

Neuro SUMMIT

2025

BIOMARCADORES

UN PASO MÁS HACIA
LA MEDICINA PERSONALIZADA

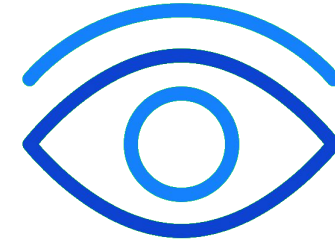
Avanzando en la planificación familiar

Dr. Ramón Villaverde

H. General Universitario Morales Meseguer,
Murcia

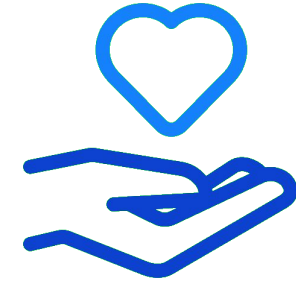
Conflictos de interés

- Compensación por conferencias por parte de Merck, Novartis y Roche.
- Ayudas para asistir a Congresos por parte de Merck y Roche.
- Participación en ensayos clínicos: Roche, Sanofi, Biogen, Sanofi-Genzyme.
- Miembro del Comité Regional Asesor para el Tratamiento de la EM y de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica.



Introducción

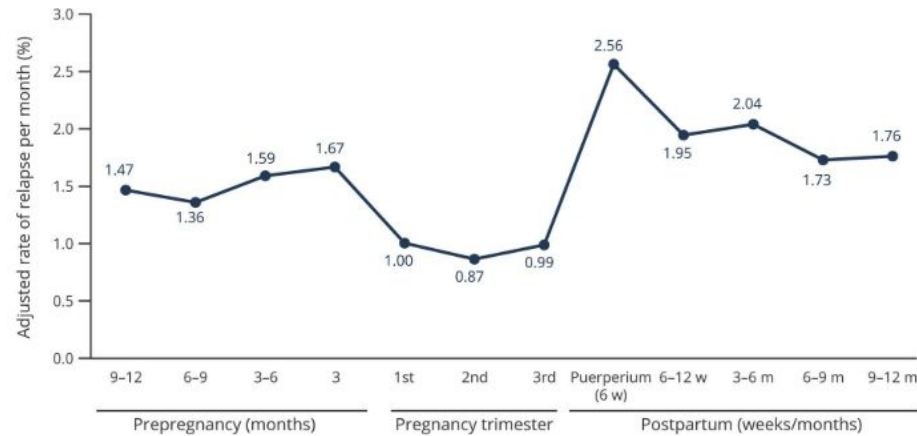
- La mayoría de los **tratamientos** aprobados para EM **no se recomiendan durante el embarazo**, algunos están contraindicados y lo mismo sucede en la **lactancia**.¹
- La **discontinuación** de los TMEs antes del embarazo puede **aumentar el riesgo de actividad** de la enfermedad en la madre.¹
- Adicionalmente, el **riesgo de brotes** aumenta en las mujeres con EM durante el **periodo posparto**.²
- Para evitar resultados subóptimos de la enfermedad a largo plazo, se debería priorizar el control de la actividad de la EM con un tratamiento y tenerlo en cuenta en la planificación familiar.³ Se recomienda que **la actividad de la enfermedad esté bien controlada un año antes de la concepción** o incluso dos años si la EM es de alta actividad.⁴



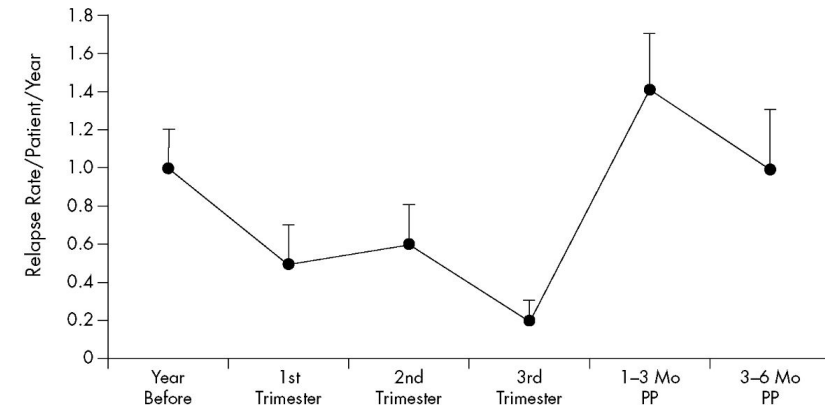
A pesar de considerarse un periodo de estabilidad de la EM:

- Aprox 12-30% de mujeres tendrá un brote en el embarazo
- Hasta un 14-30% tendrá brotes en el primer trimestre postparto y 50 % en el primer semestre
- Los brotes postparto son más graves y determinan más discapacidad

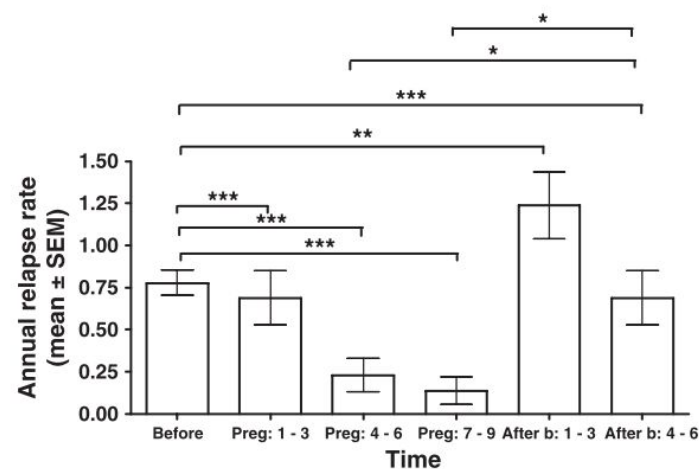
Actividad de la enfermedad durante el embarazo y tras el parto



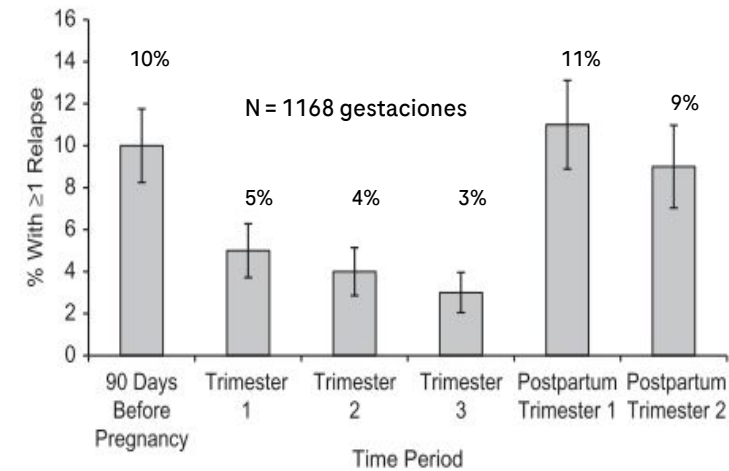
Houtchens et al Neurology 2018; 91, e1573



