) par voie orale au coucher pendant une semaine. Au début de la semaine 2, l'ESL sera titré jusqu'à 800 mg (un comprimé) par jour, à condition qu'il soit bien toléré par le patient. Conformément à la pratique courante, une prise de sang et l'analyse sanguine qui en découle seront effectuées 15 jours après un changement de dose d'ESL.

5.3 Augmentation ou réduction de la dose d'ESL

Conformément au RCP et à la pratique courante, deux schémas thérapeutiques seront envisagés (voir le tableau 2 pour un résumé) :

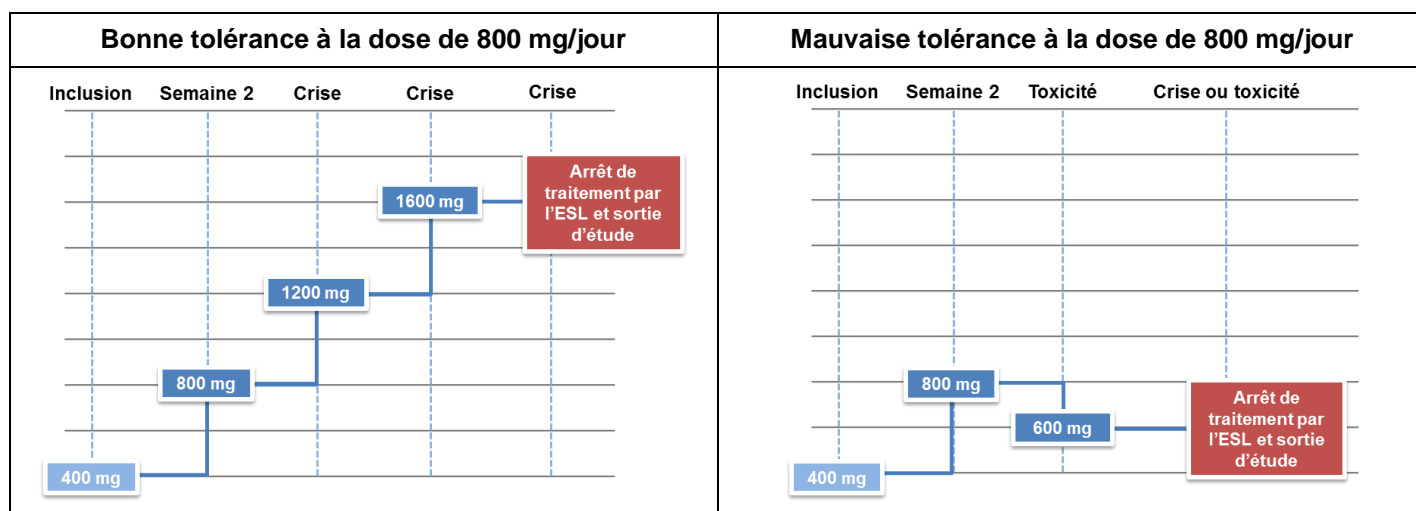
1. En cas de récurrence de crise chez des patients traités avec 800 mg d'ESL/jour, la dose d'ESL sera augmentée jusqu'à 1200 mg/jour (un comprimé + un demi-comprimé). En raison de données très limitées, la dose de 1600 mg d'ESL n'est pas recommandée chez les personnes âgées dans le RCP. Néanmoins, si l'investigateur est habitué à prescrire 1600 mg/jour d'ESL (2 comprimés) en cas de récurrence de crise chez des patients âgés traités avec 1200 mg d'ESL/jour dans la pratique courante, l'investigateur sera en mesure de le faire également dans le cadre de cette étude observationnelle.

Une récurrence de crise chez des patients traités avec 1600 mg d'ESL/jour conduira à la sortie du patient de l'étude car le patient se verra prescrire un autre MAE. Une visite de sortie d'étude prématurée sera alors effectuée.

2. En cas de tolérance médiocre (hors EIG) à la dose de 800 mg/jour, un EI sera enregistré et la dose d'ESL sera réduite à 600 mg. La dose quotidienne moyenne de 600 mg d'ESL sera obtenue en prenant alternativement 400 mg et 800 mg d'ESL un jour sur deux. Une récurrence de crise ou l'apparition d'une toxicité chez un patient traité avec 600 mg d'ESL conduira à la sortie du patient de l'étude car le patient se verra prescrire un autre MAE. Une visite de sortie d'étude prématurée sera alors effectuée.

