OFSEP

Observatoire Français de la Sclérose en Plaques

OFSEP, the French MS Registry

Dr Eric Van Ganse,

Nadine Debard, OFSEP Clinical project manager

Overview :

- **OFSEP project**
- OFSEP tools
- Scientific added value
- Planned improvements

ID CARD

NAME	**OFSEP**
	Observatoire Français de la Sclérose en Plaques
Nationality	French
Scientific domain	Multiple sclerosis (Neurology)
Date of birth	2011
Structure	Consortium of 3 entities: Lyon University Hospital, Lyon 1 University and EDMUS Foundation
Main funding	French State call for projects « cohorts », 10 years
Other fundings	ARSEP foundation, private projects

Operational objectives

1. **To maintain and expand the nationwide cohort of patients with MS in France**

2. **To enrich the existing clinical data with imaging and medico-economic data and with biological samples**

3. **To allow all researchers worldwide to access the collected data and biological samples**
   (research project submitted to OFSEP)

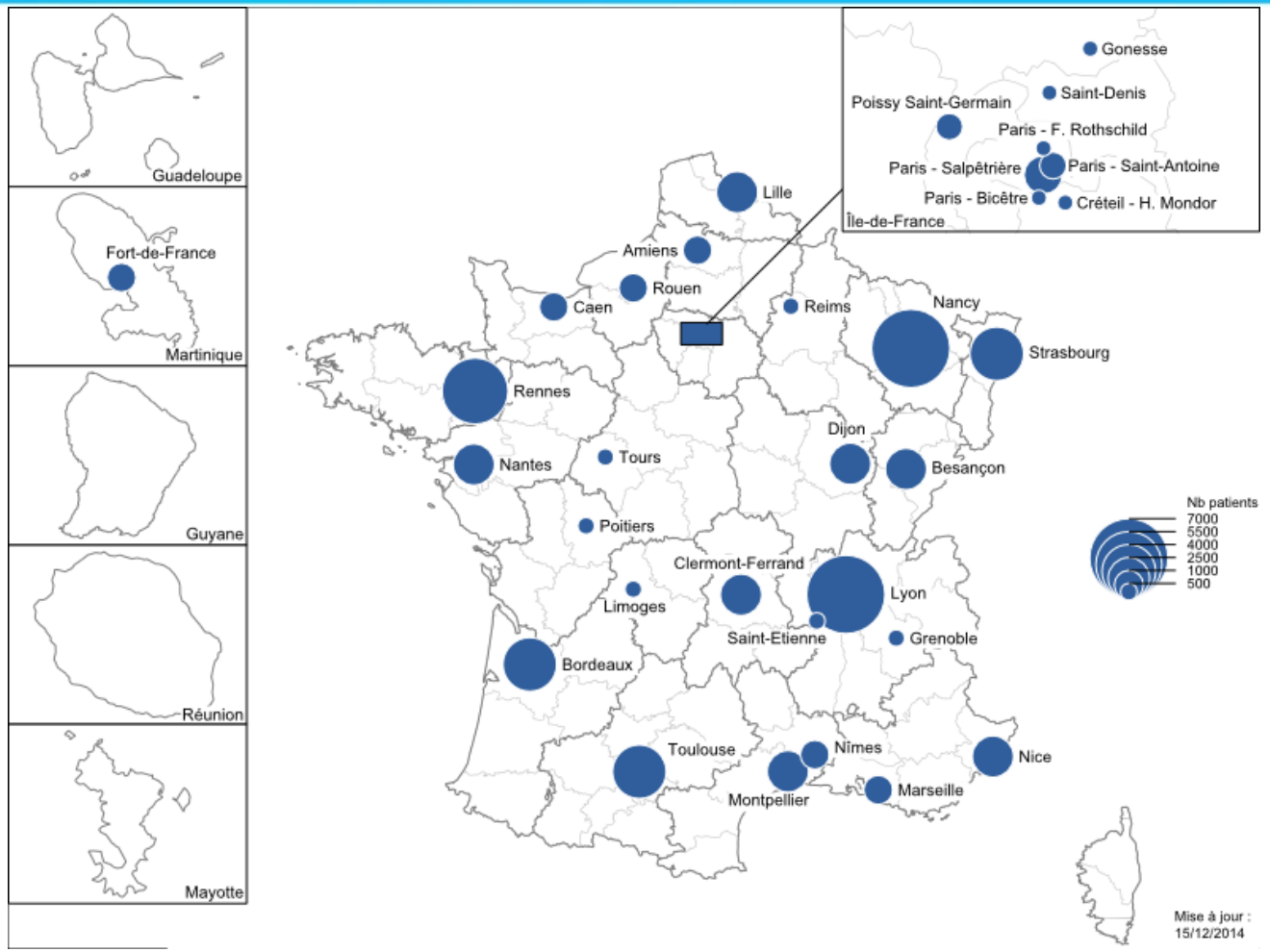
Scientific objectives

1. **To describe MS population included in the cohort**

2. **To conduct research on priority projects (nested cohorts) on specific populations:**
   Clinically Isolated Syndrome (CIS), Radiologically Isolated Syndrome (RIS), Primary Progressive MS course (PPMS) and Devic's disease.

3. **To set a minimal amount of data for the clinical, imaging, therapeutic, medico-economic data and biological samples**
   = to harmonize data collection

Participating centres



Amount of data available

Data provided twice a year by an automatic and anonymised extraction:

47,438 patients files

+ 4,845 files in 2014

+ 3 new centres in 2015

