

BTKI

Labo	Essais	Formes	TTT	Durée	Population	Critères principaux d'inclusion	Critères principaux d'exclusion TTT wash out
Sanofi	SAR442168 GEMINI 2	RMS	BTKI vs TERI	X ans 162 Ev	Age de 18 à 55 ans EDSS ≤ 5,5 Ratio 1 : 1	- ≥1 p ≤ 1 ans ou - ≥2 ≤ 2 ans ou - ≥1 T1 Gado+ cérébrale ≤ 1 ans	IFN AG 0 mois, CTC 1 mois, DMF 1 mois, FTY 2 mois, TERI x <3 mois-AZT-MMF-MTX 3 mois, TYS-OCRE-RTX 6 mois, MITOX-ENDOX-CLAD 2 ans, ALEM 4 ans, Autres 5 demi-vies TERI utilisé > 3mois, Autogreffe.... Jamais CO F contraception efficace simple – H Contraception efficace (Abstinence OK)
Merck	Evobrutinib EVOLUTION RMS1	RMS	Evobrutinib vs TERI	144 sem	Age de 18 à 55 ans EDSS de 0 à 5,5	≥ 1 poussée dans les 2 ans avec en plus soit : -≥1 poussée dans l'année -≥1 lésions Gd+ dans les 6 mois Si EDSS≤2, DD≤10 ans	Critères d'exclusion à consulter... CTC, IFN, AG, DMF 1 mois, TERI 1 mois si PAE, sinon 14 sem, NTZ-FTY 48sem, ALEM 4 ans, Autres 5 demi-vies MITOX-ENDOX-CLAD-AZT-RTX-OCRE, Autogreffe, RTX ou OCRE si réaction allergique.... Jamais Patients traités par DANTROLENE, anticoagulants, antiplaquetaires mais ASPRINIE autorisé quelle que soit la dose, inducteurs du cytochrome P450, cranberries Ok IPP ou anti H2
Roche	FENhance2	RMS	Fenebrutinib vs TERI				
Sanofi	SAR442168 HERCULES	SP non R	BTKI vs Plbo	X ans 228 Ev	Age de 18 à 60 ans EDSS de 3.0 à 6.5 Ratio 2 : 1	-Progression observée dans les 1 an et -Pas de p dans les 2 ans et <20 ans de durée SEP si EDSS >5.0 Ou <10 ans de durée SEP si EDSS ≤5.0	IFN AG 0 mois, CTC 1 mois, DMF 1 mois, FTY 2 mois, TERI 3 mois ou PEA 0 mois, AZT-MMF-MTX 3 mois, TYS-OCRE-RTX 6 mois et Lc B Nx, MITOX-ENDOX-CLAD 2 ans, ALEM 4 ans, Autres 5 demi-vies Autogreffe.... Jamais CO F contraception efficace simple – H=0 (Abstinence OK) NB Si confirmation de la progression du handicap > 6 mois, possibilité de passer sous TTT actif SAR442168
Sanofi	SAR442168 PERSEUS	PP	BTKI vs Plbo	X ans 290 Ev	Age de 18 à 55 ans EDSS de 2.0 à 6.5 Ratio 2 : 1	- <15 ans de durée SEP si EDSS >5.0 ou - <10 ans de durée SEP si EDSS ≤5.0. Et -Pas de poussée dans les 90 jours Et	IFN AG 0 mois, CTC 1 mois, DMF 1 mois, FTY 2 mois, TERI 3 mois ou PEA 0 mois, AZT-MMF-MTX 3 mois, TYS-OCRE-RTX 6 mois et Lc B Nx, MITOX-ENDOX-CLAD 2 ans, ALEM 4 ans, Autres 5 demi-vies Autogreffe.... Jamais CO F contraception efficace simple – H=0 (Abstinence OK) NB Si confirmation de la progression du handicap > 6

						- BOC+ ou \uparrow IgG	mois, possibilité de passer sous TTT actif SAR442168
Roche	Fenebrutinib FENTREPID	PP	BTKi vs OCRE	>120 sem	Age de 18 à 65 ans EDSS de 3.0 à 6.5 Ratio 1 : 1	SEP PP Mc Do 2017 Pas de limite de durée de maladie Une année de progression	<p><i>Critères d'exclusion à consulter en détail</i></p> <p>CTC 1 mois, FTY 8 sem, DMF, IFN, AG 4 sem, TERI si dosage <0,02mg/l, AZT, MMF, MTX 12 sem, TYS 6 mois si moins d'un an de ttt, OCRE-RTX 2 ans (mais ne doit pas avoir été arrêté pour intolérance ou inefficacité), TYS si plus d'un an de ttt, ALEM, ENDOX, CLAD, MITOX Autogreffe.... Jamais</p> <p>Pas de vaccin dans les 6 Sem. Ok vaccin grippe.</p> <p>TTT anticoagulant, anti agg plqt, (aspirine ok jusqu'à 162 mg)</p> <p>Contraception pour les F (2 contraceptions, ménopause et abstinence ok), pour les H (1 contraception)</p> <p>Doses stables d'IPP et d'antiH2</p>