Saraste et al Gender Medicine 2007



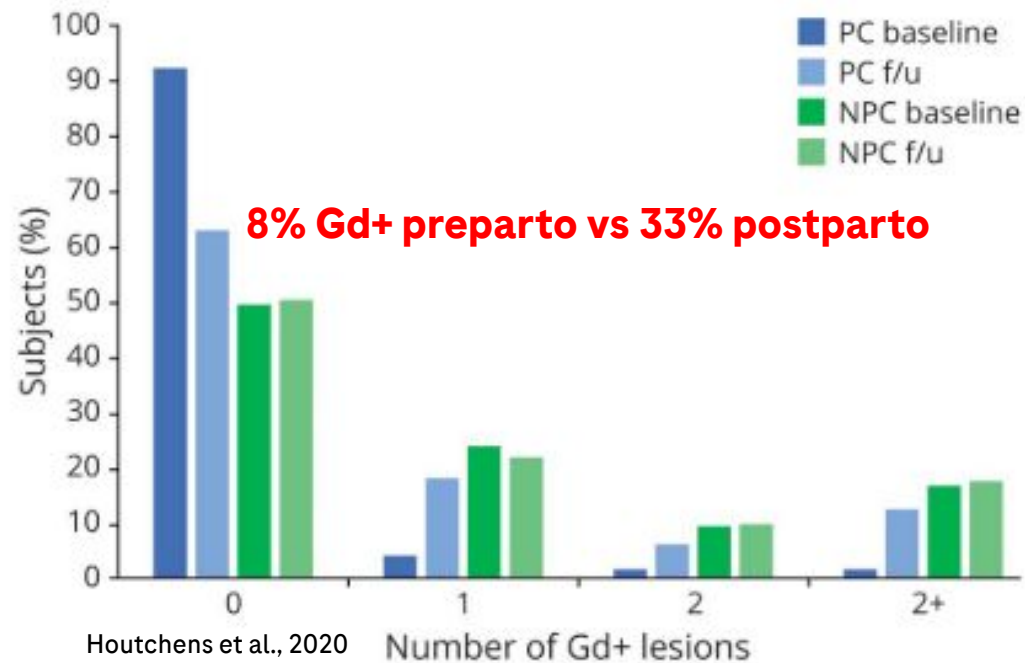
Hellwig et al Acta Neurol Scand 2008



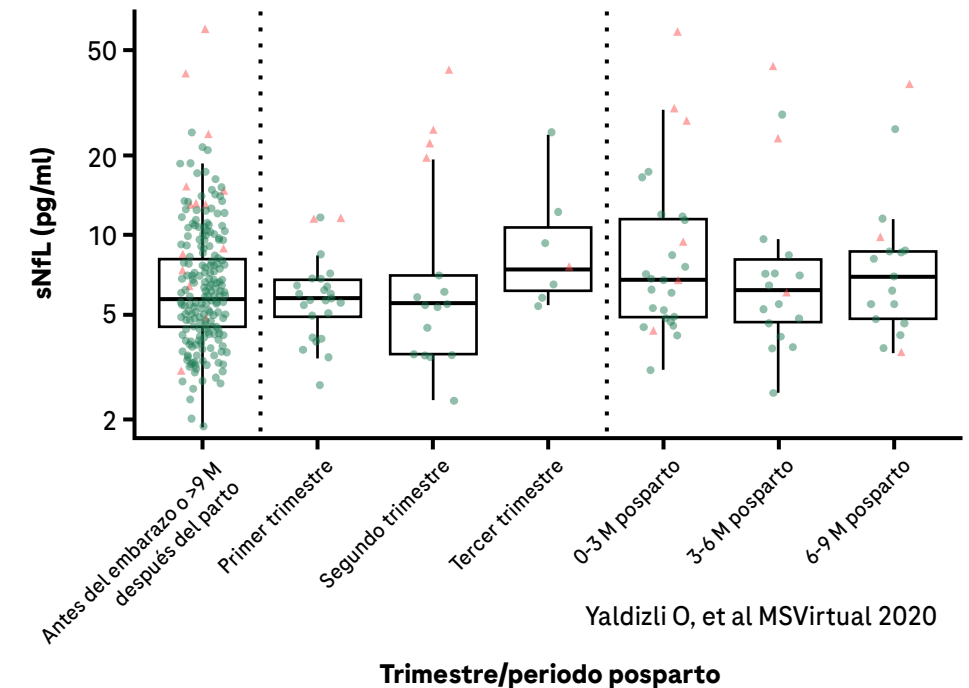
MacDonald SC., et al Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2019

Aumento de actividad postparto

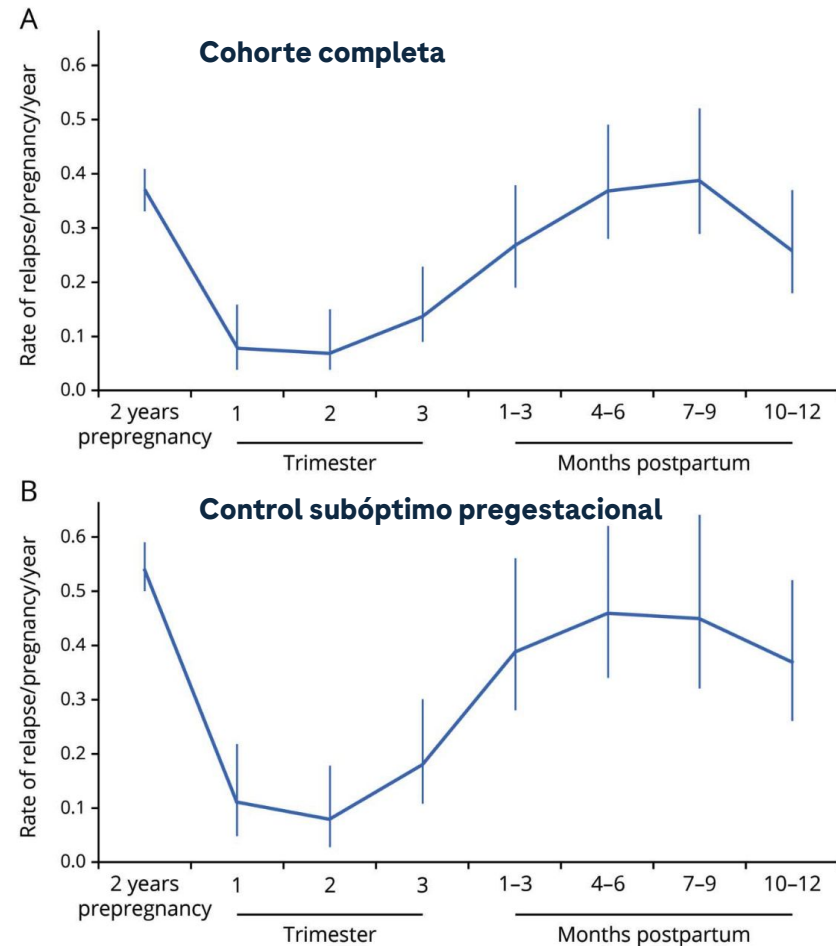
- PATRÓN SIMILAR EN ESTUDIOS DE RM Y NFLs
 - Incremento postparto de nº lesiones T2 y Gd+
 - Aumento de NFLs postparto en embarazos con actividad y tras interrumpir TME



NPC = no pregnancies cohort PC = pregnancies cohort



Pregnancy-related relapses and breastfeeding In a contemporary multiple sclerosis cohort

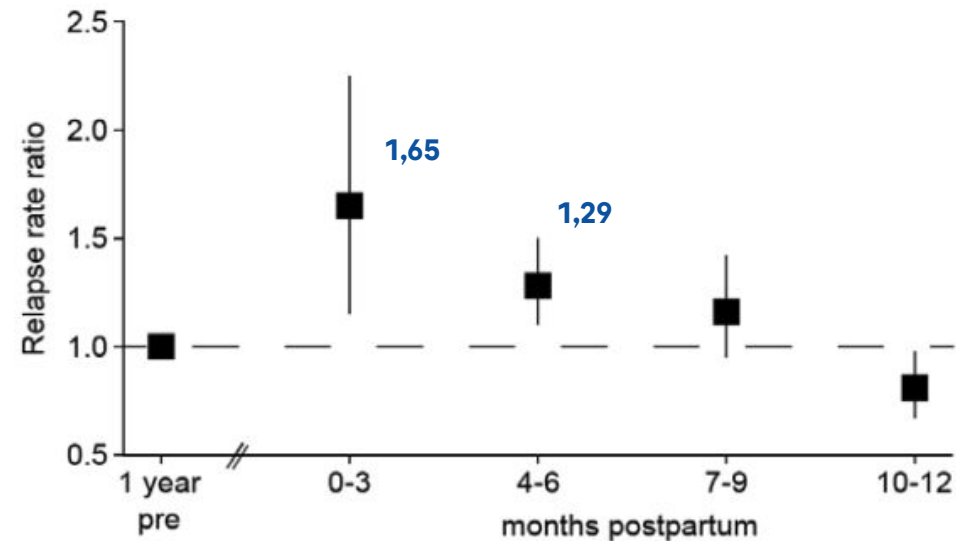
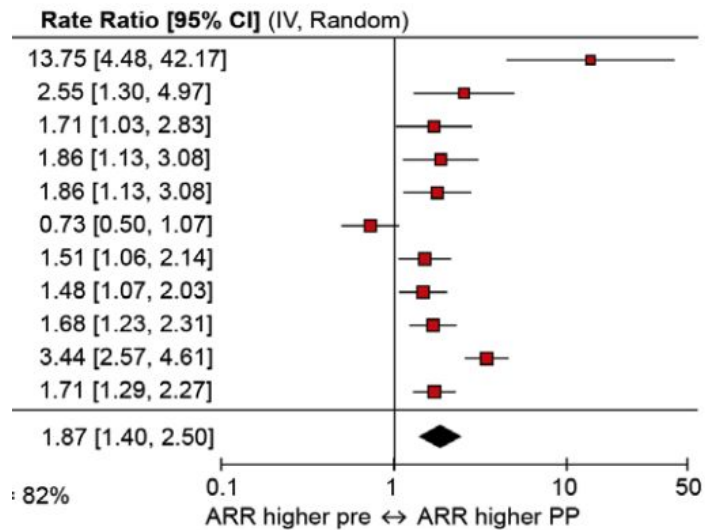


- En esta cohorte ya no se describe aumento de la TAB tras el parto
- N=466, 48,4% discontinuaron TME 1 año antes del embarazo, del resto (51,6%) el 93,7% IFN o AG, y sólo la mitad (25,8% del total) lo llevaban en el momento de la concepción. Sólo el 2,8% usaron TME de alta eficacia
- SE RETIRARON TME Y EVITARON TME DE ALTA EFICACIA
- ¡¡TAB de 0,3-0,4 tras el parto !!

Postpartum relapse risk in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis

Charlotte Schubert ¹, Lea Steinberg ¹, Julia Peper ², Caren Ramien ¹,
Kerstin Hellwig,³ Sascha Köpke ⁴, Alessandra Solari ⁵, Andrea Giordano ⁵,
Stefan M Gold ^{1,6}, Tim Friede ⁷, Christoph Heesen ¹, Anne Christin Rahn ²

Media TAB preconcepcional = 0,36

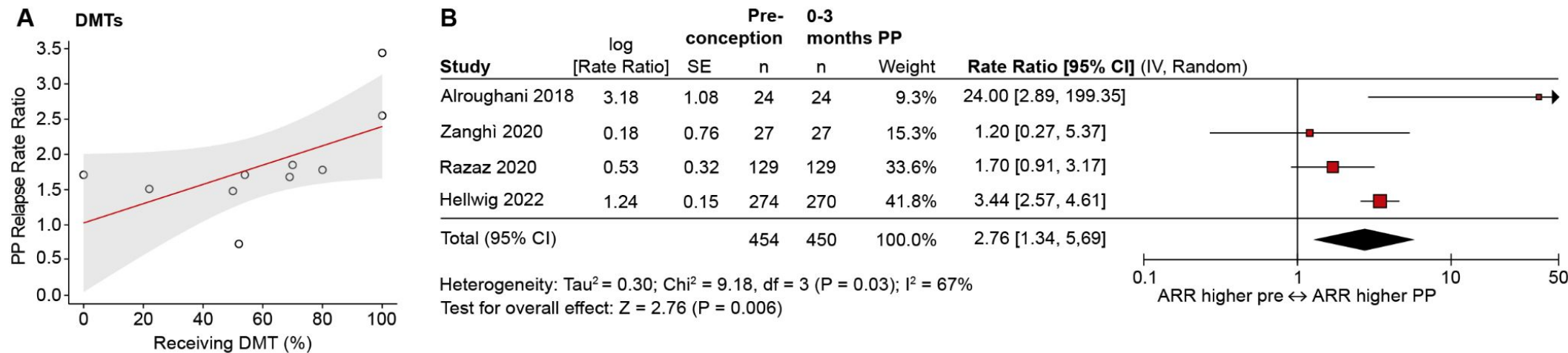


TAB Pregestacional vs 0-3m postparto = 1,81 (1,4-2,5)