Estimated number of french MS patients : **80,000 to 120,000**

Overview :

- OFSEP project
- **OFSEP tools**
- Scientific added value
- Planned improvements

A database dedicated to MS: what for ?

Local

International

1. (Harmonised) computerised single medical file (dedicated for care)
2. Local or regional database (dedicated for care and research)
3. Multicentric study (research)
4. National cohort/registry (research and public health)
5. International studies (meta- and big data)

OFSEP minimal data

IMAGING
Standardized acquisitions

Le protocole IRM cérébrale

Recommandé
- 3D T1
- DWI Axiale avec carte ADC
- 2D DP/T2 Axiale
- ⇨ Injection de Gadolinium (0.1 mmol/kg)
- 3D FLAIR (ou 2D FLAIR Axiale si la 3D FLAIR n'est pas disponible sur la machine)
  [C4 – avec reconstruction]
- 3D T1 Gadolinium

Optionnel
- DTI ≥ 15 directions
  → pour remplacer le DWI
- 2D T2 EG
  → recommandé pour un premier diagnostic

Le protocole IRM cérébral est à acquérir dans le **plan bi-calleux**, que ce soit sur des machines 1,5T ou 3T.

Le protocole IRM médullaire

Recommandé
- T2 Sagittale
- T1 Sagittale avec injection de gadolinium
  → recommandé pour un premier diagnostic

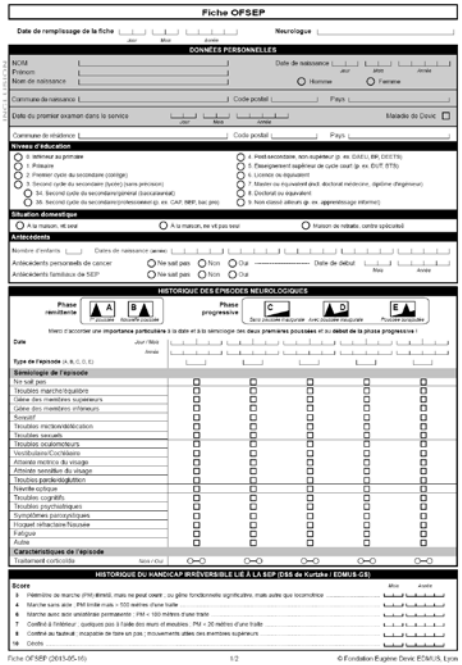
En cas de présence de lésion
- T2 EG Axiale
- T1 Axiale (avec injection de gadolinium)
- STIR Sagittale

Le protocole IRM médullaire concerne la **totalité de la moelle** et non pas seulement la moelle cervicale.

De plus l'IRM médullaire doit être effectuée à **moins d'un mois d'intervalle** par rapport à l'IRM cérébrale.

Centralised storage infrastructure
« Shanoir-Ofsep »
https://shanoir-ofsep.irisa.fr

CLINIC
Minimal datasheet


Fiche OFSEP

Date de remplissage de la fiche ... Neurologue ...