SEP PP/SP

Protocole	Formes cliniques		Critères inclusion / exclusion
<p style="text-align: center;">CONSONANCE</p> <p style="text-align: center;"><u>Ocrélizumab</u> en ouvert</p>	<p style="text-align: center;">PP et SP</p>	<p>Étude en ouvert, simple bras</p> <p>Objectif principal Evaluer l'efficacité de l'Ocrelizumab sur les patients avec une SEP progressive (= complément de l'étude ORATORIO)</p> <p>Durée de l'étude : 4 ans</p>	<p>Patients de 18 à 65 ans inclus SEP PP ou SP selon critères McDonald 2010 & Lublin 2014</p> <p>EDSS ≤ 6.5</p> <p>Début de la progression ≤10 ans si EDSS baseline ≤5.0 ; ≤15 ans si EDSS baseline >5.0</p> <p>Progression documentée dans les 2 ans avant l'inclusion (sans lien avec une poussée) Patient sachant utiliser un smartphone.</p> <p>Contraception obligatoire (Attention si CO pas d'oestro-progestatif ! que des progestatifs...)</p> <p><i>Pas de traitement par alemtuzumab, irradiation complete, greffe de moëlle osseuse</i> <i>Pas de traitement par natalizumab, daclizumab ou fingolimod dans les 2 mois</i> <i>Pas de traitement par azathioprine, cyclophosphamide, mycophenolate mofetil, methotrexate, ou laquinimod dans les 3 mois</i> <i>Pas de traitement par mitoxantrone, cyclosporine ou cladribine dans les 2 ans</i> Jamais de ttt par RITUX, OCRE</p> <p>Critères d'exclusion à consulter</p>

PP

Protocole	Formes cliniques		Critères inclusion / exclusion
<p style="text-align: center;">ORATORIO HAND</p> <p style="text-align: center;"><u>Ocrélizumab</u> Vs Placebo</p>	<p>PP</p>	<p>Etude Phase III Ocrelizumab vs Placebo</p> <p>Objectif principal Evaluer l'efficacité de l'Ocrelizumab vs Placebo sur la progression du handicap des membres supérieurs</p> <p>Durée de l'étude :</p> <p>1000 patients dont 650 IRM – 350 IRM +</p> <p><u>Si progression du 9HPT, après au moins 120 semaines : le patient passe dans le bras actif.</u></p>	<p>SEP PPMS suivant les critères de McDonald Age 18-65 ans EDSS entre 3.0 et 8.0 inclus</p> <p>Durée depuis le début des symptômes : Moins de 20 ans chez les patients avec un score EDSS à la sélection > de 7,0 à 8,0 Moins de 15 ans chez les patients avec un score EDSS à la sélection de 5,0 à 6,5 Moins de 10 ans chez les patients avec un score EDSS à la sélection ≤ 5,0</p> <p>Documentation d'un LCR inflammatoire suivant : - Augmentation Index IgG ou - Une ou plusieurs BOC</p> <p>- Au screening le 9-HPT exécuté en > 25 secondes (moyenne des deux mains) - Capacité d'exécuter le 9-HPT en 240 secondes pour chaque main</p> <p>IRM au screening ? Si nécessaire attente 6 semaines de Baseline.</p> <p>Critères d'exclusion à consulter Washout des traitements immunomodulateurs et immunosuppresseurs "undergo an appropriate washout period according to the local label of the immunosuppressant/immunomodulatory drug used" CTC 4 semaines Contraception (simple ou abstinence) Pas de Ac anti CD 20, greffe de moelle</p>