Chaque modification de la dose d'ESL devra être rapportée dans l'eCRF.

Tableau 2. Résumé des schémas thérapeutiques



5.4 Observance du traitement

L'investigateur recommandera au patient de prendre l'ESL à la dose qui lui a été prescrite (observance à 100%). L'investigateur ou son représentant devra s'assurer que les patients atteignent cet objectif tout au long de l'étude. L'observance sera vérifiée par le compte des blisters et des cachets d'ESL non utilisés lors des visites de suivi M3 et M6. L'observance sera alors consignée dans l'eCRF.

Si l'observance est inférieure à 80% ou supérieure à 120%, l'investigateur ou son représentant doit conseiller le patient et s'assurer que des mesures sont prises pour améliorer l'observance. En cas d'observance inférieure à 80%, l'investigateur ou son représentant devra essayer de déterminer la ou les raison(s) de cette non-observance (par exemple une non-observance due à un EI) et agir en conséquence.

Pour pouvoir évaluer l'observance d'un patient qui n'aurait pas apporté ses blisters lors des visites de suivi M3 et/ou M6 :

- Il sera demandé aux pharmaciens de ville de remplir et faxer l'ordonnance (voir appendice 3) indiquant la date de la délivrance, la quantité et le numéro de lot du Zebinix® au bureau de l'ARC de CH St Joseph - St Luc (fax : 04 78 61 89 92).
- Conformément à la pratique clinique habituelle, la concentration sanguine des métabolites de l'ESL pourra également être quantifiée en cas de doute sur l'observance.

5.5 Traitements concomitants

Dans le cadre de cette étude observationnelle, aucun médicament ou traitement concomitant n'est interdit.

6. SCREENING ET PROCEDURES DE L'ETUDE

6.1 Résumé des procédures

Tableau 3. Calendrier de l'étude

	Screening	Inclusion (M0)	M0 + 1 mois (M1)	M0 + 3 mois (M3)	M0 + 6 mois (M6)
Information/Non opposition		X			
Données démographiques		X			
Antécédents médicaux : • Traitements actuels • Résultats cliniques et paracliniques ayant conduit au diagnostic d'e l'épilepsie		X			
Examen physique et neurologique		X		X	X
Evaluation de la qualité de vie : • Echelle de dépistage de la dépression dans l'épilepsie (NDDI-E) • Qualité de vie dans l'épilepsie 10 (QOLIE-10) ou Qualité de vie dans la maladie d'Alzheimer (QoL-AD)		X		X	X
Analyses sanguines^(*)	X		X	X	X
Electrocardiogramme	X				
Appel téléphonique			X	X	X
Nombre de crises			X	X	X
Effets indésirables			X	X	X
Compte des cachets et des blisters				X	X

^(*) Taux de sodium; fonction hépatique: Alanine Aminotransférase (ALAT), Aspartate aminotransférases (ASAT), Phosphatases alcalines (PAL), and Gamma-glutamyl transpeptidase (GGT); exploration des anomalies lipidiques: high-density lipoproteins cholestérol (HDL-C), low-density lipoproteins cholestérol (LDL-C), triglycérides; fonction rénale: créatinine (CR) et clairance de la créatinine (CL_{CR})

6.2 Screening

Conformément au RCP et aux pratiques clinique habituelles, les examens suivants seront effectués avant le début du traitement par l'ESL :

- Une analyse sanguine pour vérifier :
 - le taux de sodium
 - la fonction hépatique (ALAT, ASAT, PAL, GGT) et rénale (CR et CL_{CR})
 - la présence d'une anomalie lipidique (HDL-C, LDL-C, triglycérides)
- Un ECG (maladie cardiovasculaire, mesure de l'intervalle PR)

Une ordonnance pour un prélèvement sanguin (3,5 ml dans un tube à héparine de lithium) et des tests biologiques sera donnée au patient lors de la visite de screening. Les résultats des tests biologiques seront envoyés par fax au bureau de l'ARC du site (fax : 04 78 61 89 92).

L'ECG sera réalisé de préférence lors de la visite de screening. Cependant, il pourra également être effectué lors de la visite d'inclusion.

6.3 Visite d'inclusion (M0)

La visite d'inclusion aura lieu lorsque les résultats des analyses de sang seront disponibles, soit environ 7 jours après

la visite de screening. Une fois que la notice d'information aura été remise au patient et que sa non opposition aura été obtenue, l'évaluation nécessaire pour confirmer l'éligibilité du participant sera effectuée.