TAB Pregestacional vs 0-12m postparto= 1,29 (1,08-1,54)

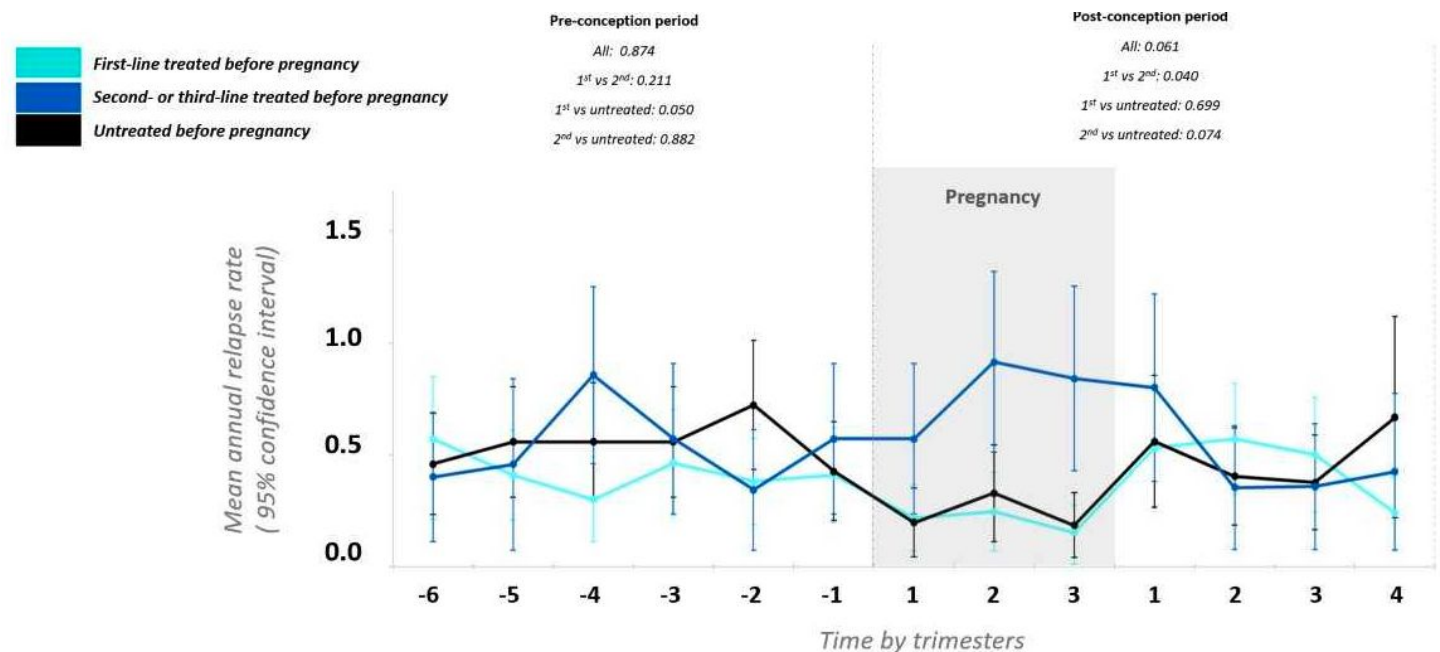
Postpartum relapse risk in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis

Charlotte Schubert ¹, Lea Steinberg ¹, Julia Peper ², Caren Ramien ¹, Kerstin Hellwig³, Sascha Köpke ⁴, Alessandra Solari ⁵, Andrea Giordano ⁵, Stefan M Gold ^{1,6}, Tim Friede ⁷, Christoph Heesen ¹, Anne Christin Rahn ²



TME de alta actividad preconcepcional IRR 2,76

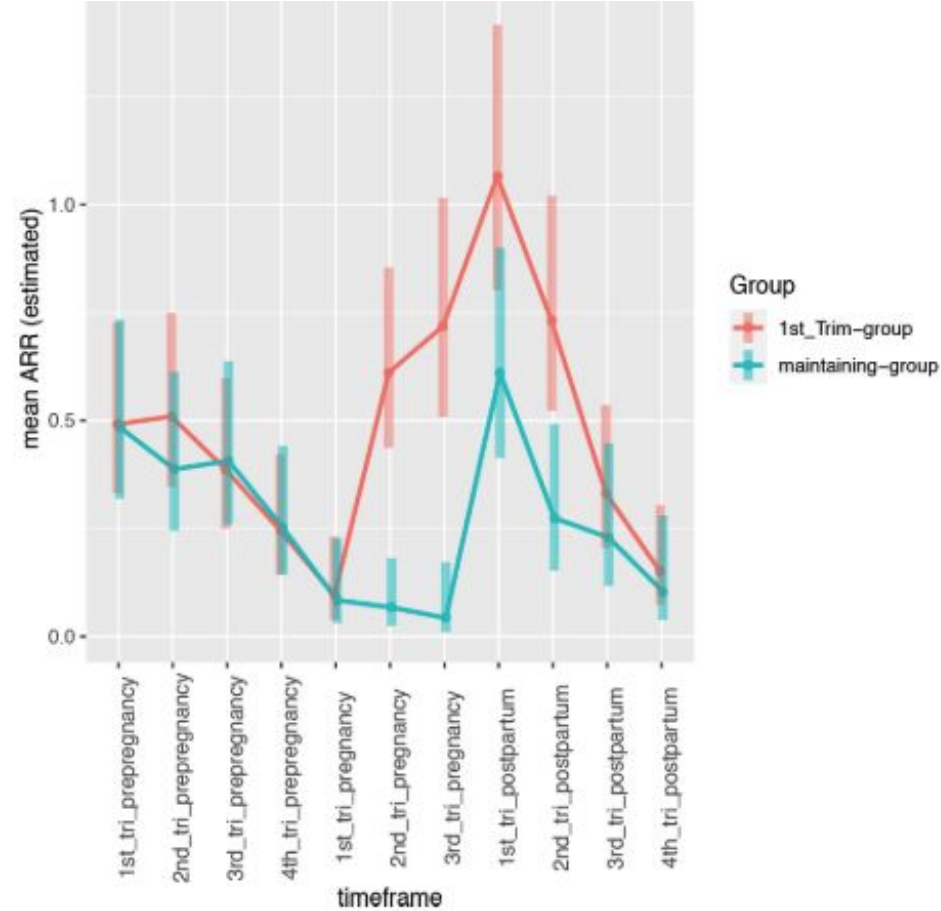
49% de las pacientes tratadas con NTZ antes del embarazo y 43,7% de las tratadas con FTY tuvieron al menos un brote durante el embarazo.



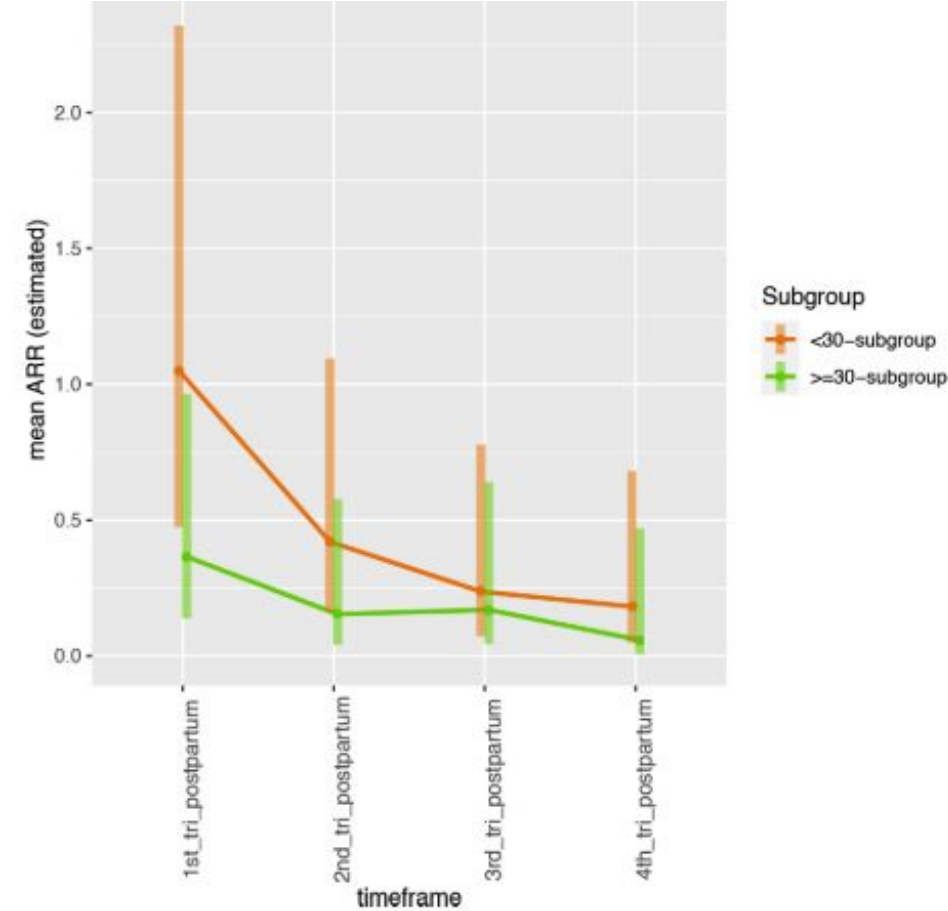
Sólo 47% de pacs con TME de 2^a-3^a línea estuvieron libres de brotes en el 1er T posparto vs 77% de las no tratadas y 75% de las tratadas con 1^a línea