RMS

Protocole	Formes cliniques		Critères inclusion / exclusion
<p style="text-align: center;">SAR442168 BTK inhibitor Phase III GEMINI 2</p>	<p style="text-align: center;">RMS</p>	<p>Etude inhibiteur BTK vs teriflunomide 1 : 1 Double aveugle double placebo</p> <p>Objectif principal Evaluer l'efficacité de SAR442168 vs Teriflunomide sur le taux annualisé de poussées</p> <p>Durée de l'étude : 162 évènements</p> <p>1 Cp / j V0,1,2,3,4,5,6,9,12..... IRM 0,6,12,18,24,36</p> <p>900 patients (en France 50 patients pour 12 centres)</p>	<p>Patients de 18 à 55 ans RMS EDSS ≤ 5.5</p> <p>Patients présentant au moins un des critères suivant au screening a) ≥1 poussée documentée dans l'année précédente ou b) ≥2 poussées documentées dans les deux ans précédents ou c) ≥1 prise de gadolinium <u>cérébrale</u> (pas médullaire) dans l'année précédente Note: The initial clinical demyelinating episode of MS should be counted as a relapse for criteria "a" and "b".</p> <p><i>Critères d'exclusion à consulter</i> <i>Périodes de wash out ttt : IFN-AG 0 mois, CTC 1 mois, DMF 1 mois, FTY 2 mois, TERI x <3 mois-AZT-MMF-MTX 3 mois, TYS-OCRE-RTX 6 mois, MITOX-ENDOX-CLAD 2 ans, ALEM 4 ans, Autres 5 demi-vies</i> TERI utilisé > 3mois, Autogreffe.... Jamais <i>CO F contraception efficace simple – H Contraception efficace (Abstinence OK)</i> CIDS Anticoagulants-Anti-aggrégants avant et pendant, IPP... CYP...</p>

PP

Protocole	Formes cliniques		Critères inclusion / exclusion
<p style="text-align: center;">SAR442168 BTK inhibitor Phase III PERSEUS</p>	<p style="text-align: center;">PP</p>	<p>Etude inhibiteur BTK vs Placebo 2 :1</p> <p>Objectif principal Evaluer l'efficacité de SAR442168 vs Placebo sur la progression</p> <p>Durée de l'étude : 3 ans</p> <p>1 Cp / j V0,1,2,3,4,5,6,9,12..... IRM 0,6,12,18,24,36</p> <p>990 patients (en France, 48 patients dans 14 centres)</p>	<p>Patients de 18 à 55 ans PPMS EDSS de 2.0 à 6.5</p> <p>Durée de maladie de - <15 ans chez EDSS >5.0 ou - <10 ans chez EDSS ≤5.0 Et Pas de poussée dans les 90 jours LCR + (BOC+/ Index IgG élevé) documenté</p> <p><u>NB un PPMS inflammatoire peut rentrer dans l'étude</u></p> <p><i>NB Si confirmation de la progression du handicap > 6 mois, possibilité de passer sous TTT actif SAR442168</i></p> <p><i>Critères d'exclusion à consulter</i> <i>IFN AG 0 mois, CTC 1 mois, DMF 1 mois, FTY 2 mois, TERI 3 mois ou PEA 0 mois, AZT-MMF-MTX 3 mois, TYS-OCRE-RTX 6 mois et Lc B Nx, MITOX-ENDOX-CLAD 2 ans, ALEM 4 ans, Autres 5 demi-vies</i> <i>Autogreffe.... Jamais</i> <i>CO F contraception efficace simple – H=0 (Abstinence OK)</i> <i>CIDS Anticoagulants-Anti-aggregants avant et pendant, IPP... CYP...</i></p>

SP non R

Protocole	Formes cliniques		Critères inclusion / exclusion
<p style="text-align: center;">SAR442168 BTK inhibitor Phase III HERCULES</p>	<p style="text-align: center;">SP non R</p>	<p>Etude inhibiteur BTK vs Placebo 2 : 1</p> <p>Objectif principal Evaluer l'efficacité de SAR442168 vs Placebo sur la progression du handicap</p> <p>Durée de l'étude : 3 ans</p> <p>1 Cp / j V0,1,2,3,4,5, 6,9,12..... IRM 0,6,12,18,24,36</p> <p>1290 patients (France 50 patients pour 13 centres)</p> <p>Durée jusqu'à ce que 228 évènements soient survenus</p>	<p>Patients de 18 à 60 ans SPMS EDSS de 3.0 à 6.5</p> <p>Progression du handicap documentée dans les 12 derniers mois précédents (Evaluation sur EDSS) (arbitrage par un comité d'expert)</p> <p>Absence de poussée Clinique dans les 2 ans précédents</p> <p>Durée de maladie <20 ans pour EDSS >5.0 Ou <10 ans pour EDSS ≤5.0</p> <p><i>NB Si confirmation de la progression du handicap > 6 mois, possibilité de passer sous TTT actif SAR442168 ou rester dans l'étude double placebo ou autres TTT si poussées</i></p> <p><i>Critères d'exclusion à consulter</i> <i>IFN AG 0 mois, CTC 1 mois, DMF 1 mois, FTY 2 mois, TERI 3 mois ou PEA 0 mois, AZT-MMF-MTX 3 mois, TYS-OCRE-RTX 6 mois et Lc B Nx, MITOX-ENDOX-CLAD 2 ans, ALEM 4 ans, Autres 5 demi-vies</i> <i>Autogreffe.... Jamais</i> <i>CO F contraception efficace simple – H=0 (Abstinence OK)</i> <i>CIDS Anticoagulants-Anti-aggregants avant et pendant, IPP... CYP...</i></p>