La durée de la visite d'inclusion est estimée à environ 2 heures. À la fin de la visite, l'investigateur remettra, si nécessaire, aux patients éligibles deux ordonnances : une pour le traitement par ESL (voir paragraphe 5.2 pour la posologie) et l'autre pour l'analyse sanguine à effectuer un mois après le début du traitement.

Les évaluations et procédures suivantes, qui font toutes parties de la pratique clinique habituelle, seront effectuées lors de la visite d'inclusion et consignées dans l'eCRF.

6.3.1 Vérification des critères d'inclusion et de non inclusion

Voir les paragraphes 4.1 et 4.2 pour le détail des critères d'inclusion et de non inclusion.

6.3.2 Données démographiques initiales

- Date de naissance
- Genre
- Taille

6.3.3 Antécédents médicaux

- Traitements antérieurs et en cours au moment de l'inclusion
- Résultats cliniques ou paracliniques menant au diagnostic de l'épilepsie comprenant la fréquence et le type de crises pendant les 6 mois précédant l'inclusion.

6.3.4 Examen clinique

- Poids
- Signes vitaux : pouls et pression artérielle en position assise, température

6.3.5 Examen neurologique

- Niveau de vigilance
- Recherche de troubles phasiques ou arthriques
- Examen des nerfs crâniens
- Examen des fonctions sensitivomotrices
- Recherche de tremblements
- Recherche d'un syndrome cérébelleux statique et cinétique
- Examen des réflexes ostéotendineux et plantaires

6.3.6 Qualité de vie

La qualité de vie des patients sera évaluée à l'aide des questionnaires standardisés et validés suivants (voir appendice 4) :

- NDDI-E pour tous les patients
- QOLIE-10 pour les patients ne présentant pas de trouble neurocognitif ou QoL-AD chez les patients présentant un trouble neurocognitif ($10 \leq \text{MMS} \leq 26$).

6.4 Suivi des patients

L'étude ZEBRE étant une étude observationnelle, aucune visite obligatoire ne sera programmée. Cependant, la pratique clinique habituelle consiste en un suivi du patient à 1, 3 et 6 mois après le début du traitement par l'ESL. De ce fait, les données de suivi seront collectées et enregistrées dans l'eCRF environ 1, 3 et 6 mois après la visite d'inclusion (M0).

Les patients de l'étude seront invités à appeler leur médecin après chaque récurrence de crise afin de prendre rendez-vous et d'adapter la dose d'ESL. La dose de 400 mg d'ESL n'est pas considérée comme efficace pour prévenir la récurrence des crises. L'inefficacité d'une dose d'ESL sera uniquement établie si une récurrence de crise apparaît après au moins deux semaines de traitement par l'ESL à une dose efficace.

6.4.1 Suivi à M1

L'investigateur appellera le patient un mois après le début du traitement par l'ESL afin :

- d'évaluer la tolérance du traitement par l'ESL
- d'évaluer le nombre de crises reporté par le patient dans le calendrier des crises fourni lors de la visite d'inclusion (voir appendice 5)

- de rappeler au patient d'effectuer son analyse sanguine dans un laboratoire d'analyses médicales, si nécessaire

La récurrence des crises sera considérée comme un événement indésirable et nécessitera une visite supplémentaire

6.4.2 Suivi à M3 et M6 (visite de fin d'étude), et en cas de sortie prématurée de l'étude

Les suivis à 3 et 6 mois, ainsi que la visite en cas de sortie prématurée de l'étude impliquent :

- un examen physique et neurologique (voir paragraphes 6.3.4 et 6.3.5)
- une évaluation de la qualité de la vie (voir paragraphe 6.3.6)
- une analyse sanguine (voir paragraphe 6.2) réalisée sur site
- le recueil du nombre de crises
- le recueil des événements indésirables
- le recueil d'informations sur les traitements concomitants
- l'évaluation de l'observance (voir paragraphe 5.4)

La durée des visites M3 et M6 est estimée à 1h et 1h30, respectivement. La visite M6 sera considérée comme la visite de fin d'étude.

6.4.3 Visites supplémentaires

Des visites supplémentaires peuvent être effectuées à tout moment au cours de l'étude :

- en cas de récurrence de crise
- à la demande du patient
- si jugé nécessaire par l'investigateur
- pour évaluer ou suivre un EI ou un EIG

Les visites supplémentaires devront être reportées dans l'eCRF.

