

<sup>6</sup>Departamento de Neurología. Dnipro State Medical University; <sup>7</sup>Clinica de Neurología y Medicina del Sueño. Acibadem City Clinic University Hospital Tokuda; <sup>8</sup>Primer Departamento de Neurología. St. Anne's University Hospital. Faculty of Medicine. Masaryk University; <sup>9</sup>Sanofi; <sup>10</sup>Inserm U1172. LilNCog. CHU Lille. FHU Precise. Université de Lille; <sup>11</sup>Centro de Esclerosis Múltiple de Cataluña (Cemcat). Departamento de Neurología-Neuroinmunología. Hospital Universitari Vall d'Hebron.

**Objetivos:** Describir la seguridad y la eficacia de frexalimab, anticuerpo monoclonal anti-CD40L de segunda generación, a las 72 semanas (18 meses) de seguimiento en la fase de extensión abierta del estudio fase 2 en pacientes con esclerosis múltiple recurrente (EMR).

**Material y métodos:** Tras 12 semanas de la fase doble ciego del estudio, al inicio de la fase abierta, los pacientes que habían recibido placebo pasaron a los respectivos brazos de tratamiento con frexalimab. Durante la fase abierta, la dosis SC (300 mg SC Q2W) se incrementó a 1.800 mg Q4W (primera dosis: 21 agosto 2023) lo que resultó en una exposición similar a la dosis IV de 1.200 mg Q4W. Los principales objetivos fueron la seguridad y eficacia (número de lesiones T1 Gd+ y lesiones T2 nuevas/aumentadas).

**Resultados:** De los 129 pacientes que completaron la fase doble ciego, 125 entraron en la fase abierta de extensión y 111 (89%) completaron la semana 72. A la semana 72, el número de lesiones T1 Gd+ (media  $\pm$  DE) permaneció bajo (frexalimab IV,  $0,1 \pm 0,4$ ; frexalimab SC,  $0,4 \pm 0,9$ ; placebo IV/frexalimab IV,  $0,0 \pm 0,0$ ; placebo SC/frexalimab SC,  $0,2 \pm 0,4$ ). El cambio en el número de lesiones T2 nuevas/aumentadas y su volumen también permaneció bajo. No se observaron cambios en los datos de seguridad tras 72 semanas de tratamiento. Los EA más comunes ( $\geq 10\%$ ) desde el basal hasta las 72 semanas fueron nasofaringitis (13%), COVID-19 (12%) y cefalea (11%).

**Conclusión:** El frexalimab muestra datos favorables de seguridad y una reducción sostenida en la actividad de la enfermedad evaluada por RMN durante 18 meses.

## 21108. MODELADO DEL RIESGO DE INFECCIÓN EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE: EVENTOS INICIALES Y RECURRENTES EN UN ESTUDIO DE COHORTE EMPAREJADO BASADO EN POBLACIÓN EN CATALUÑA

Guio Sánchez, C.<sup>1</sup>; Cárdenas Robledo, S.<sup>1</sup>; Tur Gómez, C.<sup>1</sup>; Carbonell Mirabent, P.<sup>1</sup>; Carvajal Junco, R.<sup>1</sup>; Cobo Calvo, A.<sup>1</sup>; Ruiz Camps, I.<sup>2</sup>; Albasanz Puig, A.<sup>2</sup>; Falcó Roget, A.<sup>2</sup>; Romero Herrero, D.<sup>3</sup>; Trejo, J.<sup>3</sup>; Borras, B.<sup>4</sup>; Río Izquierdo, J.<sup>1</sup>; Castillo Justribó, J.<sup>1</sup>; Mongay Ochoa, N.<sup>1</sup>; Vidal Jordana, A.<sup>1</sup>; Arrambide García, G.<sup>1</sup>; Fernández, V.<sup>1</sup>; Rodríguez Acevedo, B.<sup>1</sup>; Zalbalza de Torres, A.<sup>1</sup>; Midaglia Fernández, L.<sup>1</sup>; Bollo, L.<sup>1</sup>; Braga, N.<sup>1</sup>; Vilaseca Jolonch, A.<sup>1</sup>; Ariño Rodríguez, H.<sup>1</sup>; Pappolla, A.<sup>1</sup>; Galán Cartaña, I.<sup>1</sup>; Comabella López, M.<sup>1</sup>; Sastre Garriga, J.<sup>1</sup>; Montalban Gairín, X.<sup>1</sup>; Tintoré Subirana, M.<sup>1</sup>; Otero Romero, S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centre d'Esclerosis Múltiple de Catalunya (Cemcat). Servicio de Neurología. Hospital Universitari Vall d'Hebron; <sup>2</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitari Vall d'Hebron; <sup>3</sup>Servicio de Microbiología. Hospital Universitari Vall d'Hebron; <sup>4</sup>Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Universitari Vall d'Hebron.