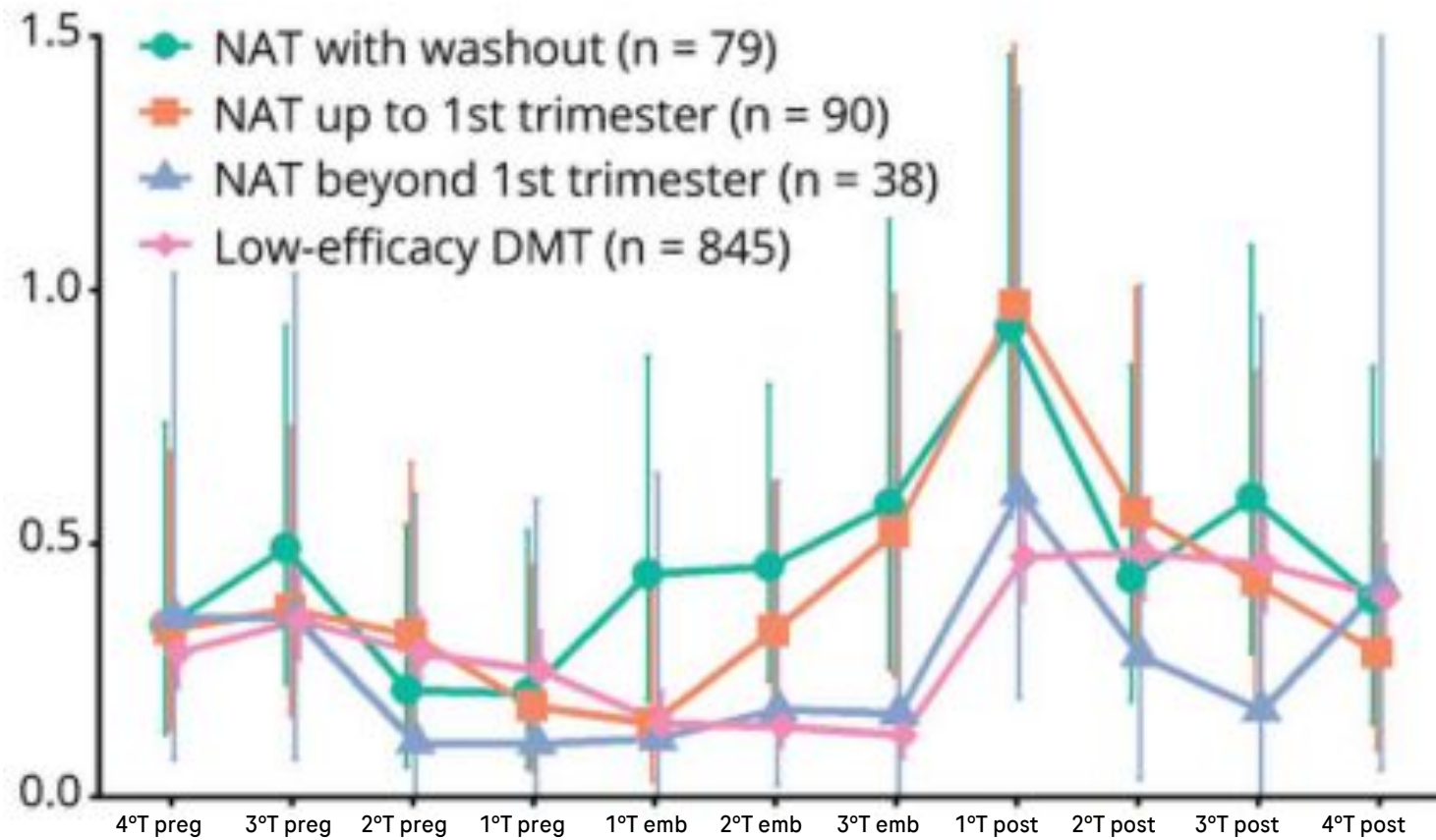
Number of patients													
First-line treated before pregnancy	147	147	147	147	147	147	147	147	147	146	140	136	134
Currently treated	96	109	118	127	128	113	94	22	17	23	76	103	109
Second- or third-line treated before pregnancy	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	68	67	66
Currently treated	64	62	61	54	61	52	41	7	5	7	50	58	59
Untreated before pregnancy	122	122	122	122	122	122	122	122	122	122	119	117	115
Currently treated	8	8	8	9	10	7	8	0	2	2	15	26	34
Comparison of ARR by trimester													
	-	-	-	-	-	-	0.030	0.001	<10 ⁻⁴	0.508	0.438	0.679	0.156

TAB en pacientes que retiran NTZ en el 1er T
VS
los que lo mantienen



TAB postparto en pacientes que retiran
NTZ antes de la sem 30 de gestación vs los
que lo mantienen > 30 sem





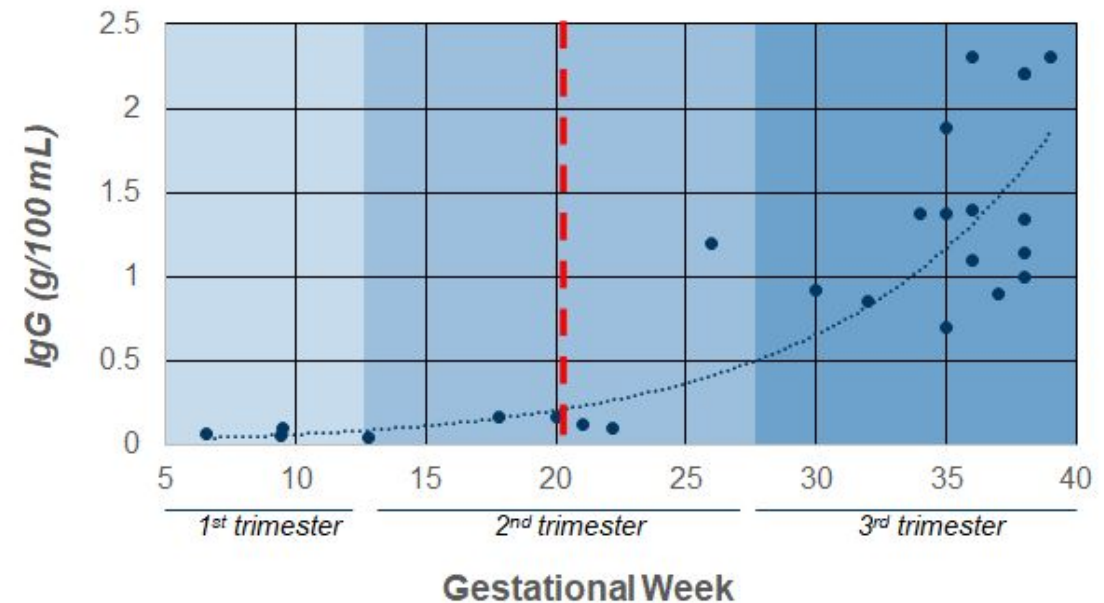
24,5 % reducción riesgo de brote por cada mes de mantenimiento de NTZ

Ocrelizumab y planificación familiar en mujeres con EM

Fundamento:

- Vida media promedio = 26 días. Eliminación casi completa ~ 4.5 meses
- Los Acs IgG1 no atraviesan la placenta en el primer trimestre del embarazo (Kane & Acquah 2009).
- Duración prolongada de los efectos biológicos
- No existe efecto rebote

Concentración de IgG fetal por semana de gestación



Todas las IgGs circulantes en el feto provienen de la madre por transferencia transplacentaria¹

Los niveles alcanzan las concentraciones séricas maternas alrededor de las 26 semanas de gestación²

1. Ayoola AA, et al. Birth 2010;37(1):37-43
2. Chakravarty EF et al. Blood 2011;117:1499-1506
3. Gitlin D et al. J Clin Invest 45(11):1826-1838

Ficha Técnica ocrelizumab: Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos mientras reciben ocrelizumab y durante 4 meses tras finalizar la última dosis de ocrelizumab administrada.

Cambio en la Ficha Técnica de Ocrevus – enero 2025

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos mientras reciben ocrelizumab y durante ~~12~~4 meses tras finalizar la última dosis de ocrelizumab administrada.

