

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

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

¹⁹Service de Neurologie. Centre hospitalier universitaire-Hôpitaux de Rouen; ²⁰Service de Neurologie. Foundation Adolphe de Rothschild Hospital; ²¹Multiple Sclerosis Center. Hôpital Pitié-Salpêtrière; ²²Service de Neurologie. Centre Hospitalier de Luxembourg; ²³Service de Neurologie. Montpellier University Hospital; ²⁴Sección de Neurorradiología. Hospital Universitari Vall d'Hebron; ²⁵Service 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 Δ EDSS (EDSS inicial-EDSS final): Δ sNFL 8 0,58 [0,03; 1,13], p = 0,039; Δ 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.¹; Fox, R.²; Bar-Or, A.³; Traboulsee, A.⁴; Giovannoni, G.⁵; Vermersch, P.⁶; Syed, S.⁷; Li, Y.⁷; Vargas, W.⁷; Turner, T.⁷; Wallstroem, E.⁷; Reich, D.⁸

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

Resultados: Se aleatorizaron 1.131 participantes en 31 países entre el 23 octubre 2020 y el 12 enero 2023 (edad media: 48,9 años; 62% mujeres). El tiempo medio desde el inicio de los síntomas de la EM remitente-recurrente (EMRR) fue de 17,3 años y el tiempo medio desde el último brote fue de 7,5 años. La mayoría de los participantes (77%) habían recibido ≥ 1 terapia modificadora de la enfermedad. En la basal, la puntuación media de EDSS era 5,53 (mediana 6,0; rango intercuartílico 5,0-6,3), el 12,8% de los participantes tenían lesiones T1 realizadas con gadolinio y el volumen medio (DE) de la lesión T2 fue de 18,9 (14,6) cm³. Se espera que la última visita de los participantes ocurra en julio de 2024. Los resultados de eficacia y seguridad se presentarán en ECTRIMS.

Conclusión: Los resultados del HERCULES informarán sobre la eficacia y seguridad de tolebrutinib en EMSPrn.

21148. ANÁLISIS DE LA TENDENCIA DE PRESCRIPCIÓN DEL PRIMER TRATAMIENTO MODIFICADOR DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN LOS ÚLTIMOS 12 AÑOS EN DOS HOSPITALES COMARCALES

Rodado Mieles, S.¹; Martín Álvarez, R.¹; Ortega Suero, G.¹; Pacheco Jiménez, M.¹; Moreno Gambín, M.²; Velyos Galán, A.¹; Millán Pascual, J.³; García Jiménez, M.¹; Calvo Alzola, M.¹; Araque Arroyo, P.⁴; Proy Vega, B.⁴; López Sánchez, P.⁵; Domingo Santos, Á.¹

¹Servicio de Neurología. Complejo Hospitalario La Mancha Centro; ²Servicio de Neurología. Hospital General de Tomelloso; ³Servicio de Neurología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca; ⁴Servicio de Farmacia Hospitalaria. Complejo Hospitalario La Mancha Centro; ⁵Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital General de Tomelloso.

Objetivos: En la última década se ha producido una avalancha de nuevas terapias modificadoras (TME) de la esclerosis múltiple (EM) que nos permiten personalizar cada vez más el tratamiento de los pacientes. Además, diversos estudios avalan el beneficio del inicio precoz del tratamiento así como el uso de terapias de alta eficacia desde el inicio en pacientes con debut agresivo de la enfermedad.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de todos los pacientes con EM que iniciaron tratamiento entre los años 2012 y 2023, agrupados en 3 períodos temporales (Grupo 1 [G1] 2012-2015; Grupo 2 [G2] 2016-2019; Grupo 3 [G3] 2020-2023), en la consulta monográfica de Neuroinmunología de dos hospitales comarcas.

Resultados: Obtuvimos 158 pacientes, 61,4% mujeres. Mediana de tiempo de evolución de la enfermedad (años) hasta el inicio del primer TME fue: G1 (4); G2 (2); G3 (0,5). Primer TME iniciado por nuestros pacientes fue (tratamientos plataforma/orales/monoclonales, en %): G1 (77,4/17/5,7); G2 (43,1/40/15,4); G3 (12,5/32,5/55).

Conclusión: En los últimos 12 años se observa una clara tendencia hacia una reducción del uso de los fármacos plataforma (interferones y glatiramer) como primera opción terapéutica, en favor de fármacos orales, efectivos y más cómodos para muchos pacientes, y fundamentalmente de fármacos monoclonales que han demostrado un control más rápido de la actividad de la enfermedad en pacientes de inicio agresivo. Además, la indicación de ocrelizumab en formas primariamente progresivas activas aumenta también el uso de dicho fármaco en pacientes naïve.

