

**Réunion Réseau Rhône-Alpes SEP
Lyon, le 7 février 2017**

Sclérose en plaques

Essais Thérapeutiques

Dr Françoise DURAND-DUBIEF

**Service de Neurologie A et Centre de Coordination
EDMUS sur la Sclérose en Plaques
Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer - Lyon**



CIS ou 1^{ère} poussée Mc Donald 2010 +

Protocole	Formes cliniques		Critères inclusion / exclusion	Patients en cours de protocole
<p>PHRC NATIONAL 2012 D-lay MS CHU de Nîmes</p>	<p>CIS</p>	<p>Étude multicentrique, randomisée en double aveugle versus placebo évaluant l'efficacité d'un traitement par Cholécalciférol (Vitamine D3) pour retarder la conversion en SEP après un syndrome cliniquement isolé, sur 2 ans</p> <p>316 patients Durée 5 ans</p> <p><u>1 ampoule tous les 14 jours</u> Vitamine D3 (100 000UI/amp) Vs Plcb</p> <p><u>Visites</u> Screening/Baseline, M3, M6, M12, M18, M24, M visite de conversion SEP</p> <p><u>IRM encéphaliques + médullaires</u> M0, M3, M12, M24, M visite de conversion</p>	<p>Age ≥ 18 ans et < 51 ans</p> <p>CIS < 60 jours</p> <p>IRM cérébro-médullaire : DIS Swanton (2006) : ≥ 1 lésion dans au moins 2 des 4 territoires suivants : Péri-ventriculaire/Juxta-corticale Sous-tentorielle/Médullaire Le patient peut être Mc Donald 2010 +</p> <p>Taux de vitamine D sanguin < 100 nmol/l</p> <p><i>Pas de grossesse ou de désir de Grossesse Contraception</i></p>	

Protocole	Formes cliniques		Critères inclusion / exclusion	Patients en cours de protocole
<p style="text-align: center;">ROCHE CASTING MA30005</p> <p style="text-align: center;">OCRELIZUMAB</p>	RR	<p>Objectif principal : Proportion de patient NEDA sur une période de 2 ans</p> <p>Tous les patients sont traités</p> <p><u>Perfusions</u> Cycle 1, perfusion 1 et 2 à J1 et J15 (300mg/perf)</p> <p>Cycles suivants, 1 seule perfusion (600 mg/perf) tous les 6 mois</p> <p><u>IRM encéphaliques</u> 0, 2, 6, 12 et 24 mois</p>	<p>Age de 18 à 55 ans inclus SEP RR Mc Donald 2010 < 5 ans Début clinique SEP < 10 ans Score EDSS entre 0 et 4.0 inclus</p> <p>Pas plus de 2 traitements immunomodulateurs antérieurs Interruption du dernier ttt pour des raisons d'inefficacité IFN, Copaxone, Aubagio, Tecfidera, Gilenya, Tysabri (uniquement si interrompu du fait d'Ac anti NTZ)</p> <p>Réponse sub optimale au ttt immunomodulateur antérieur (poursuivi pendant au moins 6 mois) défini comme :</p> <p>≥ 1 poussée clinique <u>Ou</u> ≥ 1 lésion T1 Gado + <u>Ou</u> ≥ 2 lésions T 2 nouvelles ou s'élargissant.</p> <p>Si le ttt immunomodulateur est pris depuis plus d'un an, les évènements doivent être survenus dans les 12 derniers mois.</p> <p><i>Pas de grossesse. Contraception. Pas d'antécédent de traitement par rituximab ; ocrelizumab ; alemtuzumab ; cladribine ; mitoxantrone ; daclizumab ; laquinimod ; autogreffe de moelle osseuse ; cyclophosphamide ; azathioprine ; mycophenolate mofetil ; cyclosporine or methotrexate ; natalizumab (Tysabri®) sauf si interrompu du fait de la présence d'Ac anti-NTZ</i></p> <p>Sérologies HBV + [HBsAg ou total HBcAb] ou HCV Lc CD4 <250/µL</p>	

RR et SP avec poussées

Protocole	Formes cliniques		Critères inclusion / exclusion	Patients en cours de protocole
<p>NOVARTIS Etudes COMB157G2301 & 2302 ASCLEPIOS I (& II) Phase III</p> <p>Ofatumumab (Ac anti CD 20) 20mg sc/4 sem Vs Térfunomide</p>	<p>RR Ou SP avec poussées</p>	<p>Étude randomisée, double aveugle, double placebo, menée en groupes parallèles,</p> <p>Objectif principal Démontrer que l'ofatumumab est supérieur au térfunomide dans la diminution de la fréquence des poussées confirmées (Taux annualisé de poussées)</p> <p>Durée de l'étude : 2 ½ ans (30 mois)</p> <p>Tous les patients sont traités rapport 1:1</p> <p><u>ofatumumab</u> : injections par voie SC 20 mg à J 1 (en HDJ), 7, 14, 28 puis toutes les 4 semaines + 1 gel/i placebo</p> <p><u>térfunomide</u> : 1 gel/j par voie orale + 1 injections de placebo par voie SC à J 1 (en HDJ), 7, 14, 28 puis toutes les 4 semaines</p> <p><u>IRM encéphaliques</u> 0, 12 et 24 mois</p>	<p>Age de 18 à 55 ans inclus SEP avec poussées : SEP-RR (Mc Donald 2010) ou SEP-SP avec activité de la maladie (Lublin et al. 2014) Score EDSS entre 0 et 5,5 inclus</p> <p>Présence documentée d'au moins : 1 poussée au cours de l'année précédente OU 2 poussées au cours des 2 années précédant la sélection OU une IRM rehaussée par le Gd positive pendant l'année précédant la randomisation</p> <p><u>Stabilité neurologique dans les 1 mois précédant la randomisation</u> <i>Pas de durée de la maladie excédant 10 ans chez les patients présentant un score EDSS ≤ 2.</i> <i>Patients atteints de SEP-PP ou de SEP-SP sans activité de la maladie ou NMO.</i> <i>Pas de grossesse ou allaitement. Contraception (simple) obligatoire pour les femmes et les hommes.</i> <i>Pas d'autres maladies (HIV, LEMP, Syphilis, BK, Hépatites, ...)</i> Jamais d'antécédent de ttt par ofatumumab ; greffe de moelle osseuse; alemtuzumab. <i>Pas de ttt mitoxantrone, cyclophosphamide, cladribine; rituximab ; ocrelizumab ; laquinimod, dans les 2 ans.</i> <i>Pas de ttt par AZT, MMF, methotrexate, daclizumab dans les 6 mois.</i> <i>Pas de natalizumab ; fingolimod, dans les 2 mois.</i> <i>Pas de DMF, CTC dans le mois précédent.</i> !!! térfunomide dans les 3,5 mois (détail à voir++) + autres critères d'exclusion à consulter +++ Intolérance au lactose</p>	