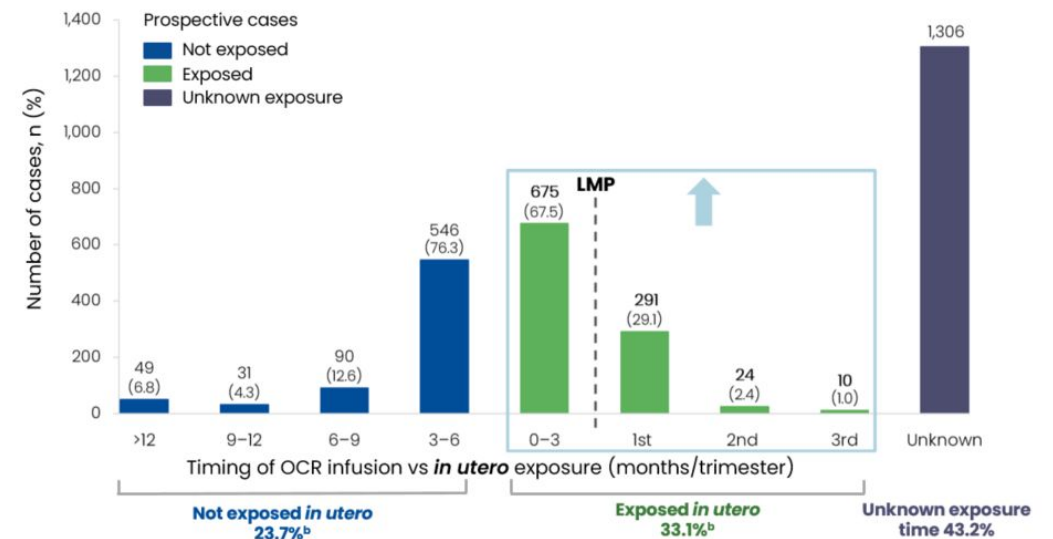
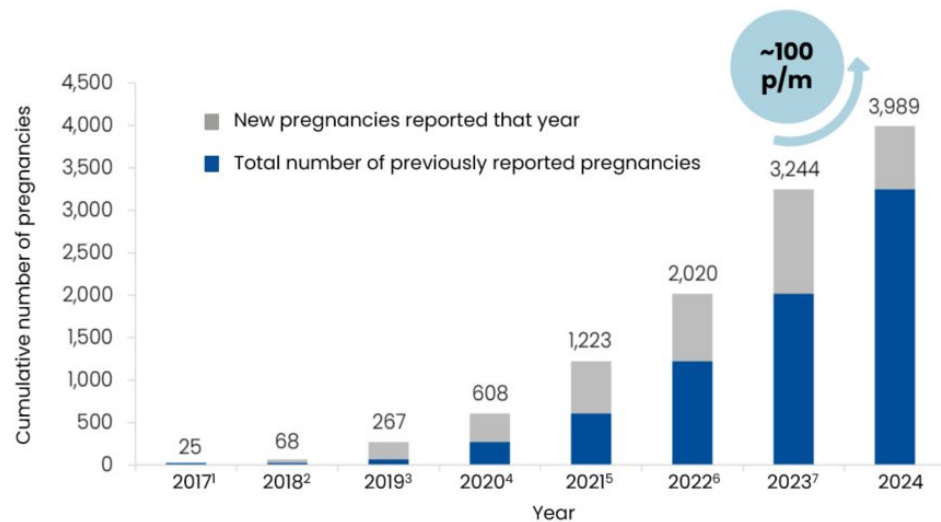
Ocrelizumab en la planificación familiar - Embarazo

Aproximadamente 4.000 embarazos, con datos de 1.000 embarazos con exposición intrauterina y recogida prospectiva de los datos → Corte de datos: 28 marzo 2024

Registro de
embarazos

De 2023 a 2024, el número de nuevos embarazos reportados en mujeres con EM tratadas con OCR aumentó en aproximadamente **~100 embarazos al mes**

La mayoría de los casos prospectivos fueron clasificados con exposición en útero



Ocrelizumab en la planificación familiar - Embarazo

Registro de
embarazos

La mayoría de los embarazos resultaron en **recién nacidos vivos (84,4%)** que fueron a **término completo (61,4%)**, y una pequeña proporción fue pretérmino (<37w, 8,0%)

Los que no fueron recién nacidos vivos fue embarazo ectópico (0,9%), finalización por decisión de médico/paciente (4,7%), aborto espontáneo ≤22 semanas (9,8%) y mortinato (0,2%). Los que no son a término completo o pretérmino es porque se desconoce la semana de gestación (30,7%)

Exposure based on last OCR dose ^a	Non-exposed <i>in utero</i> , prospective cases			Exposed <i>in utero</i> , prospective cases			Total prospective cases (n=3,022) ^b	Epidemiological rates	
Number of MS pregnancies	>6 months (n=170)	3–6 months (n=546)	Total non-exposed <i>in utero</i> (n=716)	0–3 months before LMP (n=675)	During pregnancy (n=325)	Total exposed <i>in utero</i> (n=1,000)		MS background rate	General population background rate
Known outcomes	n=106	n=348	n=454	n=437	n=218	n=655	n=1,502	–	–
Live births^c	91.5%	88.5%	89.2%	84.4%	88.5%	85.8%	84.4%	70.2–77.2 ¹	70.2 ¹
Full term (≥37 weeks) ^d	69.1%	73.4%	72.3%	68.5%	62.7%	66.5%	61.4%	–	–
Preterm (<37 weeks) ^d	7.2%	8.4%	8.1%	9.2%	7.3%	8.5%	8.0%	7.2–15.4 ^{1–4}	6.5–10.4 ^{1–4}
Unknown gestational week ^d	23.7%	18.2%	19.5%	22.2%	30.1%	24.9%	30.7%	–	–
Live births with MCA ^d	–	1.9%	1.5%	1.6%	2.1%	1.8%	1.3%	2.2–4.0 ^{1,3,4}	2.7–4.0 ^{1,4}
Ectopic pregnancy^c	–	0.9%	0.7%	0.9%	–	0.6%	0.9%	0.6–1.3 ^{1,2}	1.1–2.0 ^{1,2}
Elective termination	–	2.3%	1.8%	5.9%	6.9%	6.3%	4.7%	10.7–18.1 ¹	18.2 ¹
Intrauterine/foetal death^c									
Spontaneous abortion (≤22 weeks)	8.5%	8.3%	8.4%	8.0%	4.6%	6.9%	9.8%	10.5–11.6 ^{1–3}	10.0–20.0 ^{1,2}
Stillbirth (>22 weeks)	–	–	–	0.7%	–	0.5%	0.2%	0.3–0.6 ^{1,4}	0.2–0.7 ^{1,4}
Live births/stillbirths with MCA^e	–	1.9%	1.5%	1.9%	2.1%	1.9%	1.4%	2.2–4.0 ^{1,3,4}	2.7–4.0 ^{1,4}

Ocrelizumab en la planificación familiar - Embarazo

Registro de
embarazos

La mayoría de los embarazos resultaron en **recién nacidos vivos (84,4%)** que fueron a **término completo** (61,4%), y una pequeña proporción fue pretérmino (<37w, 8,0%)

Los que no fueron recién nacidos vivos fue embarazo ectópico (0,9%), finalización por decisión de médico/paciente (4,7%), aborto espontáneo ≤22 semanas (9,8%) y mortinato (0,2%). Los que no son a término completo o pretérmino es porque se desconoce la semana de gestación (30,7%)

Hubo una **proporción superior de embarazos finalizados por elección** en el grupo de exposición, pero la proporción general está **disminuyendo** (4,7% en 2024 vs 7,4% en 2023 y 11,5% en 2022)



La exposición de OCR en útero no se asoció a un aumento del riesgo de embarazos adversos o problemas en los bebés



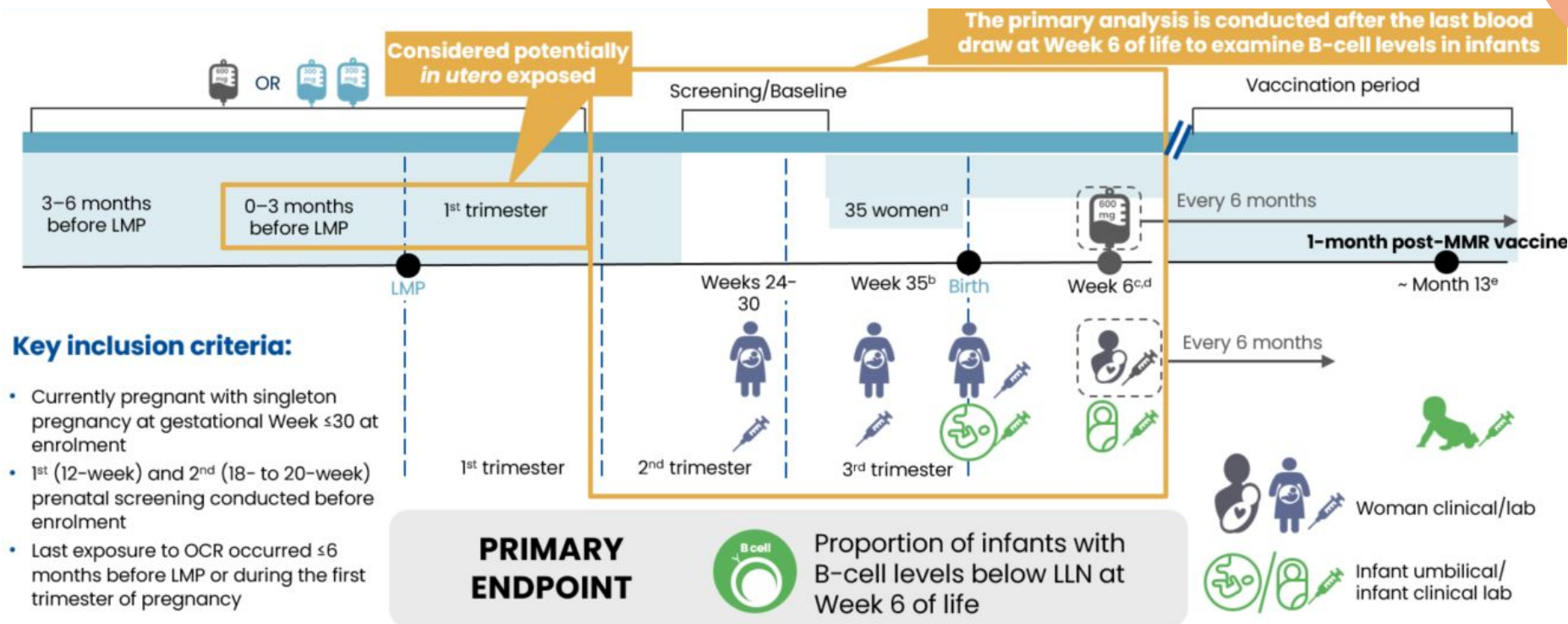
La frecuencia de anomalías congénitas estuvo en el rango reportado en otras cohortes de EM y de la población general

Esta es la base de
datos de embarazo
más grande
reportada de
antiCD20 en EM

Ocrelizumab en la planificación familiar - Embarazo

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos mientras reciben ocrelizumab y durante 4 meses tras finalizar la última dosis.