7. EFFETS INDESIRABLES ET EFFETS INDESIRABLES GRAVES

L'investigateur est responsable de l'identification et de la documentation des événements indésirables (EI) et des événements indésirables graves (EIG). Lors de chaque visite d'étude, l'investigateur doit évaluer si un EI ou un EIG s'est produit. Tous les EI et les EIG doivent être reportés dans l'eCRF en précisant la nature, la date d'apparition, la durée, la date de fin, la gravité, les conséquences thérapeutiques et l'existence ou non d'une relation avec le traitement par l'ESL (de l'avis de l'investigateur).

7.1 Evénements indésirables (EI)

7.1.1 Définition

Un EI est défini comme toute nouvelle occurrence médicale indésirable qui aggrave ou non une affection préexistante chez un patient qui reçoit un produit expérimental sans qu'il existe forcément de relation de cause à effet entre l'EI et la prise du produit expérimental.

L'étude ZEBRE est une étude observationnelle et l'ESL, dont la dose administrée est choisie selon les recommandations du RCP et la pratique habituelle de l'investigateur. L'ESL est un MAE disponible dans les pharmacies de ville. Par conséquent, un EI sera défini comme tout signe défavorable, involontaire ou aggravant (y compris une anomalie dans les résultats d'une analyse de sang, un symptôme ou une maladie) temporellement associé à l'utilisation de l'ESL, qu'il soit ou non lié à l'utilisation de l'ESL.

Une anomalie dans les résultats d'une analyse de sang sans signification clinique (selon le jugement de l'investigateur) ne sera pas considérée comme un EI. Toutefois, toute anomalie dans les résultats d'une analyse de sang nécessitant un traitement ou un ajustement d'un traitement antérieur sera considérée comme un EI.

7.1.2 Classification

À partir du moment où le patient débute son traitement par l'ESL et jusqu'à la visite de fin d'étude (définie dans le paragraphe 6.4.2), tous les EI doivent être enregistrés dans le dossier médical du patient et un formulaire de notification des EIG doit être complété.

L'évaluation médicale de l'intensité des EI ou des maladies intercurrentes sera déterminée à l'aide des définitions suivantes :

- EI léger : événement bien toléré par le patient
- EI modéré: événement suffisamment gênant pour retentir sur les activités de la vie quotidienne
- EI sévère : événement qui provoque une incapacité à travailler ou une interruption d'une activité de la vie quotidienne
- EI menaçant le pronostic vital ou EI invalidant

- Décès lié à l'EI

La relation de cause à effet avec l'ESL sera déterminée par l'investigateur. Le lien de causalité peut être l'un des suivants :

- Lien établi : il existe des arguments forts pour établir une relation de causalité entre l'administration de l'ESL et l'EI
- Lien non établi : il n'y a pas d'argument pour établir une relation de cause à effet entre l'administration de l'ESL et l'EI
- Lien possible : il existe des preuves suggérant une relation de causalité entre l'administration de l'ESL et l'EI

7.1.3 Notification

Les EI seront immédiatement notifiés au promoteur, CH Saint Joseph - Saint Luc, sur un « formulaire EI » mentionnant la date de survenue, le critère de gravité, le lien avec l'ESL et l'issue de l'EI. Le laboratoire EISAI sera régulièrement informé des EI liés au traitement (le délai sera déterminé par l'investigateur coordonnateur et EISAI).

7.2 Evénements indésirables graves (EIG) et Serious Adverse Reaction (SAR)

7.2.1 Définition

Un EIG est un EI qui :

- Entraîne une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation
- Entraîne une incapacité ou une invalidité persistante ou significative
- Met en jeu du pronostic vital du patient
- Entraîne une anomalie ou une malformation congénitale
- Entraîne le décès du patient.
- Est jugé significativement grave par l'investigateur pour être considéré comme un EIG

Une SAR est un EIG ayant un lien de causalité avec le médicament de l'étude.

7.2.2 Notification

Chaque EIG, qu'il soit lié ou non au médicament de l'étude, doit être déclaré par l'investigateur sur un « formulaire EIG » mentionnant au moins la date de l'occurrence, le nom de l'investigateur, le code d'identification du patient, le nom du médicament de l'étude, l'EIG et l'issue de l'EIG. Les informations de suivi doivent être complétées si nécessaire. Lorsqu'un événement grave persiste à la fin de l'étude, l'investigateur doit suivre le patient jusqu'à ce que l'événement soit considéré comme résolu.

7.3 Effets indésirables graves inattendus (SUSAR, Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction)

Non applicable.