Roche

SEP GN41791 – Fénébrutinib- PP

Protocole	Formes cliniques		Critères inclusion / exclusion
<p>Roche Fenebrutinib FENTREPID</p>	<p>PP</p>	<p>Fenebrutinib vs OCRE 1 : 1</p> <p>Objectif principal Evaluer l'efficacité du fenebrutinib vs l'ocrelizumab : cCDP12 (score composite : EDSS, 9HPT, T25FWT)</p> <p>Durée de l'étude : 120 sem ? En fonction du nombre d'évènement</p> <p>2 Cp de 200 mg/ j à distance de 2h des IPP V0,1,2,6,12, 18, 24, 36, 48. toutes les 12 sem. IRM 0, 12, 24, 48, 120</p> <p>Suivi hep +++ Dans le CR mettre : CO, ttt concomittant (Attention AINS et IPP) Attention si Flash, pas d'IPP Attention à toute nouvelle ttt en cours de l'essai ++++ Attention Inhibiteurs forts du CYP3A4</p>	<p>Patients de 18 à 65 ans PPMS EDSS de 3.0 à 6.5</p> <p>Durée de maladie : pas de limitation</p> <p>Une année de progression du handicap (cf questionnaire) + critères de SEP PP Mc Do 2017</p> <p><i>Critères d'exclusion à consulter en détail</i> CTC 1 mois, FTY 8 sem, DMF, IFN, AG 4 sem, TERI si dosage <0,02mg/l, AZT, MMF, MTX 12 sem, TYS 6 mois si moins d'un an de ttt, OCRE-RTX 2 ans (mais ne doit pas être arrêté pour intolérance ou inefficacité), TYS si plus d'un an de ttt, ALEM, ENDOX, CLAD, MITOX Autogreffe.... Jamais Pas de vaccin dans les 6 Sem. Ok vaccin grippe. TTT anticoagulant, anti agg plqt, (aspirine ok jusqu'à 162 mg) Contraception pour les F (2 contraceptions, ménopause et abstinence ok), pour les H (1 contraception) Doses stables d'IPP et d'antiH2</p>

Merck

Protocole	Formes cliniques		Critères inclusion / exclusion
<p style="text-align: center;">EVOLUTION RMS1 Evobrutinib Phase III</p>	<p style="text-align: center;">RMS</p>	<p>Evobrutinib vs TERI 1 : 1</p> <p>Objectif principal Démontrer la supériorité de l'efficacité de l'évobrutinib vs teriflunomide sur le taux annualisé de poussées</p> <p>Durée de l'étude : 96 sem Extension possible jusqu'à 144</p> <p>Cp de 45 mg X 2/ j V : S, Baseline (HDJ), 4 sem, 12 sem, 24, 36, 48... toutes les 12 sem. IRM 0, 12, 24, 48, 120</p> <p>1000 patients, 120 centres</p>	<p>Age de 18 à 55 ans RMS EDSS de 0 à 5,5</p> <p>≥ 1 poussée dans les 2 ans avec en plus soit : -≥1 poussée dans l'année ou -≥1 lésions Gd+ dans les 6 mois</p> <p>Si EDSS≤2, DD≤10 ans</p> <p>Patients stables depuis 30 j</p> <p><i>Critères d'exclusion à consulter...</i> CTC, IFN, AG, DMF 1 mois, TERI 1 mois si PAE, sinon 14 sem, NTZ-FTY 48sem, ALEM 4 ans, Autres 5 demi-vies MITOX-ENDOX-CLAD-AZT-RTX-OCRE, Autogreffe, RTX ou OCRE si réaction allergique.... Jamais</p> <p>Patients traités par DANTROLENE, anticoagulants, antiplaquetaires mais ASPRINIE autorisé quelle que soit la dose, inducteurs du cytochrome P450, cranberries PAE optionnel pour les femmes et obligatoire pour les hommes !!! A discrétion de l'investigateur...</p> <p>Ok IPP ou anti H2 Double contraception</p>

MS200527-0024 : Phase III, randomized, multicenter, double-blind placebo-controlled and active reference arm (ocrelizumab), parallel-group comparison study to evaluate the efficacy and safety of evobrutinib in participants with primary progressive multiple sclerosis (PPMS) ?