MINORE
es el primer y único estudio prospectivo para medir la transferencia placentaria de cualquier TME en EM



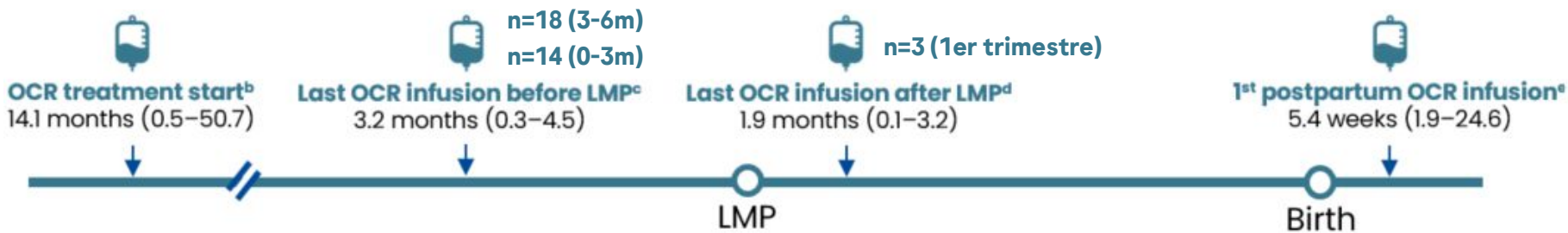
Objetivo: determinar hasta qué punto se produce la transferencia placentaria de OCR y en qué medida afecta a los LB de los recién nacidos.

Ocrelizumab en la planificación familiar - Embarazo

MINORE

At screening/baseline	Women (N=35)
Age, years	34 (26–41)
RRMS, n (%)	35 (100)
Duration since MS diagnosis, years	5.4 (1.0–17.0)
EDSS score	1.5 (0.0–4.5)
Gestational age, weeks	26 (22–30)
History of previous pregnancy, ^a n (%)	19 (54.3)
Full-term live birth	15 (78.9)

At birth	Infants (N=35)
Delivery, n (%)	
Vaginal	22 (62.9)
Vaginal (forceps/vacuum – instrumental)	4 (11.4)
Caesarean – scheduled	6 (17.1)
Caesarean – emergency	3 (8.6)
Gestational age (weeks)	39 (37–42)
Sex, n (%)	
Male	13 (37.1)
Female	22 (62.9)
Minor congenital anomalies,^b n (%)	2 (5.7)
Major congenital anomalies,^c n (%)	1 (2.9)



Ocrelizumab en la planificación familiar - Embarazo

MINORE

35 mujeres



n=32 (n=18, 3-6m; n=14, 0-3m),
prior to LMP (median 3.2 months)
n=3, 1st trimester

Weeks 24-30

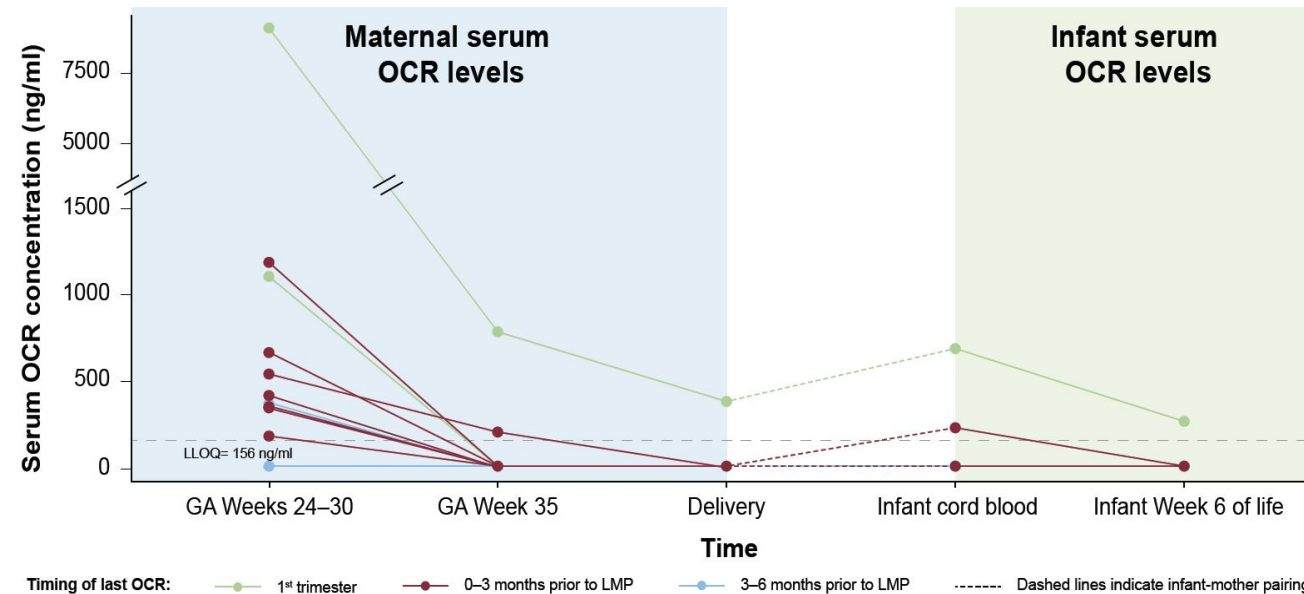
OCR was **undetectable**[†]
in 24 women (68.6%)[†]

Week 35

OCR was **undetectable**
in 32 women (94.1%)[§]

At delivery

OCR was **undetectable**
in 34 women (97.1%)[¶]



OCR fue indetectable en la mayoría de muestras durante el embarazo

*OCR was received within 6 months before LMP through to 1st trimester of pregnancy; [†]Where OCR was detectable, it was close to LLOQ (LLOQ=156 ng/ml); [‡]n/N=24/35; [§]n/N=32/34; [¶]n/N=34/35; ^{||}n/N=33/35; ^{**}n/N=32/33. LLQ, lower limit of quantification; LLN, lower limit of normal; OCR, ocrelizumab.

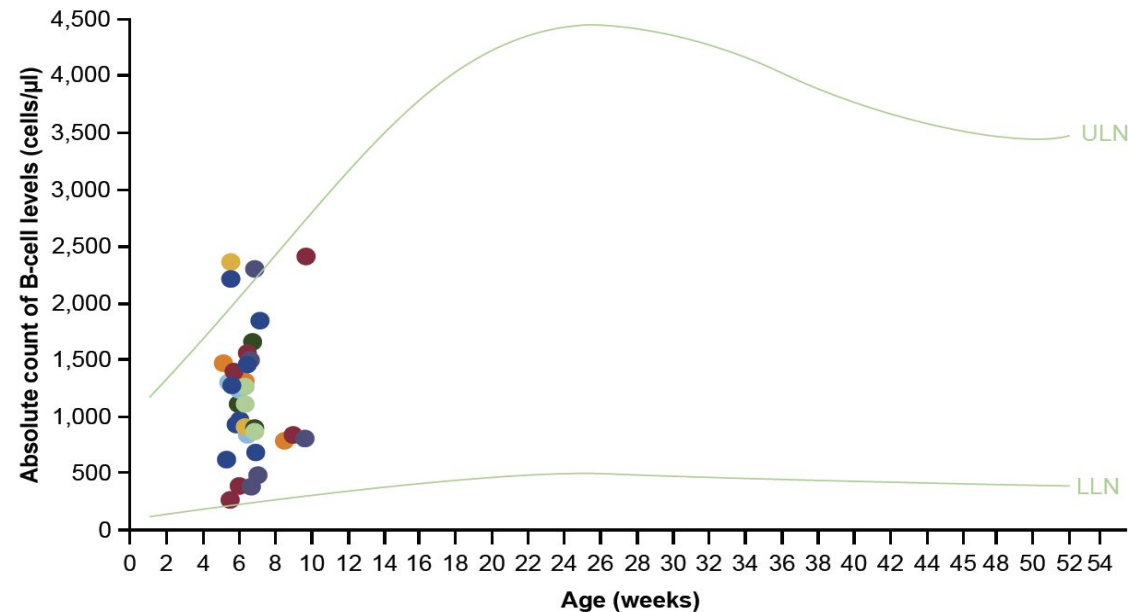
Ficha Técnica ocrelizumab: Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos mientras reciben ocrelizumab y durante 4 meses tras finalizar la última dosis de ocrelizumab administrada.

Hellwig K et al. Presented at ECTRIMS 2024 (P087)

Ocrelizumab en la planificación familiar - Embarazo

MINORE

Profile plots of infant B-cell levels at Week 6



At Birth

OCR was **undetectable**[†]
in 94.3% of umbilical cord
serum samples^{||}



Week 6

OCR was **undetectable**
in 97.0% of infant serum samples^{**}

All infant B-cell levels were
above the age-specific LLN

No se observó depleción de LB en la semana 6, indicando transferencia placentaria mínima y baja exposición a OCR en útero

Los EAs observados fueron típicos de embarazo, parto, posparto e infancia. Todos los SAEs se resolvieron

*OCR was received within 6 months before LMP through to 1st trimester of pregnancy; [†]Where OCR was detectable, it was close to LLOQ (LLOQ=156 ng/ml); [‡]n/N=24/35; [§]n/N=32/34; ^{||}n/N=34/35; ^{||}n/N=33/35; ^{**}n/N=32/33. LLQ, lower limit of quantification; LLN, lower limit of normal; OCR, ocrelizumab.

Ficha Técnica ocrelizumab: Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos mientras reciben ocrelizumab y durante 4 meses tras finalizar la última dosis de ocrelizumab administrada.