8. ANALYSE STATISTIQUE

Afin de déterminer si l'efficacité et la tolérance de l'ESL est comparable entre la population âgée de cette étude et la population générale, le taux de rétention de l'ESL à 6 mois de traitement sera calculé puis comparé à celui de la population générale européenne décrit dans l'étude Euro-Esli (Villanueva et al). L'étude Euro-Esli regroupe les données de 14 études cliniques européennes et montre que le taux de rétention de l'ESL à 6 mois est de 86,6% en population générale.

8.1 Nombre de sujets nécessaires

Nous émettons l'hypothèse que le taux de rétention à 6 mois sera de 86,6% (étude Euro-Esli). Pour obtenir un intervalle de confiance de 95% avec un delta de $\pm 10\%$, un total de 45 patients est nécessaire. En prenant en compte les potentiels perdus de vue, il est nécessaire d'inclure 50 patients pour effectuer l'analyse statistique.

8.2 Population analysée

La population analysée sera composée de tous les patients ayant atteint la dernière visite de suivi ou ayant le critère de jugement principal disponible (c'est-à-dire les patients ayant arrêté l'ESL et sortis de l'étude pour cette raison). La population utilisée pour l'analyse de la sécurité d'emploi de l'ESL sera composée de tous les patients ayant reçu au moins une dose efficace d'ESL.

8.3 Plan d'analyse statistique

La section suivante comprend les principaux éléments du plan d'analyse statistique. Ce plan pourra être révisé pour tenir compte d'éventuelles modifications du protocole et afin de s'adapter à la survenue d'événements inattendus au cours de l'étude qui pourraient avoir une incidence sur l'analyse des données. Ces éventuelles révisions seront effectuées avant le gel de la base de données.

Au terme de l'étude, l'analyse des données sera réalisée au sein du Groupe Hospitalier Mutualiste de Grenoble.

8.3.1 Populations

Toutes les populations de l'étude seront représentées par leur nombre.

8.3.2 Déviation au protocole

Toute déviation au protocole pouvant avoir un impact sur les résultats de l'étude sera répertoriée.

8.3.3 Caractéristiques initiales

Toutes les caractéristiques initiales des patients seront résumées au moyen de statistiques descriptives (nombre, moyenne, écart type, médiane, minimum et maximum pour les variables quantitatives et nombres et pourcentages pour les variables qualitatives).

8.3.4 Analyse du critère de jugement principal

Le taux de rétention de patients âgés recevant toujours de l'ESL à 6 mois sera calculé avec le pourcentage correspondant et l'intervalle de confiance de 95%.

8.3.5 Analyse des critères de jugements secondaires

Qualité de vie :

L'évolution de la qualité de vie des patients entre l'inclusion M0 et le suivi M3, ainsi qu'entre l'inclusion M0 et le suivi M6 sera calculée pour chacune des échelles (globalement et par dimension si disponible) avec des statistiques descriptives. Un graphique en toile d'araignée (radar chart) sera utilisé.

Tolérance :

- Le nombre de patients présentant au moins un EI sera présenté avec le pourcentage correspondant et l'intervalle de confiance de 95%. Les conséquences de ces EI sur le traitement seront présentées (pas d'impact, arrêt du traitement, adaptation de la posologie, traitement concomitant ajouté...). Les nombres moyen et médian d'EI ainsi qu'une liste avec le verbatim des EI seront également présentés.
- Les examens physiques et les signes vitaux seront présentés graphiquement en fonction du temps (inclusion, 3 mois et 6 mois). Cette partie sera seulement descriptive puisque toutes les valeurs pathologiques seront rapportées comme EI.
- Les valeurs des analyses sanguines seront présentées graphiquement en fonction du temps (inclusion, 1 mois, 3 mois et 6 mois). Des graphiques spécifiques seront fournis pour tous les patients présentant au moins une modification de dose et indiqueront toutes les valeurs biologiques disponibles, ainsi qu'une identification de la date du changement. Cette partie sera seulement descriptive puisque toutes les valeurs pathologiques seront rapportées comme EI.

Patients libres de crise :

Le nombre de patients libres de crise à 1, 3 et 6 mois sera calculé avec le pourcentage correspondant et l'intervalle de confiance à 95%.

Observance :

Le nombre total de comprimés pris sera calculé et comparé avec le nombre de comprimés prescrits pour obtenir un taux d'observance.

9. Données et documents sources

9.1 Propriété des données

Toutes les données de l'étude sont la propriété du promoteur CH Saint Joseph - Saint Luc.