DONNÉES PERSONNELLES

NOM ... Date de naissance ...
Prénom ...
Nom de naissance ... Homme ... Femme
Commune de naissance ... Code postal ... Pays ...
Date du premier examen dans le service ... Malade de Devic
Commune de résidence ... Code postal ... Pays ...

Niveau d'éducation

Situation domestique

Antécédents

HISTORIQUE DES ÉPISODES NEUROLOGIQUES

Phase rémittente ... Phase progressive

Date

Type de l'épisode

Sémiologie de l'épisode

Troubles marche/équilibre
Gêne des membres supérieurs
Gêne des membres inférieurs
Sensitif
Troubles mictionnels/défécation
Troubles sexuels
Troubles oculomoteurs
Vestibulaire/Cochléaire
Atteinte motrice du visage
Atteinte sensitive du visage
Troubles parole/déglutition
Trivrille cystique
Troubles cognitifs
Troubles psychiatriques
Symptômes paroxystiques
Hoquet réfractaire/Nausée
Fatigue
Autre

Caractéristiques de l'épisode

Traitement corticoïde

HISTORIQUE DU HANDICAP IRRÉVERSIBLE LIÉ À LA SEP (DSS de Kurtzke / EDMUS-GS)

Score

Fiche OFSEP (2013-05-16) 1/2 © Fondation Eugène Devic EDMUS Lyon

BIOLOGY
Standardized samples for priority cohorts

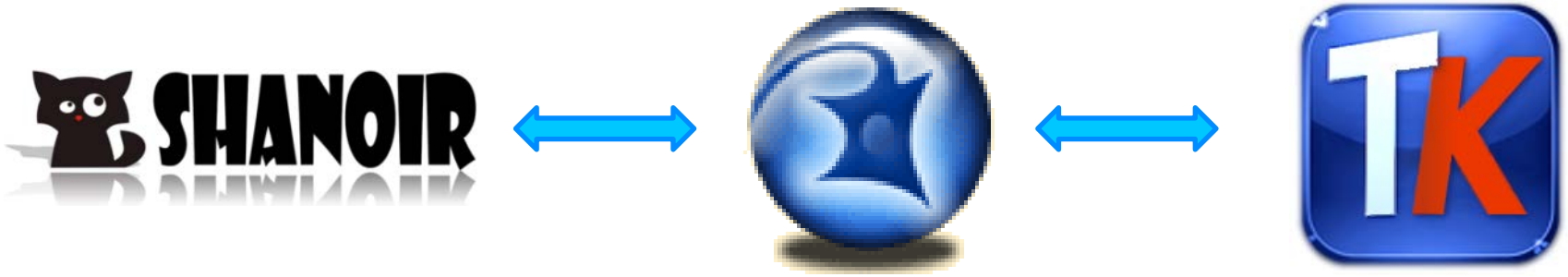
PRELEVEMENTS	TRAITEMENT (sous PSM) - Délai de congélation maximal = 4h (12h pour PBMC)
4 mL **SST** tubes	✱ Centrifuger 10 min. à **1000g** à 4°C Pooler le sérum dans 1 tube de 15 mL stérile en polypropylène, Faire 10 échantillons de **500 µL** et les congeler immédiatement à -80°C
4 mL **EDTA** tubes	✱ Centrifuger 10 min. à **1000g** à 4 °C. Pooler le plasma dans 1 tube de 15 mL stérile en polypropylène. ✱ Centrifuger 10 min. à **3200g** à 4°C. Faire 10 échantillons de plasma de **500 µL** et les congeler immédiatement à -80°C. Faire 2 échantillons de **1,5 mL** du culot de sang EDTA et les congeler à -80°C (envoi ultérieur REFGENSEP)
8 mL sodium citrate **CPT** tubes	✱ Centrifuger les tubes 20 min. à **1800g** à 20°C **sans frein** Pooler les anneaux contenant les PBMC dans un tube conique stérile en polypropylène de 50 mL et ajuster le volume à 45 mL avec du PBS Mg++ Ca++ free (1ère lavage). ✱ Centrifuger 10 min. à **330g** à 20°C. Eliminer le surnageant et ajuster le volume à 10 mL avec du PBS+1%SAB (2ème lavage). ✱ Prélever 20 µL pour la numération/viabilité puis centrifuger le reste 10 min. à **330g** à 20°C. Eliminer le surnageant et ajuster le volume avec du PBS+1%SAB pour avoir une concentration de 20 millions par mL. Rajouter doucement le même volume de milieu de congélation (PBS+1%SAB+20%DMSO) (concentration=10^7/mL) Si possible, faire 2 échantillons de **10 millions** de PBMC (1 mL). Sinon, faire 2 échantillons de 10 millions et 1 échantillon de 5 millions (500 µL). Faire un dernier échantillon de volume variable (le noter). Si il reste moins de 300 µL, le rajouter au dernier tube. Congeler immédiatement à -80°C dans une boite à congélation progressive puis à -196°C après 12h minimum.
5 mL **urines**	✱ Centrifuger 10 min à **1000g** à 4 °C. Transférer le surnageant dans un tube de 15 mL stérile en polypropylène, ✱ Centrifuger 10 min à **14 000-20 000 g** à 4 °C. Faire 2 échantillons d'urine de 1.5 mL et congeler immédiatement à -80°C
5 mL **LCR** (facultatif)	✱ Centrifuger 10 min. à **400g** à 4°C. Sans toucher le culot, répartir le LCR en 10 échantillons de **500 µL** ; Rajouter 400 µL de RPMI sur le culot, remettre en suspension dans la glace et faire 2 échantillons de **200 µL**. Congeler immédiatement tous les échantillons à – 80°C.
Selles (facultatif)	Transférer les selles dans 2 cryotubes (environ 1 g) et les congeler immédiatement à -80°C