21531. EFICACIA Y SEGURIDAD EN PRÁCTICA CLÍNICA REAL CON OFATUMUMAB

Gómez Estévez, I.¹; García Vasco, L.¹; Alba Suárez, E.¹; Aguilera Carretero, L.²; Bullón Sánchez, C.²; Besada López, C.¹; Castro Hernández, M.²; Oreja Guevara, C.¹

¹Servicio de Neurología. Hospital Clínico San Carlos. Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC);

²Servicio de Neurología. Hospital Clínico San Carlos.

Objetivos: Analizar la eficacia y seguridad en el primer de tratamiento con ofatumumab.

Material y métodos: Estudio prospectivo observacional en el que se analizan 56 pacientes EMRR en tratamiento con ofatumumab.

Resultados: La edad media al inicio del tratamiento fue de 40,14 años (22-65), tiempo medio de evolución de la enfermedad de 12,9 (0-31). La EDDS media fue 2,08 (0-6) y se ha mantenido estable en el primer año EDSS 1,87 (0-6). El 17% de los pacientes eran naïve y el 48% venían de tratamientos de alta o muy alta eficacia. El motivo para el cambio a ofatumumab fue actividad clínica y/o radiológica en 26,2%. El tiempo medio con ofatumumab es de 11 meses (0-18). La tasa anualizada de brotes (TAB) al inicio era de 0,29 para el total de pacientes y de 1 en los naïve; a los 12 meses para ambos grupos la TAB es de 0,8. La media de lesiones Gd+ en la RM basal era de 0,19 (0-3) y de 0,89 en los naïve. En 22 pacientes se ha realizado la RM al año sin nuevas lesiones, habiendo alcanzado NEDA3. Ningún paciente ha presentado efectos adversos moderados o graves. Se observa una estabilidad en las pruebas realizadas al año al comparar con la basal: SMND basal 57 y 54 al mes 12 ($p = 0,114$); 9-hole test-mano dominante basal 20,8 seg y 20,6 seg al mes 12 ($p = 0,432$) y en el test de los 25 pasos 5,8 seg basal y 5,7 seg al mes 12 ($p = 0,810$), MSIS-29 basal 49,7 y 49 al mes 12 ($p = 0,101$).

Conclusión: El ofatumumab es un fármaco bien tolerado por los pacientes. La eficacia y seguridad es similar a la descrita en los ensayos pivotales.

Enfermedades desmielinizantes IV

20109. DESREGULACIÓN DE MIR-21 EN MODELOS EX VIVO E IN VITRO DE DESMIELINIZACIÓN Y NEUROINFLAMACIÓN

Muñoz San Martín, M.¹; Finlay, C.²; Ramió Torrentà, L.³; Dombrowski, Y.⁴; Gárate, G.¹; Pascual, J.⁵; González Quintanilla, V.⁵; McCoy, C.⁶; Dowling, J.⁶

¹Servicio de Neurociencias. Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL); ²Trinity Translational Medicine Institute. Trinity College Dublin; ³Unidad de Neuroinmunología y Esclerosis Múltiple. Institut d'Investigació Biomèdica de Girona; ⁴Wellcome-Wolfson Institute for Experimental Medicine. Queen's University Belfast; ⁵Servicio de Neurología. Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL); ⁶School of Pharmacy and Biomolecular Sciences. Royal College of Surgeons in Ireland.

Objetivos: Las características patológicas de la esclerosis múltiple incluyen la desmielinización y la neuroinflamación. El objetivo de este estudio fue estudiar microRNAs (miRNAs), mecanismo epigenético implicado en las interacciones gen-ambiente, en modelos murinos de desmielinización y neuroinflamación como el cultivo organotípico de cerebro (COC) ex vivo o la activación de microglía *in vitro*.

Material y métodos: Para inducir la desmielinización en COC se utilizó lisolecitina y se permitió que los cultivos remielinizaran espontáneamente. Se activaron cultivos murinos primarios mixtos gliales y de microglía con lipopolisacárido (LPS) durante 24 y 48 horas. La expresión de miRNAs se analizó mediante paneles OpenArray y qPCR. Se realizó un análisis de secuenciación *single-cell* (sc-seq) en COC para identificar los genes diana implicados en desmielinización y neurorreparación mediante la plataforma BD Rhapsody.

Resultados: El análisis mediante paneles OpenArray identificó una sobreexpresión de miR-21-5p durante la desmielinización y remielinización. Repositorios públicos de perfiles de miRNAs determinaron que miR-21-5p está altamente expreso en microglía. El análisis sc-seq reveló diferencias en las frecuencias de poblaciones celulares y cambios en la expresión de genes diana de miR-21 entre las diferentes condiciones experimentales (Il-1B, Moxd1, Sod3). Al analizar la