CIS

Protocole	Formes cliniques		Critères inclusion / exclusion	Patients en cours de protocole
<p style="text-align: center;">PHRC NATIONAL 2012 D-lay MS CHU de Nîmes</p>	<p style="text-align: center;">CIS</p>	<p>Étude multicentrique, randomisée en double aveugle versus placebo évaluant l'efficacité d'un traitement par Cholécalférol (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>1 ampoule tous les 14 jours 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</i> <i>Contraception</i></p>	

PP

Protocole	Formes cliniques		Critères inclusion / exclusion	Patients en cours de protocole
<p>Cohorte Prioritaire OFSEP</p> <h1>PROSEP</h1>	<p>PP</p>	<p>Objectifs : Identifier une combinaison de biomarqueurs du LCR discriminants : Patients à haut risque de progression du handicap à 3 ans des patients moins évolutifs - +1 pt si EDSS < 5.5, - +0.5 pt si EDSS ≥ 5.5 Biomarqueurs sélectionnés: - <i>NF-L, GFAP, MMP-9, CXCL-13, CHI3L1</i></p> <p>Durée de participation par patient : 3 ans</p> <p>Inclusion et à 3 ans Consultation neurologique Consultation ophtalmologique Prélèvement biologique OFSEP Auto-questionnaires Evaluation neuropsychologique IRM cérébrale et médullaire</p> <p>A 1 an Consultation neurologique Auto-questionnaires Evaluation neuropsychologique Prélèvement OFSEP sang, urines</p>	<p>Hommes et femmes âgés ≤ à 65 ans SEP PP Suivant critères Mc Do 2010</p> <p>SEP PP évoluant depuis ≤ 6 ans</p> <p>Progression du score EDSS au cours des 3 dernières années précédant l'inclusion (+1pt EDSS pour EDSS<5.5 ou +0.5pt EDSS pour EDSS≥5.5) Pas de contre-indication aux IRM</p>	

Biogen

Roche

- **MUSETTE (BN42082) « A Phase IIIb Multicenter, Randomized, Double-Blind, Controlled Study To Evaluate The Efficacy, Safety And Pharmacokinetics Of A Higher Dose Of Ocrelizumab In Adults With Relapsing Multiple Sclerosis ».**
- **GAVOTTE (BN42083) « A Phase IIIb Multicenter, Randomized, Double-Blind, Controlled Study To Evaluate The Efficacy, Safety And Pharmacokinetics Of A Higher Dose Of Ocrelizumab In Adults With Primary Progressive Multiple Sclerosis ».**

Arrêt de ttt

Protocole	Formes cliniques		Critères inclusion / exclusion	Patients en cours de protocole
<p>STOP I SEP</p>	<p>SP Inactives ≥ 50 ans</p>	<p>250 patients</p> <p>Démontrer la non-infériorité de l'arrêt des traitements de fond à visée immunologique comparé à la poursuite de ces traitements, sur la progression du handicap à 2 ans, chez des patients de plus de 50 ans ayant une forme « non active » de SEP SP depuis au moins 3 ans.</p> <p>Définition de forme « non active » de SEP secondairement progressive se réfère à la définition de Lublin</p> <p>Critère de jugement principal : -% de patient ayant une augmentation du handicap à 2 ans , confirmé à 6 mois</p> <p>V M0, M6, M12, M18, M24</p>	<p>Patients de plus de 50 ans</p> <p>SEP SP depuis au moins 3 ans</p> <p>EDSS ≥ 3</p> <p>Traitement de fond de la SEP à visée immunologique depuis au moins 3 ans interferon, glatiramer acetate, teriflunomide, dimethyl fumarate, fingolimod, natalizumab*, cyclophosphamide, azathioprine, methotrexate, mycophenolate mofetil).</p> <p>Pas d'activité inflammatoire focale depuis au moins 3 ans</p> <p>Critères d'exclusion : <i>TTT par mitoxantrone, alemtuzumab, rituximab ou ocrelizumab</i> <i>Changement du traitement de fond de la SEP depuis moins d'un an</i></p>	

Poussée de SEP, Début SP, Progression chez patients HD

Protocole	Formes cliniques		Critères inclusion / exclusion	Patients en cours de protocole
NeuroFil MS				