OFSEP tools

IMAGING
Shanoir® web platform for neuroimaging

CLINIC
EDMUS® database

BIOLOGY
Tumorotek® samples management system



Separate anonymised databases linked by a national unique identifier

Overview :

- OFSEP project
- OFSEP tools
- **Scientific added value**
- Planned improvements

TYSEDMUS example (2007)

- First example of institutional Risk Management Plan (RMP) based on clinical data collected by EDMUS users, before OFSEP

National multicentric phase IV RMP

ANSM promotor (french regulatory authority)

French patients having natalizumab

4061 patients recruited in 5 years

115 250 infusions

- **Primary Objective**

✓ To establish the **safety profile** of natalizumab (short to long term) in real life settings

- **Secondary objectives**

✓ To describe the **clinical evolution** of patients treated with natalizumab

✓ To determine the **conditions of use** of Tysabri® in real life settings

TYSEDMUS example

- PML (Progressive multifocal leukoencephalopathy) surveillance (N=25)
- Other serious adverse events surveillance (7% SAE)
- Pregnancies (N=131)

⇨ Confirmed treatment tolerance

⇨ Confirmed treatment efficacy in real life settings (82% reduction of annual relapse rate on 1st year)

✓ Proved that french neurologists were able to conduct huge post-marketing studies

✓ Favoured OFSEP creation by the same neurologists

OFSEP scientific added value

- A huge cohort describing MS patients in >30 hospitals (university or not) in the whole french territory
- Data are available for the scientific community: 19 projects submitted by researchers and assessed by OFSEP in 2014-2015: 15 accepted.
- Allows regulatory authorities to give recommendations to improve healthcare
- Dissemination of results

OFSEP scientific added value

Special interest for:

- Special populations
- New drugs evaluation (Risk management plans, PASS, ...)
- Natural history (some patients followed-up >30 years)
- Added value of imaging, biology and medico-economics

Overview :

- OFSEP project
- OFSEP as an epidemiological tool
- Scientific addedvalue
- **Planned improvements**

Planned improvements

- **Quality processes** (OFSEP structure and data collection)
  Quality of data is a priority and will affect financial support given to participating centres

- **A unique web-based platform**
  Implementation of a unique file for each patient (manage the doubles, secure facilities, audit trails, immediate access to the data...). In progress.

- **Linkage to the French Health Insurance medico-administrative database** (SNIIRAM database): regulatory issues are not yet answered.This database contains medical consumption from all french people.

- To implement a **multi-drug pharmaco-epidemiological surveillance system**

Towards a generalized MS treatment registry ?

Why ?

