



**OFSEP**

Observatoire Français  
de la Sclérose en Plaques

# OFSEP, the French MS Registry

Dr Eric Van Ganse,  
Nadine Debard, OFSEP Clinical project manager




ANR



## Overview :

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

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

- 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

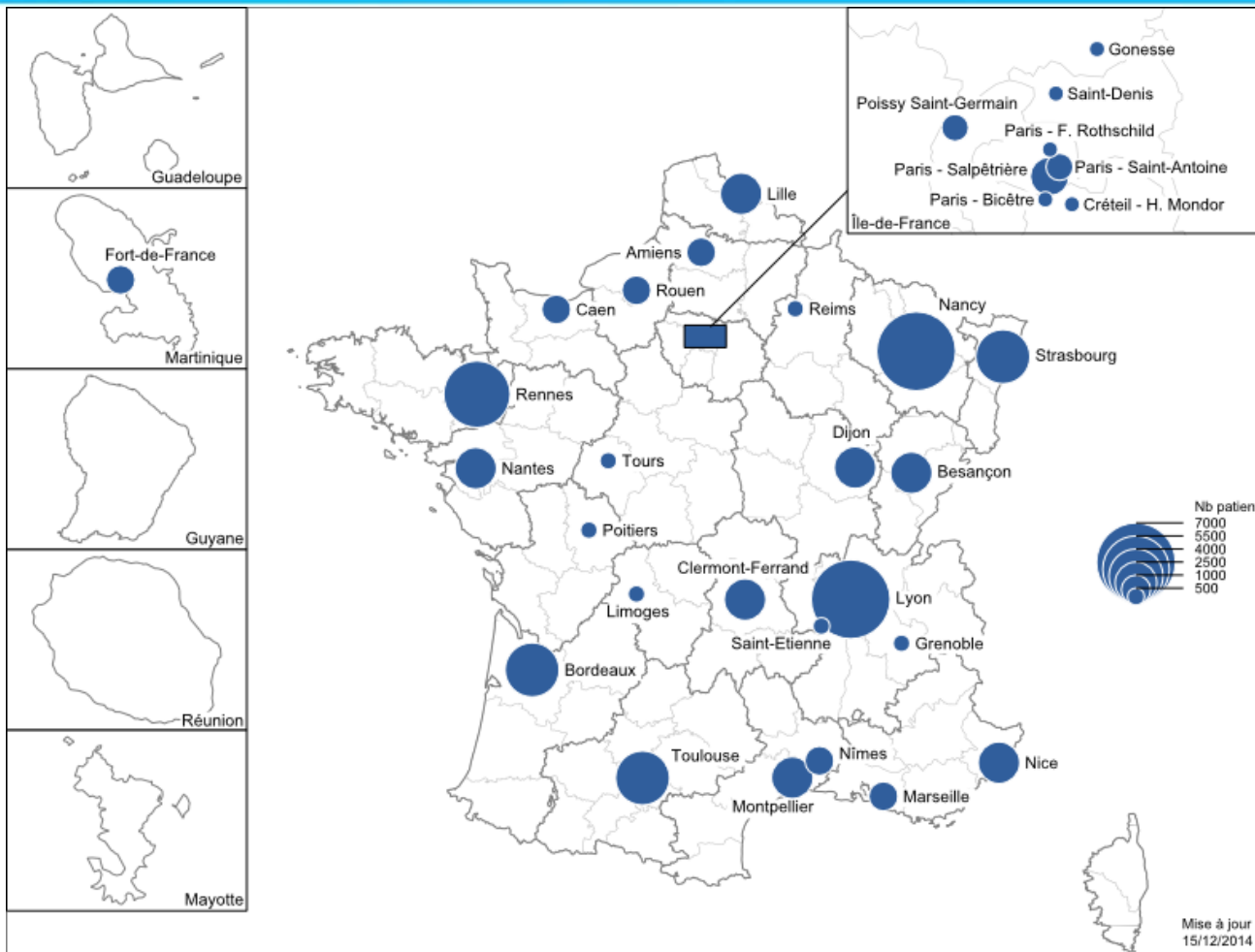
- 1. To describe MS population included in the cohort**
- 2. To conduct research on priority projects (nested cohorts) on specific populations:**  
Clinically Isolated Syndrome (CIS), Radiologically Isolated Syndrome (RIS), Primary Progressive MS course (PPMS) and Devic's disease.
- 3. To set a minimal amount of data for the clinical, imaging, therapeutic, medico-economic data and biological samples**  
= to harmonize data collection



**OFSEP**

Observatoire Français  
de la Sclérose en Plaques

# 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)

## IMAGING Standardized acquisitions

### Le protocole IRM cérébral

#### 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.

## Centralised storage infrastructure

« Shanoir-Ofsep »