Hellwig K et al. Presented at ECTRIMS 2024 (P087)

MINORE: Maternal Humoral Responses

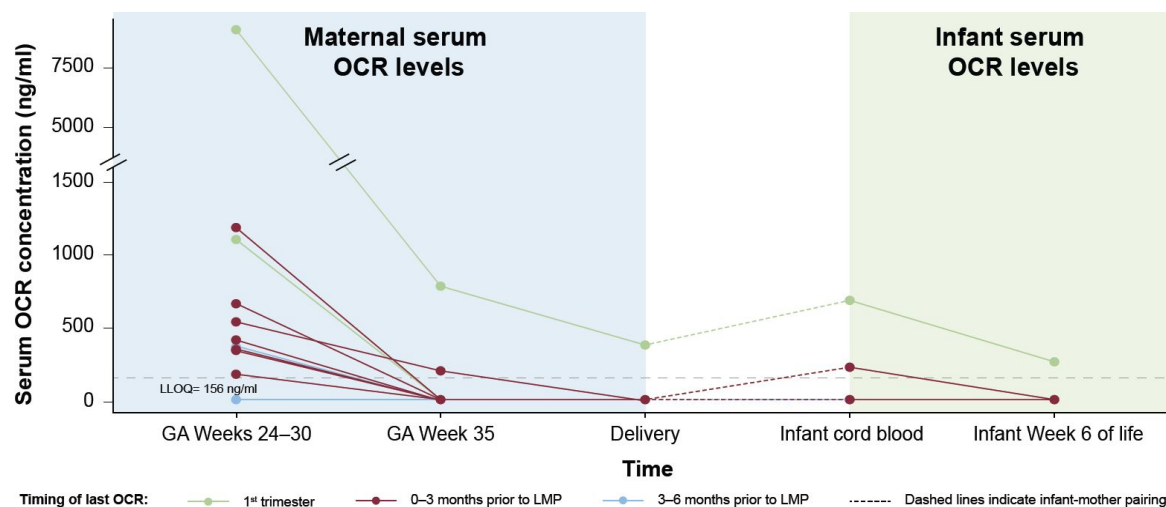
Antigen	Absolute titer, median [IQR]	Threshold for seroprotection	Seroprotective response, n/N (%) ^a
Anti-hepatitis B surface antibody, mIU/mL	182.7 [37.1, 881.1]	≥10	28/34 (82.3)
Bordetella pertussis IgG, COI	3.1 [1.8, 3.6]	≥1.04 ^b	31/35 (88.6)
Clostridium tetani toxoid IgG, IU/mL	1.3 [0.7, 3.1]	≥0.01	34/34 (100.0)
Corynebacterium diphtheriae IgG, IU/mL	0.5 [0.2, 1.0]	≥0.01	35/35 (100.0)
Measles IgG, mIU/mL	381.3 [143.8, 672.3]	≥120	28/35 (80.0)
Mumps IgG, RU/mL	34.9 [17.0, 77.8]	≥17	34/34 (100.0)
Rubella IgG, IU/mL	23.8 [14.6, 38.1]	≥10	27/35 (77.1)
Varicella-zoster virus IgG (Char), U/L	354.0 [202.6, 1106.5]	≥100	30/35 (85.7)

- All median antibody titers to immunization measured in pregnant women during the third trimester were above seroprotective levels
- Most pregnant women had positive humoral responses against clinically relevant pathogens, including *B pertussis* (whooping cough), in proportions similar to other ocrelizumab cohorts¹
- These data support that women treated with ocrelizumab pre-pregnancy should be advised to follow local vaccination recommendations for vaccine use during pregnancy to provide passive immunity to the unborn

Clinical cutoff date: April 8, 2024. Ig, immunoglobulin; IQR, interquartile range; LLN, lower limit of normal.
aProportion of positive response was calculated from women with available samples (N) and includes both women with documented vaccination history, incomplete vaccination history or no documented vaccination.
bThe threshold for B pertussis IgG is based on the assay's LLN and does not correspond to the commonly used seroprotection cutoff of ≥5 IU/mL. 1. Hauser SL, et al. Neurology 2021;97:e1546–e1559.

Datos con ocrelizumab en embarazo

Se incluyeron 35 mujeres que habían recibido ocrelizumab, 18 mujeres de 3-6 meses antes del UPM, 14 mujeres de 0-3 meses antes del UPM y 3 mujeres durante el primer trimestre.



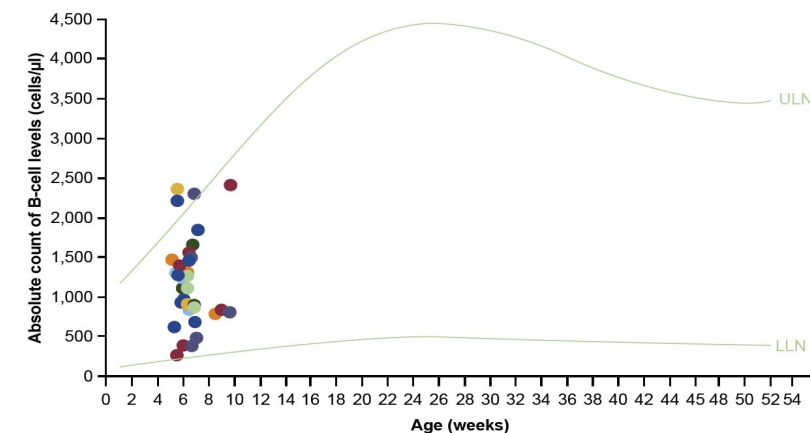
OCR fue indetectable en la mayoría de muestras durante el embarazo

MINORE

MINORE es el primer y único estudio prospectivo para medir la transferencia placentaria de cualquier TME en EM

No se observó depleción de LB en la semana 6 de vida de los recién nacidos, indicando transferencia placentaria mínima y baja exposición a OCR en útero

Profile plots of infant B-cell levels at Week 6



Agencia Europea del Medicamento

	SIN DATOS CLÍNICOS	
	Efectos adversos comprobados o datos insuficientes*	No se han comprobado efectos adversos
DATOS EN HUMANOS	Etiqueta	Etiqueta
Demostrada teratogenicidad o fetotoxicidad en humanos	1  Riesgo demostrado en humanos Ver esquema decisión	1  Riesgo demostrado en humanos Ver esquema decisión
Se supone o sospecha teratogenicidad o fetotoxicidad en humanos	2  Alta sospecha de riesgo en humanos	3  Riesgo posible en humanos
Datos clínicos insuficientes. Ninguna o menos de 300 gestaciones prospectivas expuestas en el primer trimestre con resultados conocidos y sin evidencia de malformaciones	4  Riesgo posible en humanos, no confirmado	5  Riesgo de malformaciones improbable pero evidencia baja
Al menos 300 gestaciones prospectivas expuestas en el primer trimestre con resultados conocidos y sin evidencia de malformaciones	6  Riesgo de malformaciones improbable pero evidencia baja	7  Riesgo de malformaciones improbable con evidencia moderada o sustancial
Al menos 1000 gestaciones prospectivas expuestas en el primer trimestre con resultados conocidos y sin evidencia de malformaciones	8  Riesgo de malformaciones improbable con evidencia fuerte	8  Riesgo de malformaciones improbable con evidencia fuerte

Ocrelizumab en la planificación familiar - Embarazo

RESEARCH ARTICLE OPEN ACCESS

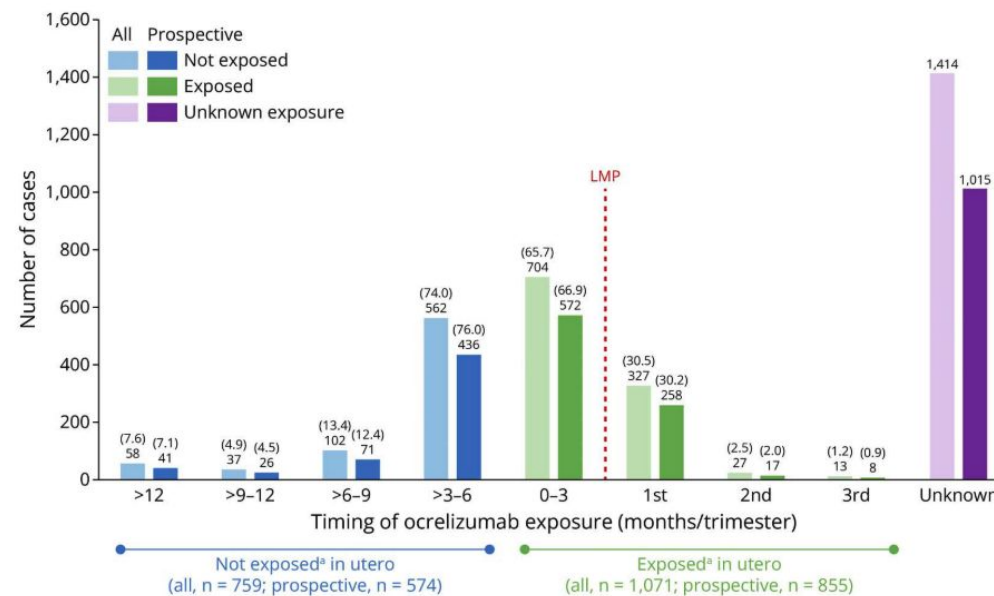
Pregnancy and Infant Outcomes in Women With Multiple Sclerosis Treated With Ocrelizumab

Sandra Vukusic,^{1,2,3,4} Riley Bove,⁵ Ruth Dobson,⁶ Thomas McElrath,⁷ Celia Oreja-Guevara,^{8,9} Carlo Pietrasanta,^{10,11} Chien-Ju Lin,¹² Germano Ferreira,¹³ Licinio Craveiro,¹³ Dusanka Zecevic,¹³ Noemi Pasquarelli,¹³ and Kerstin Hellwig¹⁴