9.2 Accessibilité des données

Le promoteur est chargé d'obtenir l'accord de toutes les parties impliquées dans l'étude afin de garantir un accès direct à toutes les données et documents sources lors d'un contrôle de qualité des données et/ou d'un audit organisé par le sponsor.

Les investigateurs mettront à la disposition des personnes chargées du suivi, du contrôle de la qualité ou de l'audit tous les documents et les données de l'étude nécessaires à un tel contrôle, conformément aux exigences législatives et réglementaires (articles L.1121-3 et R.5121- 13 du Code de la Santé Publique).

9.3 Documents source

Les données source sont tous les documents ou éléments originaux qui démontrent l'existence ou l'exactitude de données enregistrées dans l'eCRF. Les documents sources comprennent un dossier médical, des résultats d'analyse de laboratoire, des questionnaires remplis, etc.

9.4 Confidentialité des données

Les données des patients seront strictement confidentielles. L'anonymat des patients et de leurs données seront assurés par l'attribution à chaque patient d'un code numérique composé du numéro du centre et du numéro d'inclusion. Les patients recevront un numéro d'identification unique qui sera constant pendant toute la durée de l'étude.

10. CONTROLE QUALITE DE L'ETUDE CLINIQUE

10.1 Monitoring de l'étude

Le promoteur sera responsable du monitoring de l'étude clinique qui s'assurera que les droits de l'homme, la sécurité et le bien-être du patient sont protégés, que l'étude est correctement menée conformément au protocole et aux BPC et que les données rapportées par l'investigateur sont exactes, complètes et vérifiables à l'aide des documents sources. Le promoteur est responsable de l'affectation d'un/d'ARC moniteur(s) pour un suivi approprié de l'étude.

10.2 Audit et Inspection

Un audit / une inspection peut être effectué par du personnel qualifié du promoteur, par des auditeurs sous-traitants ou par des représentants d'autorités de santé nationales ou étrangères, afin de s'assurer que l'étude est menée conformément au protocole et aux exigences réglementaires, et pour garantir la validité des données.

La participation à cette étude implique l'acceptation de coopérer à tout audit / inspection potentiel.

L'audit / inspection peut consister en une vérification des documents et des données de l'étude.

L'équipe de l'investigateur doit être disponible pour une inspection ou un audit pendant et / ou au moins quinze ans après la fin de l'étude clinique.

Lorsque le promoteur CH Saint Joseph – Saint Luc ou l'investigateur est informé qu'une inspection doit être effectuée, l'autre partie doit en être informée immédiatement.

11. CONSIDERATIONS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES

11.1 Conditions générales

L'étude ZEBRE sera menée conformément à la version en vigueur de la déclaration d'Helsinki figurant dans la directive européenne, aux lignes directrices tripartites harmonisées de l'ICH pour les bonnes pratiques cliniques (ICH-E6), à la directive européenne 2001/20/CE sur la conduite des essais cliniques et aux exigences légales nationales. L'étude sera enregistrée sur le site ClinicalTrials.gov.

11.2 Autorisations de l'étude

Le protocole de l'étude avec tous ses appendices sera soumis à un comité d'éthique indépendant (CEI) dûment constitué pour l'approbation de l'étude. L'étude ne commencera pas tant que le protocole n'aura pas reçu l'approbation écrite du CEI. Les modifications ultérieures du protocole d'étude devront être approuvées conformément à la réglementation locale.

En accord avec la loi Jardé, un résumé de l'étude et une copie de l'autorisation écrite du CEI seront envoyés à l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé).

11.3 Modifications du protocole

Les modifications substantielles seront incluses dans une version modifiée du protocole. Le promoteur CH St Joseph - St Luc doit approuver la version modifiée du protocole avant que cette dernière ne soit envoyée pour obtenir un avis favorable du CEI.

Les modifications seront mises en œuvre qu'après l'approbation du CEI et le recueil de la non opposition des patients participant sera de nouveau recueillie si nécessaire

11.4 Information du patient

L'investigateur expliquera l'étude au patient et lui donnera une notice d'information (voir appendice 6). Cette notice d'information détaillera le but de l'étude et son design, les procédures impliquées et d'autres détails pertinents. L'investigateur devra recueillir la non opposition du patient avant de pouvoir l'inclure dans l'étude. Les patients seront informés que la participation est volontaire et que le refus de participer ou l'interruption de la participation à tout moment n'entraînera aucune pénalité ni aucune modification de la prise en charge à laquelle il a normalement droit.