<https://shanoir-ofsep.irisa.fr>

### Le protocole IRM médullaire

#### Recommandé

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

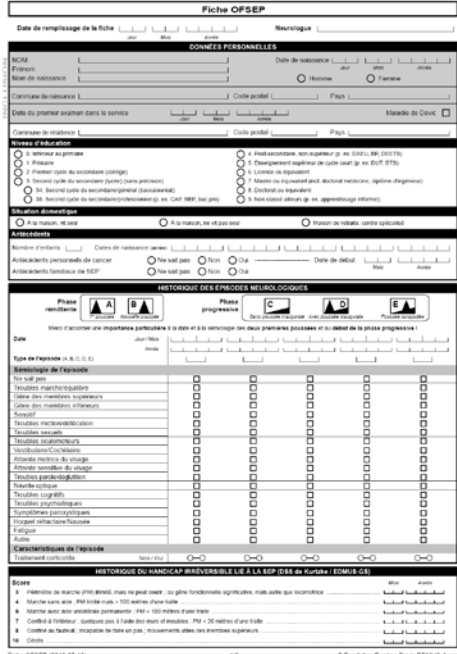
#### En cas de présence de lésion

- 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.

## CLINIC Minimal datasheet



**Fiche OFSEP**

Date de remplissage de la fiche : \_\_\_\_\_ Neuropathe : \_\_\_\_\_

**CONSEILS PERSONNELLES**

NOM : \_\_\_\_\_ Prénoms : \_\_\_\_\_ Date de naissance : \_\_\_\_\_ Sexe :  Homme  Femme

Numéro de naissance : \_\_\_\_\_ Code postal : \_\_\_\_\_ Pays : \_\_\_\_\_

Centre de référence : \_\_\_\_\_ Adresse du premier examen dans le service : \_\_\_\_\_ Statut de l'examen :

Code postal : \_\_\_\_\_ Pays : \_\_\_\_\_

**Niveau d'éducation**

0. Niveau primaire  1. Post-secondaire, non supérieur (p. ex. CEGP, BEI, CEGP)

2. Post-secondaire, supérieur (p. ex. BEI, STS)  3. Enseignement supérieur de cycle court (p. ex. BEI, STS)

4. Niveau universitaire (baccalauréat)  5. Niveau de diplôme  6. Niveau de diplôme avec doctorat (médecine, ingénierie)

7. Niveau de diplôme avec doctorat (médecine, ingénierie)  8. Niveau de diplôme avec doctorat (médecine, ingénierie)

9. Niveau de diplôme avec doctorat (médecine, ingénierie)  10. Niveau de diplôme avec doctorat (médecine, ingénierie)

**Situation économique**

0. À la retraite (si oui)  1. À la retraite, ne s'occupe plus  2. Inactif de longue durée (si oui)

**Antécédents**

Nombre d'épisodes : \_\_\_\_\_ Date de naissance : \_\_\_\_\_

Antécédents personnels de cancer :  Non  Oui  Inconnu  Autre \_\_\_\_\_ Date de début : \_\_\_\_\_

Antécédents familiaux de SEP :  Non  Oui  Inconnu  Autre \_\_\_\_\_

**HISTORIQUE DES ÉPISODES NEUROLOGIQUES**

Phase antérieure : **A** Phase actuelle : **B** Phase postérieure : **C** Phase postérieure : **D** Phase postérieure : **E**

Date : \_\_\_\_\_

**Caractéristiques de l'épisode**

Tronçon cervical : \_\_\_\_\_

**BOITE**

1. Intention de marche (PIE) altérée, mais ne peut marcher : ou gêne fonctionnelle significative, mais sans que l'intention