Essais Pédiatriques

Protocole	Formes cliniques		Critères inclusion / exclusion	Patients en cours de protocole
TERIKIDS EFC11759 (Phase III)	RR McDonald de 2010	<p>Essai en Dble aveugle, randomisé</p> <p>Térfunomide vs Plbo 2 : 1</p> <p>165 patients Durée 2 ans</p> <p>Visites cliniques ts les 3 mois, IRM ts les 6 mois</p> <p><u>Objectif 1</u> le temps écoulé entre la randomisation et la première poussée clinique</p>	<p>≥ 1 poussée au cours des 12 mois précédant la rando ou ≥ 2 poussées au cours des 24 mois précédant la rando Pas de Poussée dans les 30 jours précédant la randomisation</p> <p>≤ 17 ans et ≥ 10 ans Score EDSS ≤ 5,5</p> <p>Consentement éclairé signé obtenu par le patient et son représentant légal (parents ou tuteur)</p> <p><i>Pas de cladribine, mitoxantrone depuis 2 ans. Pas d'autre traitement de fond depuis 3 mois. Pas de contre-indication à l'IRM Pas de grossesse, contraception...</i></p>	Début inclusion Octobre 2014
CONNECT 109MS306	RR Krupp 2007	<p>Essai en <u>OUVERT</u>, randomisé</p> <p>BG12 dimethyl fumarate Vs IFN -1a 1 : 1</p> <p>142 patients Durée 2 ans</p> <p>Visites cliniques ts les 3 mois, IRM ts les 6 mois</p> <p><u>Objectif 1</u> proportion de patients libre de nouvelle lésion T2 à l'IRM à 2 ans</p>	<p>≥ 1 poussée au cours des 12 mois précédents + IRM avec lésions de SEP ou IRM Gado + dans les 6 semaines précédentes Pas de Poussée dans les 50 jours précédant la rando Pas de CTC dans les 30 jours précédant la rando</p> <p>≤ 17 ans et ≥ 10 ans - Poids ≥ 30 kg - Score EDSS ≤ 5,5</p> <p>Consentement éclairé signé obtenu par le patient et son représentant légal (parents ou tuteur)</p> <p><i>Pas de SEP PP, SP, ADEM Pas de cyclophosphamide, mitoxantrone, rituximab depuis 1 ans. Pas acetate de glatiramer, IFN depuis 3 mois. Pas de FTY, Térfunomide... depuis 6 mois. Pas de contre-indication à l'IRM Pas de grossesse, contraception...</i></p>	1 patient inclus

Cohorte Prioritaire OFSEP CIS

Protocole	Formes cliniques		Critères inclusion / exclusion	Patients en cours de protocole
<p>Cohorte Prioritaire OFSEP</p> <p>CIS</p>	<p>CIS</p> <p>Ou</p> <p>McDo2010+ avec un seul évènement clinique</p>	<p><i>Objectif : Déterminer les marqueurs biologiques, cliniques et d'imagerie prédictifs du handicap à 5 ans au sein d'une cohorte de patients atteints d'un syndrome cliniquement isolé (CIS)</i></p> <p>Durée de participation : 5 ans minimum</p> <p>Auto-questionnaires (Professionnel, Tabac, Cognition, Fatigue, Anxiété, Dépression, exposition aux UV, E.CI, EDSS, fiche minimale OFSEP, 25FTW, 9HPT, 2 minutes walking distances with minimal assistance, CSCT</p> <p>IRM encéphalique + médullaire : protocole OFSEP (quel que soit la machine IRM)</p> <p>Baseline et 1 x / an x 5 ans</p> <p>OFSEP-CRB (sang, urines, selles, LCR)</p> <p>Baseline</p>	<p>Hommes et femmes âgés de 18 ans et plus</p> <p>Episode de syndrome cliniquement isolé (CIS) évocateur d'un diagnostic de SEP y compris névrite optique, myélite partielle aigue, atteinte du tronc cérébral, atteinte cérébelleuse, atteinte cérébrale hémisphérique ou atteinte multifocale.</p> <p>Date de début de CIS < 6 mois.</p> <p>Syndrome non imputable à une autre maladie</p> <p>Pas de contre-indication aux IRM</p> <p>Si PL déjà réalisée dans un autre centre, patient peut être inclus sans prélèvement de la PL</p> <p>Possible participation en parallèle au PHRC D Lays MS et EMISEP</p>	

Cohorte Prioritaire OFSEP PP

Cohorte Prioritaire OFSEP RIS

Cohorte Prioritaire OFSEP NMO