**Objetivos:** Investigar la ocurrencia y gravedad de infecciones en pacientes con esclerosis múltiple (PCEM) en comparación con controles en Cataluña.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo de cohortes emparejados. Datos obtenidos del sistema de atención primaria de Cataluña (SIDIAP). Se incluyeron PCEM diagnosticados entre 2006 y 2022, emparejados con controles por sexo, año de nacimiento, centro de atención primaria y estatus socioeconómico. Se identificaron infecciones no graves (ambulatorias) y graves (ingreso) a partir de códigos CIE-10 desde el primer código G35-CIE 10 registrado hasta la censura (muerte, traslado o fin del seguimiento). Se calcularon tasas de incidencia de infección (TII). Se realizó un análisis de sensibilidad de eventos múltiples con la

versión de Prentice-Williams-Peterson (PWP) del modelo de riesgos proporcionales de Cox para determinar factores predictivos de infección teniendo en cuenta su recurrencia.

**Resultados:** Incluimos 5.288 PCEM y 15.864 controles. Los PCEM mostraron mayor riesgo de infección (HR = 1,15, IC95%: 1,13-1,17), tanto no graves (HR = 1,12, IC95% 1,10-1,15) como graves (HR = 1,91, IC95% 1,75-2,10). La edad en la fecha índice de EM y una mayor privación socioeconómica fueron predictores independientes significativos de infecciones graves y no graves, y el sexo masculino de infecciones graves (HR = 1,28, IC95%: 1,13-1,45) según el modelo de PWP.

**Conclusión:** Los PCEM presentan mayor susceptibilidad a infecciones graves y no graves comparado con la población general. Destacamos la importancia de intensificar estrategias preventivas personalizadas en PCEM, considerando la recurrencia de eventos infecciosos y factores específicos como edad, sexo y estatus socioeconómico.

## 20236. IDENTIFICACIÓN DE CANDIDATOS A TRATAMIENTO DE ALTA EFICACIA EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE A TRAVÉS DE LA CARACTERIZACIÓN INMUNOFENOTÍPICA DEL SISTEMA INMUNITARIO

Vidal Guerrero, L.; Torres Iglesias, G.; López Molina, M.; Gallego, R.; Chamorro, B.; Puertas, I.; Díez-Tejedor, E.; Gutiérrez-Fernández, M.; Otero-Ortega, L.

Servicio de Neurología. Hospital Universitario La Paz.

**Objetivos:** Definir un perfil inmunofenotípico del sistema inmunitario para identificar aquellos pacientes con esclerosis múltiple (EM) candidatos a tratamientos de alta eficacia.

**Material y métodos:** Estudio prospectivo que incluyó 72 pacientes con EM que iniciaban tratamiento: 31 pacientes naïve y 41 pacientes que habían recibido tratamiento previo, siguiendo el protocolo de lavado posterterapia correspondiente. Se investigó el inmunofenotipo de 22 subpoblaciones inmunitarias mediante citometría de flujo espectral analizando la expresión de 16 *inmunoccheckpoints* en dichas subpoblaciones. Se estudió la correlación entre la frecuencia de cada subpoblación inmunitaria y su expresión de *inmunoccheckpoints* con la presentación de al menos 2 factores de mal pronóstico:  $\geq 20$  lesiones supratentoriales en resonancia magnética,  $\geq 2$  lesiones medulares o en tronco encéfálico,  $\geq 2$  brotes en el año previo,  $\geq 3$  puntos en la escala EDSS o un debut multifocal.

**Resultados:** Los pacientes con factores pronósticos desfavorables presentaron menor proporción de células B naïve ( $p = 0,047$ ) y mayor proporción de células B de memoria ( $p = 0,008$ ) y células T colaboradoras ( $p = 0,42$ ). Las células B de memoria mostraron niveles aumentados de OX40 en estos pacientes ( $p=0,025$ ). Los pacientes naïve con factores de mal pronóstico mostraron menor expresión de PD1 en monocitos intermedios ( $p = 0,019$ ) y los previamente tratados mostraron mayor expresión de CD28 en células dendríticas ( $p = 0,033$ ).