- ✓ **Increase in the therapeutic arsenal** means an increase in the number of Risk Management Plans
- ✓ **Need to evaluate treatment switches**
- ✓ **Need to evaluate succession/association of DMTs**

- ➢ The accumulation of phase IV studies is more and more difficult to manage for investigators
- ➢ Neurologists need to think of a **proactive and systematic approach**, always challenged with benefits, in order to **optimize the benefit/risk balance of the drugs**, all along the patient's life

Acknowledgments

TYSEDMUS Scientific Committee

Pr. Christian CONFAVREUX† (chair)
Pr. Michel CLANET (chair)
Dr. Anne CASTOT (ANSM, chair)
Dr. Fanny ROCHER (CRPV)
Dr. Eric VAN GANSE
Pr. Sandra VUKUSIC

TYSEDMUS Coordinating Centre

Nadine DEBARD (PASSANTE) (CRA)
Dominique SAYCOSIE (CRA)
Marion DUFOUR (Statistician)
Bernard FRANGOULIS (Engineer)

With the support of:

ANSM
Société Française de Neurologie
Fédération Française de Neurologie
Biogen-Idec France

TYSEDMUS Investigators

Dr AL KHEDR Abdullatif, Dr ANDRODIAS Géraldine, Dr ANNE Olivier, Dr AUFAUVRE Dominique, Dr BERGER Eric, Dr BERROIR Stéphane, Dr BESSON Gérard, Dr BOUILLAGUET Sophie, Pr BRASSAT David, Pr BROCHET Bruno, Dr CABRE Philippe, Dr CAMDESSANCHE Jean-Philippe, Pr CAMU William, Dr CASEZ Olivier, Dr CASTELNOVO Giovanni, Pr CLANET Michel, Pr CLAVELOU Pierre, Dr CLERC Christine, Pr CONFAVREUX Christian, Pr CREANGE Alain, Dr CREISSON Eric, Dr DE MARCO Olivier, Pr DE SEZE Jérôme, Pr DEBOUVERIE Marc, Pr DEFER Gilles, Dr DOUBRERE Jean-François, Dr DURAND-DUBIEF Françoise, Pr EDAN Gilles, Dr EVRARD Serge, Pr GODEFROY Olivier, Dr GRIMAUD Jérôme, Dr GUENNOC Anne-Marie, Dr HABA-RUBIO José, Pr HANNEQUIN Didier, Pr HAUTECOEUR Patrick, Dr HEINZLEF Olivier, Pr LABAUGE Pierre, Dr LAPLAUD David-Axel, Dr LEBRUN-FRENAY Christine, Mme LEFRERE Fabienne, Pr LUBETZKI Catherine, Pr MAGY Laurent, Dr MARIGNIER Romain, Pr MOREAU Thibault, Pr NEAU Jean-Philippe, Dr OUALLET Jean-Christophe, Dr OUBARY Paul, Dr PAPEIX Caroline, Pr PELLETIER Jean, Dr RICO Audrey, Dr RUGGIERI Irène, Pr RUMBACH Lucien, Dr SLESARI Iuliana, Dr STANKOFF Bruno, Pr TOURBAH Ayman, Dr VENTRE Jean-Jacques, Pr VERMERSCH Patrick, Dr VIALLET François, Pr VIGHETTO Alain, Pr VUKUSIC Sandra, Dr WIERTLEWSKI Sandrine, Dr ZIEGLER François, and all the neurologists involved in the regional city-hospital MS networks.

Acknowledgments (2)

This work has been supported by a grant provided by the French State and handled by the "Agence Nationale de la Recherche," within the framework of the "Investments for the Future" programme, under the reference ANR-10-COHO-002

OFSEP - Coordination

Sandra VUKUSIC (Lyon, Coordinator) ;
Michel CLANET (Toulouse, Member of Steering Committee) ; Bertrand FONTAINE (Paris, Member of Steering Committee) ; Thibault MOREAU (Dijon, Member of Steering Committee) ;
Bruno BROCHET (Bordeaux, co-chairman of Scientific Committee) ; Jean PELLETIER (Marseille, co-chairman of Scientific Committee) ;
Jérôme DE SEZE (Strasbourg, Clinical, epidemiology and therapeutics working group chairman) ;
François COTTON (Lyon, Imaging working group co-chairman) ; Vincent DOUSSET (Bordeaux, Imaging working group co-chairman) ; David LAPLAUD (Nantes, Biology working group chairman)

Acknowledgements

We would like to thank all participating centres, neurologists, radiologists, biologists, CRA, engineers, and every person taking part into the project.