12. TRAITEMENT DES DONNEES ET CONSERVATION DES DOCUMENTS SOURCES

12.1 Recueil des données et eCRF (electronic Case Report Form)

Toutes les données requises par le protocole et recueillies par l'investigateur doivent être présentes dans l'eCRF (voir appendice 7). Une explication doit être fournie pour toute donnée manquante. Un ARC site sera responsable de la saisie des données dans l'eCRF pendant la durée de l'étude.

L'investigateur doit s'assurer :

- que toutes les données saisies dans l'eCRF sont véridiques et vérifiables avec les documents sources
- que les réponses aux queries sont précises, complètes et vérifiables

La saisie des données dans l'eCRF se fera par l'intermédiaire d'une interface WEB certifiée ASIPsanté (pour plus d'informations, voir le site esante.gouv.fr) qui ne nécessite qu'une connexion Internet et un navigateur. Un guide d'utilisation de l'eCRF sera fourni aux investigateurs. Des tests de contrôle de la cohérence des données ainsi qu'une fonction d'audit qui permettra de suivre tout changement dans les données de l'étude seront intégrés à l'eCRF. La fonction d'audit permettra d'identifier toute personne effectuant un changement dans l'eCRF et de fournir la date de la modification.

Si nécessaire, une version papier de l'eCRF pourra être obtenue, datée et signée par l'investigateur à la fin de l'étude et archivée.

L'analyse des données sera réalisée par les statisticiens du Groupe Hospitalier Mutualiste de Grenoble.

12.2 CNIL

Les patients seront identifiés par un code numérique composé du numéro du centre et du numéro d'inclusion au sein du centre. En conséquence, cette étude s'inscrit dans le cadre de la méthodologie de référence MR-003 établie par la CNIL. Une déclaration de conformité à la MR-003 de la CNIL a été enregistrée pour cette recherche et porte le n°2207121 version 0 depuis le 18/09/2018 (voir appendice 8).

12.3 Archivage

Les documents suivants seront conservés dans les départements respectifs jusqu'à la fin de l'étude :

- Protocole d'étude, appendices et amendements, le cas échéant
- Formulaire de non opposition signé par l'investigateur (voir appendice 9)
- Documents source
- Rapports de monitoring
- Analyse statistique
- Rapport final de l'étude

Une fois le rapport final rédigé, les documents de l'étude seront archivés par le promoteur pendant au moins 25 ans dans un local fermé à clé.

Les documents archivés ne pourront pas être déplacés ou détruits sans l'accord du promoteur.

13. RAPPORT FINAL DE L'ETUDE

Le rapport de l'étude, comprenant un rappel des objectifs et de la méthodologie, une présentation des résultats et leur Protocole ZEBRE - Version n°2 – 25 Février 2019

discussion, sera rédigé par l'investigateur coordonnateur et envoyé au promoteur CH St Joseph – St Luc et au CEI.

14. PUBLICATION ET COMMUNICATIONS

Les présentations scientifiques et les rapports correspondant à l'étude seront rédigés sous la responsabilité de l'investigateur coordonnateur de l'étude.

L'ordre des auteurs dans la publication principale sera défini comme suit:

- l'investigateur coordonnateur (premier ou dernier auteur)
- Les co-investigateurs au prorata du nombre de patients inclus analysables
- Les personnes ayant participé à l'écriture du protocole, à la collecte ou à l'analyse de données (ARC site, biostatisticien)

Les résultats et les conclusions de l'étude seront présentés et publiés par l'investigateur coordonnateur.

Les règles de publication suivront les recommandations internationales du New England Journal of Medicine (N Engl J Med, 1997; 336: 309-315).

15. LISTE DES APPENDICES

- Appendice 1 : Curriculum Vitae et certificats BPC des investigateurs principaux de chaque centre
- Appendice 2 : Résumé des caractéristiques du produit
- Appendice 3 : Ordonnance
- Appendice 4 : Questionnaires de qualité de vie (QOLIE-10, QoL-AD, NDDI-E)
- Appendice 5 : Calendrier des crises
- Appendice 6 : Notice d'information destinée au patient
- Appendice 7 : Notice d'information destinée à un tiers
- Appendice 8 : CRF
- Appendice 9 : Attestation de conformité à la MR-003 de la CNIL
- Appendice 10 : Formulaire de non opposition destiné au patient
- Appendice 11 : Formulaire de non opposition destiné à un tiers