2. Marche sans aide, PIE altérée, mais ne peut marcher : ou gêne fonctionnelle significative, mais sans que l'intention

3. Marche sans aide, intention permanente : PIE + 100 mètres avec aide

4. Marche sans aide, intention permanente : PIE + 100 mètres avec aide

5. Marche sans aide, intention permanente : PIE + 100 mètres avec aide

6. Marche sans aide, intention permanente : PIE + 100 mètres avec aide

7. Marche sans aide, intention permanente : PIE + 100 mètres avec aide

8. Marche sans aide, intention permanente : PIE + 100 mètres avec aide

9. Marche sans aide, intention permanente : PIE + 100 mètres avec aide

10. Marche sans aide, intention permanente : PIE + 100 mètres avec aide

## BIOLOGY Standardized samples for priority cohorts

PRELEVEMENTS	TRAITEMENT (pour PBM) - Délai de congélation maximal = 4h (12h pour PBMC)
4 mL SST tubes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Centrifuger 10 min, à 1000g à 4 °C.</li> <li>Poiser le surnatant dans 1 tube de 10 mL stérile en polypropylène.</li> <li>Faire 10 échantillons de 500 µL et les congeler immédiatement à -80 °C.</li> </ul>
4 mL EDTA tubes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Centrifuger 10 min, à 1000g à 4 °C.</li> <li>Poiser le plasma dans 1 tube de 10 mL stérile en polypropylène.</li> <li>Centrifuger 10 min, à 2200g à 4 °C.</li> <li>Faire 10 échantillons de plasma de 500 µL et les congeler immédiatement à -80 °C.</li> <li>Faire 2 échantillons de 1,5 mL du surnatant de sang EDTA et les congeler à -80 °C (envoyé ultérieurement REFGENSEP).</li> </ul>
8 mL sodium citrate CPT tubes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Centrifuger les tubes 20 min, à 1800g à 20 °C sans frein.</li> <li>Poiser les anneaux contenant les PBMC dans un tube conique stérile en polypropylène de 50 mL et ajouter le volume à 40 mL avec du PBS Mg-free Ca-free (1° lavage).</li> <li>Centrifuger 10 min, à 330g à 20 °C.</li> <li>Éliminer le surnatant et ajouter le volume à 10 mL avec du PBS+YUSAB (2° lavage).</li> <li>Prélever 20 µL pour la numération cellulaire puis centrifuger le reste 10 min, à 330g à 20 °C.</li> <li>Éliminer le surnatant et ajouter le volume avec du PBS+YUSAB pour avoir une concentration de 20 millions par mL.</li> <li>Rajuster doucement le même volume de milieu de congélation (PBS+YUSAB+20%DMSO) (concentration=10 millions.)</li> <li>Si possible, faire 2 échantillons de 10 millions de PBMC (1 mL).</li> <li>Si non, faire 2 échantillons de 10 millions et 1 échantillon de 5 millions (500 µL).</li> <li>Faire un dernier échantillon de volume variable (à noter), si il reste moins de 300 µL, le rajouter au dernier tube.</li> <li>Congeler immédiatement à -80 °C dans une boîte à congélation progressive puis à -196 °C après 120 minimum.</li> </ul>
5 mL urines	<ul style="list-style-type: none"> <li>Centrifuger 10 min à 1000g à 4 °C.</li> <li>Transférer le surnatant dans un tube de 10 mL stérile en polypropylène.</li> <li>Centrifuger 10 min à 14 000-30 000 g, à 4 °C.</li> <li>Faire 2 échantillons d'urine de 1,5 mL et congeler immédiatement à -80 °C.</li> </ul>
5 mL LCR (facultatif)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Centrifuger 10 min, à 400g à 4 °C.</li> <li>Sans toucher le culot, rajouter le LCR en 10 échantillons de 500 µL.</li> <li>Rajouter 400 µL de RNAl sur le culot, remettre en suspension dans la glace et faire 2 échantillons de 200 µL.</li> <li>Congeler immédiatement tous les échantillons à -80 °C.</li> </ul>
Selles (facultatif)	Transférer les selles dans 2 échantillons (servir 1 g) et les congeler immédiatement à -80 °C.

## IMAGING

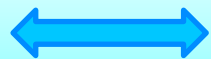
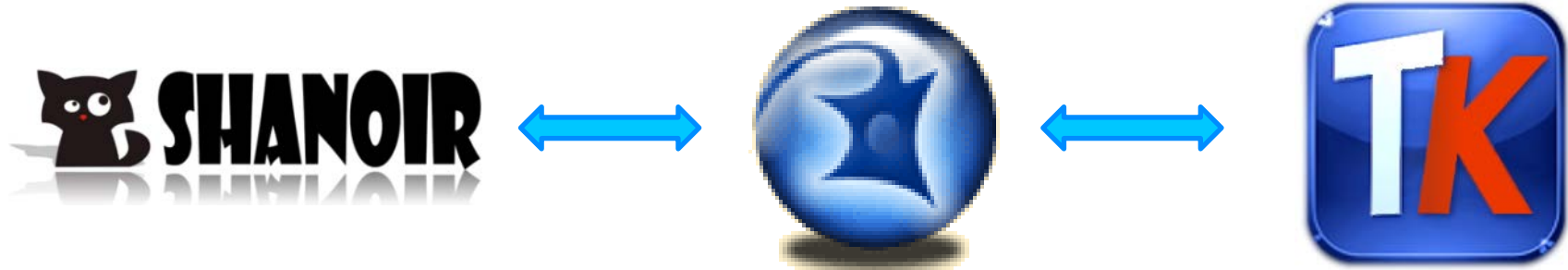
Shanoir<sup>®</sup> web platform for  
neuroimaging

## CLINIC

EDMUS<sup>®</sup> database

## BIOLOGY

Tumorotek<sup>®</sup> 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

- 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

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<sup>†</sup> (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-FRENEY Christine, Mme LEFRERE Fabienne, Pr LUBETZKI Catherine, Pr MAGY Laurent, Dr MARIIGNIER 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.