**Conclusión:** Nuestros hallazgos sugieren que un aumento en la proporción de subpoblaciones inmunitarias diferenciadas exacerbó la gravedad de la enfermedad y que la expresión de OX40, PD1 y CD28 se relacionan con factores de mal pronóstico y pueden servir como biomarcadores para identificar a pacientes candidatos a alta eficacia.

## 20419. EFICACIA DE FREXALIMAB EN EL IMPACTO FÍSICO Y PSICOLÓGICO Y EN LA FATIGA EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE RECURRENTE: RESULTADOS REPORTADOS EN EL MSIS-29V2 Y PROMIS-FATIGA-MS-8A EN UN ENSAYO CLÍNICO FASE 2

Rodríguez Acevedo, B.<sup>1</sup>; Vermersch, P.<sup>2</sup>; Giovannoni, G.<sup>3</sup>; Saubadu, S.<sup>4</sup>; Truffinet, P.<sup>4</sup>; Arnould, B.<sup>4</sup>; Hakimi-Hawken, N.<sup>4</sup>; Minor, C.<sup>4</sup>; Araujo, L.<sup>4</sup>; Gourlain, S.<sup>4</sup>; Msihid, J.<sup>4</sup>; Montalban, X.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neurología. Hospital Universitari Vall d'Hebron; <sup>2</sup>Inserm U1172. LilNCog, CHU Lille. FHU Precise. Université de Lille; <sup>3</sup>Queen

<sup>1</sup>Mary University of London; <sup>2</sup>Sanofi; <sup>3</sup>Centro de Esclerosis Múltiple de Cataluña (Cemcat). Departamento de Neurología-Neuroinmunología. Hospital Universitari Vall d'Hebron.

**Objetivos:** Evaluar el efecto del frexalimab, anticuerpo monoclonal anti-CD40L de segunda generación, en el impacto físico y psicológico de la enfermedad y en la fatiga reportada por los pacientes con esclerosis múltiple recurrente (EMR).

**Material y métodos:** Los participantes fueron aleatorizados para recibir frexalimab en dosis alta (n = 52) o baja (n = 51), o placebo (n = 12; n = 14) durante 12 semanas. Se usó el MSIS-29v2 (puntuaciones más altas indican mayor impacto) y el PROMIS-Fatiga-MS-8a (puntuaciones T más altas muestran mayor fatiga). Los cambios (basal vs. semana 12) se compararon *post hoc* entre grupos usando análisis de covarianza. Los valores P fueron nominales.

**Resultados:** La puntuación media (DE) global basal en las subescalas física y psicológica del MSIS-29v2 fueron 25,05 (23,05) y 34,55 (24,62), respectivamente, y 52,68 (10,68) en PROMIS-Fatiga-MS-8a. A la semana 12, el cambio medio ajustado (EE) en el impacto físico fue de -1,52 (1,95) en dosis alta, 0,43 (1,95) en dosis baja y 6,40 (2,79) en placebo, con mejora significativa en dosis alta frente a placebo (diferencia de medias ajustadas [IC95%]: -7,92 [-14,66, -1,18], p = 0,021) y mejora numérica en dosis baja (-5,97 [-12,71, 0,77], p = 0,082). No hubo diferencias significativas en las puntuaciones de impacto psicológico entre los grupos. La puntuación-T de PROMIS-Fatiga mostró una mejora significativa en dosis alta (-1,24 [0,96]; diferencia de medias ajustadas frente a placebo [IC95%]: -3,55 [-6,86, -0,25], p = 0,035) y dosis baja (-1,41 [0,96]; -3,73 [-7,03, -0,43], p = 0,027).

**Conclusión:** Estos hallazgos preliminares sugieren que el frexalimab mejoraría el impacto físico y la fatiga en la EMR.