16. REFERENCES

- 1 : Dupont S, Verny M, Harston S, Cartz-Piver L, Schück S, Martin J, Puisieux F, Alecu C, Vespignani H, Marchal C, Derambure P. Seizures in the elderly: development and validation of a diagnostic algorithm. *Epilepsy Res.* 2010 May;89(2-3):339-48.
- 2 : Elger C, Koepp M, Trinka E, Villanueva V, Chaves J, Ben-Menachen E, Kowacs PA, Gil-Nagel A, Moreira J, Gama H, Rocha JF, Soares-da-Silva P. Pooled efficacy and safety of eslicarbazepine acetate as add-on treatment in patients with focal-onset seizures: Data from four double-blind placebo-controlled pivotal phase III clinical studies. *CNS Neurosci Ther.* 2017 Dec;23(12):961-972
- 3 : Gómez-Ibáñez A, Serratosa JM, Guillamón E, Garcés M, Giráldez BG, Toledo M, Salas-Puig J, López-González FJ, Rodríguez-Uranga J, Castillo A, Mauri JA, Camacho JL, López-Gomáriz E, Giner P, Torres N, Palau J, Molins A, Villanueva V. Efficacy and safety of eslicarbazepine-acetate in elderly patients with focal epilepsy: Case series. *Seizure.* 2017 May;48:53-56.
- 4 : Hauser WA, Annegers JF, Rocca WA. Descriptive epidemiology of epilepsy: contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc.* 1996 Jun;71(6):576-86.
- 5 : Karlsson C, McMurray R, Sousa R, Holtkamp M. Real-world data on eslicarbazepine acetate as add-on treatment to antiepileptic monotherapy in elderly patients (>60 years) with partial-onset seizures. Abstract presented at the 69th AES Annual meeting.
- 6 : Krauss G, Biton V, Harvey JH, Elger C, Trinka E, Soares da Silva P, Gama H, Cheng H, Grinnell T, Blum D. Influence of titration schedule and maintenance dose on the tolerability of adjunctive eslicarbazepine acetate: An integrated analysis of three randomized placebo-controlled trials. *Epilepsy Res.* 2018 Jan;139:1-8.
- 7 : Li X, Breteler MM, de Bruyne MC, Meinardi H, Hauser WA, Hofman A. Vascular determinants of epilepsy: the Rotterdam Study. *Epilepsia.* 1997 Nov;38(11):1216-20.
- 8 : Nielsen MK, Petrenaite V, Andersen NB. Clinical experience with eslicarbazepine acetate in adults with sub-analysis of elderly. *Seizure.* 2017 Dec; 53:94-99.
- 9 : Perucca E, Berlowitz D, Birnbaum A, Cloyd JC, Garrard J, Hanlon JT, Levy RH, Pugh MJ. Pharmacological and clinical aspects of antiepileptic drug use in the elderly. *Epilepsy Res.* 2006 Jan;68 Suppl 1:S49-63.
- 10 : Shorvon SD, Trinka E, Steinhoff BJ, Holtkamp M, Villanueva V, Peltola J, Ben-Menachem E. Eslicarbazepine acetate: its effectiveness as adjunctive therapy in clinical trials and open studies. *J Neurol.* 2017 Mar;264(3):421-431.
- 11 : Villanueva V, Bermejo P, Montoya J, Toledo M, Gómez-Ibáñez A, Garcés M, Vilella L, López-González FJ, Rodríguez-Osorio X, Campos D, Martínez P, Giner P, Zurita J, Rodríguez-Uranga J, Ojeda J, Mauri JA, Camacho JL,

Ruiz-Giménez J, Poza JJ, Massot-Tarrús A, Galiano ML, Bonet M. EARLY-ESLI study: Long-term experience with eslicarbazepine acetate after first monotherapy failure. *Acta Neurol Scand*. 2017 Sep;136(3):254-264.

12 : Villanueva V, Holtkamp M, Delanty N, Rodriguez-Uranga J, McMurray R, Santagueda P. Euro-Esli: a European audit of real-world use of eslicarbazepine acetate as a treatment for partial-onset seizures. *J Neurol*. 2017 Nov;264(11):2232-2248.

13 : Wallace H, Shorvon S, Tallis R. Age-specific incidence and prevalence rates of treated epilepsy in an unselected population of 2,052,922 and age-specific fertility rates of women with epilepsy. *Lancet*. 1998 Dec 19-26;352(9145):1970-3.