## 21113. ANÁLISIS LONGITUDINAL DE BIOMARCADORES NEURO-GLIALES SÉRICOS EN MOGAD: ESTUDIO “MULTIMOGAD”

Villacíeros Álvarez, J.<sup>1</sup>; Mariotto, S.<sup>2</sup>; Espejo Ruiz, C.<sup>1</sup>; Arrambide García, G.<sup>1</sup>; Dinoto, A.<sup>2</sup>; Fissolo, N.<sup>1</sup>; Gutiérrez, L.<sup>1</sup>; Mulero Mula, P.<sup>3</sup>; Rubio, L.<sup>4</sup>; Nieto, P.<sup>4</sup>; Alcalá, C.<sup>5</sup>; Meca Lallana, J.<sup>6</sup>; Millán, J.<sup>6</sup>; Bernard Valnet, R.<sup>7</sup>; González, I.<sup>8</sup>; Orviz, A.<sup>9</sup>; Tellex, R.<sup>9</sup>; Navarro, L.<sup>10</sup>; Presas Rodríguez, S.<sup>11</sup>; Ramo Tello, C.<sup>11</sup>; Romero Pinel, L.<sup>12</sup>; Martínez Yélamos, S.<sup>12</sup>; Coello, J.<sup>13</sup>; Alonso, A.<sup>14</sup>; Piñar, R.<sup>15</sup>; Álvarez, G.<sup>16</sup>; Benyahya, L.<sup>17</sup>; Trouillet Assant, S.<sup>17</sup>; Dyon Tafani, V.<sup>17</sup>; Froment, C.<sup>17</sup>; Ruet, A.<sup>18</sup>; Bourre, B.<sup>19</sup>; Deschamps, R.<sup>20</sup>; Papei, C.<sup>20</sup>; Maillart, E.<sup>21</sup>; Kerschen, P.<sup>22</sup>; Ayrignac, X.<sup>23</sup>; Rovira Cañellas, A.<sup>24</sup>; Auger, C.<sup>24</sup>; Audoin, B.<sup>25</sup>; Montalban Gairin, X.<sup>1</sup>; Tintoré Subirana, M.<sup>1</sup>; Cobo Calvo, A.<sup>1</sup>; Marignier, R.<sup>17</sup>

<sup>1</sup>Centre d'Esclerosis Múltiple de Catalunya (Cemcat). Servicio de Neurología. Hospital Universitari Vall d'Hebron; <sup>2</sup>Department of Neurosciences, Biomedicine, and Movement Sciences. University of Verona; <sup>3</sup>Servicio de Neurología. Hospital Clínico Universitario de Valladolid; <sup>4</sup>Servicio de Neurología. Hospital Universitario Rey Juan Carlos; <sup>5</sup>Unidad de Neuroinmunología. Hospital Universitari i Politècnic La Fe; <sup>6</sup>Unidad de Neuroinmunología Clínica. CSUR de Eclerosis Múltiple. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca; <sup>7</sup>Neurology Service. Centre Hospitalier Universitaire Vaudois. University of Lausanne; <sup>8</sup>Servicio de Neurología. Hospital Álvaro Cunqueiro; <sup>9</sup>Servicio de Neurología. Hospital Universitario Fundación Jiménez Diaz; <sup>10</sup>Servicio de Neurología. Hospital General Universitario de Elche; <sup>11</sup>MS-Neuroimmunology Unit. Neurosciences Department. Germans Trias i Pujol Hospital; <sup>12</sup>Multiple Sclerosis Unit. Department of Neurology. Hospital Universitari de Bellvitge. Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge; <sup>13</sup>Servicio de Neurología Hospital General Universitario Gregorio Marañón; <sup>14</sup>Servicio de Neurología. Hospital Regional Universitario de Málaga; <sup>15</sup>Servicio de Neurología. Hospital Universitario Clínico San Cecilio; <sup>16</sup>Unitat de Neuroimmunología i Esclerosis Múltiple Territorial Girona (UNIEMTG). Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta. Hospital Santa Caterina; <sup>17</sup>Service de Neurologie, Sclérose en Plaques, Pathologies de la Myéline et Neuro-Inflammation. Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer. Hospices Civils de Lyon; <sup>18</sup>Service de Neurologie. Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux;

<sup>19</sup>Service de Neurologie. Centre hospitalier universitaire-Hôpitaux de Rouen; <sup>20</sup>Service de Neurologie. Foundation Adolphe de Rothschild Hospital; <sup>21</sup>Multiple Sclerosis Center. Hôpital Pitié-Salpêtrière; <sup>22</sup>Service de Neurologie. Centre Hospitalier de Luxembourg; <sup>23</sup>Service de Neurologie. Montpellier University Hospital; <sup>24</sup>Sección de Neurorradiología. Hospital Universitari Vall d'Hebron; <sup>25</sup>Service de Neurologie. Aix Marseille Université. Assistance publique - Hôpitaux de Marseille. Hôpital de la Timone. Centre national de la recherche scientifique. Center for Magnetic Resonance in Biology and Medicine.

**Objetivos:** Caracterizar biomarcadores neurogliales en suero y analizar su utilidad para predecir brotes y discapacidad en MOGAD.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo de pacientes adultos MOGAD y esclerosis múltiple (EM), con muestras de suero basal ( $\leq$  3 meses desde el inicio) y seguimiento ( $>$  6 meses desde la basal). Se analizaron la cadena ligera de neurofilamento (sNFL) y la proteína ácida fibrilar glial (sGFAP) utilizando Simoa HD-1, y se compararon los valores entre cohortes. En MOGAD, se evaluó la asociación entre biomarcadores y variables clínicas basales, y se analizó su valor predictivo de discapacidad y brotes mediante regresión lineal y de Cox multivariados.

**Resultados:** Se incluyeron 89 pacientes MOGAD y 32 EM. La cohorte MOGAD presentó menor proporción de mujeres (p = 0,020), mayor EDSS inicial (p = 0,046) y menor presencia de bandas oligoclonales (p < 0,001). Los niveles basales de sNFL fueron más elevados en MOGAD vs. EM (mediana [RIC] 2,58 [1,75-3,19] vs. 1,94 [0,58-2,70]; p = 0,017). En MOGAD, los niveles basales de sNFL y sGFAP se asociaron con el EDSS inicial (8 0,15, IC95% [0,03; 0,27], p = 0,018; 0,15 [0,07; 0,23], p < 0,001, respectivamente). Los deltas $[\Delta]$ -biomarcadores (valores basales-valores seguimiento) se asociaron con  $\Delta$ EDSS (EDSS inicial-EDSS final):  $\Delta$ sNFL 8 0,58 [0,03; 1,13], p = 0,039;  $\Delta$ sGFAP 3,76 [1,83; 7,72], p < 0,001. Valores basales elevados de sNFL aumentaron el riesgo de primer brote en pacientes con MOGAD con neuritis óptica (*hazard-ratio* 6,58 [1,74; 24,86]; p = 0,005), con una tendencia en la cohorte total (p = 0,061).

**Conclusión:** Nuestros resultados de sNFL y sGFAP sugieren un daño neuroaxonal y astrocítico inicial en MOGAD y la utilidad de estos biomarcadores para predecir recuperación clínica y recurrencias.

## 20438. EFICACIA Y SEGURIDAD DE TOLEBRUTINIB VERSUS PLACEBO EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE SECUNDARIA PROGRESIVA NO RECURRENTE: RESULTADOS DEL ENSAYO HERCULES DE FASE 3

Oreja Guevara, C.<sup>1</sup>; Fox, R.<sup>2</sup>; Bar-Or, A.<sup>3</sup>; Traboulsee, A.<sup>4</sup>; Giovannoni, G.<sup>5</sup>; Vermersch, P.<sup>6</sup>; Syed, S.<sup>7</sup>; Li, Y.<sup>7</sup>; Vargas, W.<sup>7</sup>; Turner, T.<sup>7</sup>; Wallstroem, E.<sup>7</sup>; Reich, D.<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neurología. Hospital Clínico San Carlos; <sup>2</sup>Centro Mellen para la Esclerosis Múltiple. Cleveland Clinic; <sup>3</sup>Centro de Neuroinflamación y Terapéutica Experimental. Departamento de Neurología. Universidad de Pensilvania; <sup>4</sup>División de Neurología. Universidad de Columbia Británica; <sup>5</sup>Instituto Blizard. Facultad de Medicina y Odontología. Universidad Queen Mary; <sup>6</sup>Inserm U1172. CHU Lille. Université de Lille. FHU Precise; <sup>7</sup>Sanofi; <sup>8</sup>Sección de Neurorradiología Traslacional. Institutos Nacionales de Salud.

**Objetivos:** Reportar los resultados del ensayo HERCULES (NCT04411641), que evaluó la eficacia y seguridad de tolebrutinib en participantes con esclerosis múltiple secundaria progresiva no recurrente (EMSPnr).

**Material y métodos:** Ensayo de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (2:1), de grupos paralelos y dirigido por eventos. Se incluyeron pacientes entre 18-60 años con EMSP, EDSS: 3,0-6,5, evidencia de progresión de la discapacidad los 12 últimos meses y sin brotes los 24 meses previos. El objetivo principal era el tiempo hasta la progresión confirmada de discapacidad a los 6 meses (PCD-6m) medida por EDSS. Los objetivos secundarios incluyeron medidas adicionales de discapacidad, resultados de resonancia magnética y seguridad.