Correspondence
Dr. Vukusic
sandra.vukusic@chu-lyon.fr

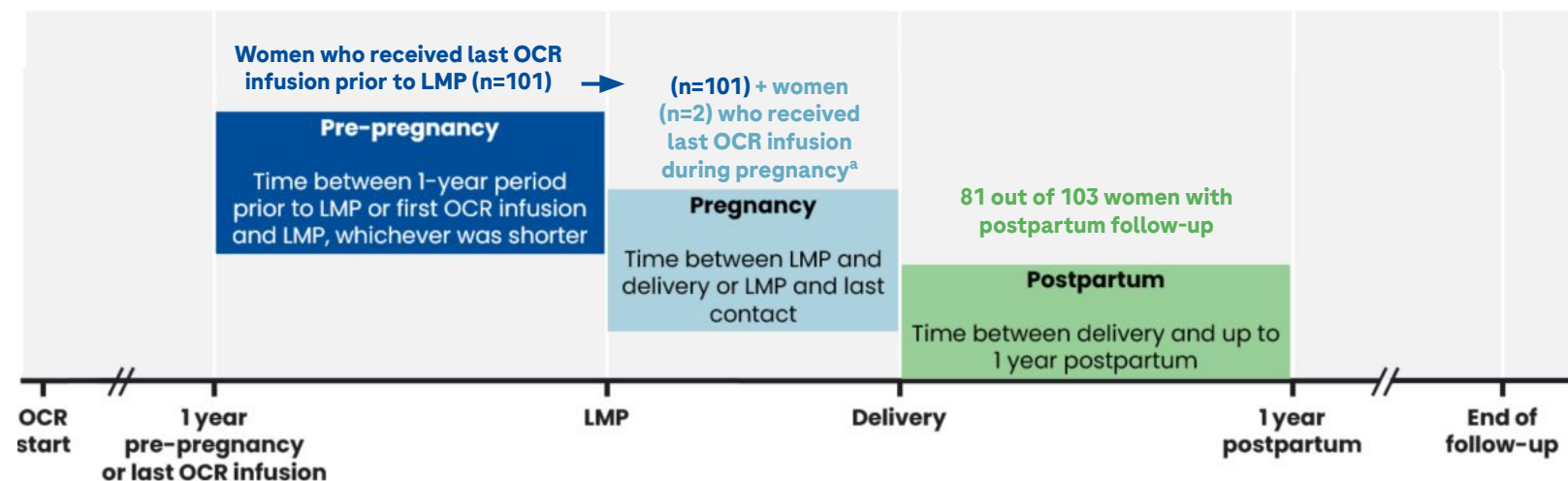
Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2025;12:e200349. doi:10.1212/NXI.0000000000200349

Corte de datos: 12 julio 2023



855 gestaciones con exposición in útero seguidas prospectivamente

Ocrelizumab en la planificación familiar – Control de la actividad

ENSEMBLE (n=31)^e

OPERA I (n=23)

OPERA II (n=13)

CHORDS (n=12)

LIBERTO (n=9)

CASTING (n=8)

Phase II (n=2)

ORATORIO (n=2)

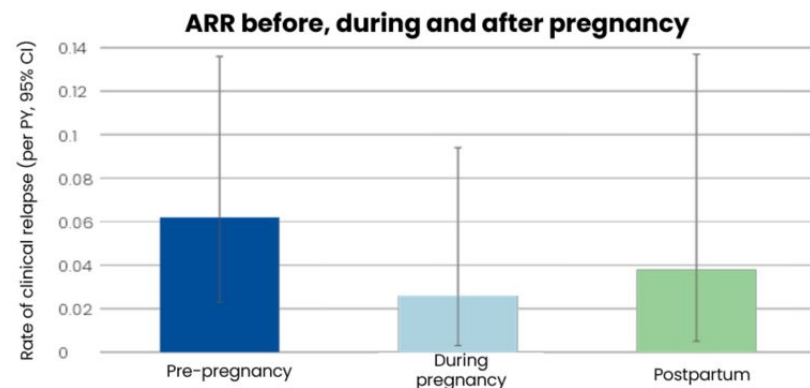
CHIMES (n=2)

CONSONANCE (n=1)

VELOCE (n=0)

OBOE (n=0)

OLERO (n=0)



Women with relapses, %

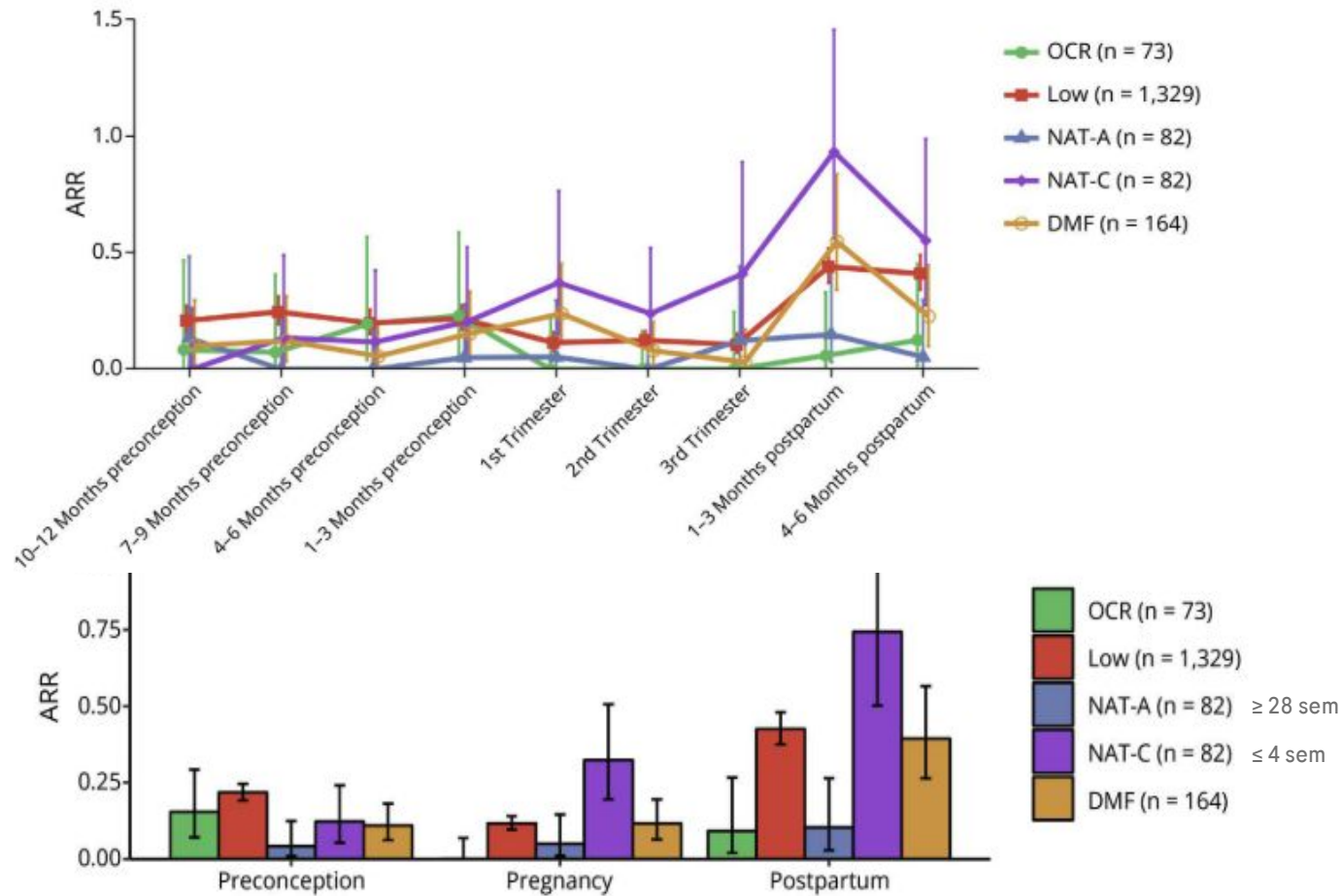
5.9%
6/101^a
women2.5%
2/81^a
women1.9%
2/103^a
women

El uso de OCR en el pre-embarazo mantiene el control de la enfermedad durante todo el embarazo y postparto, facilitando la planificación familiar

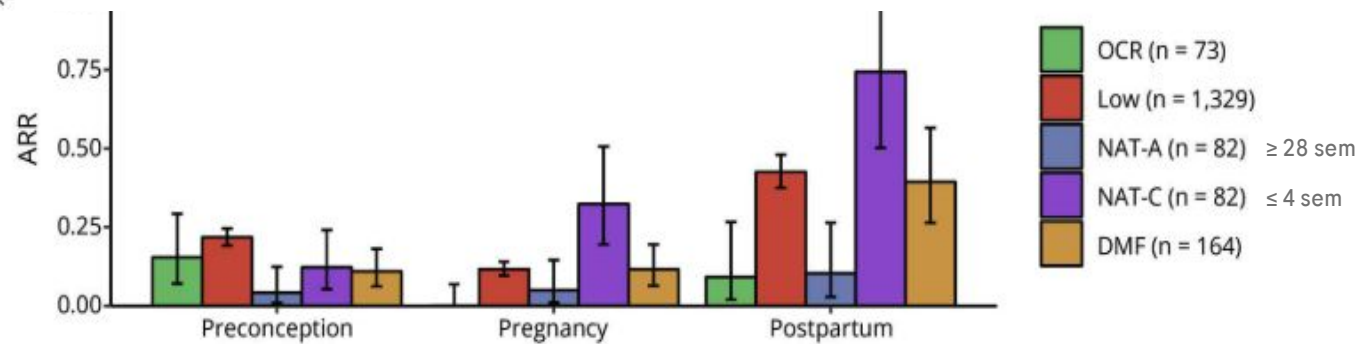
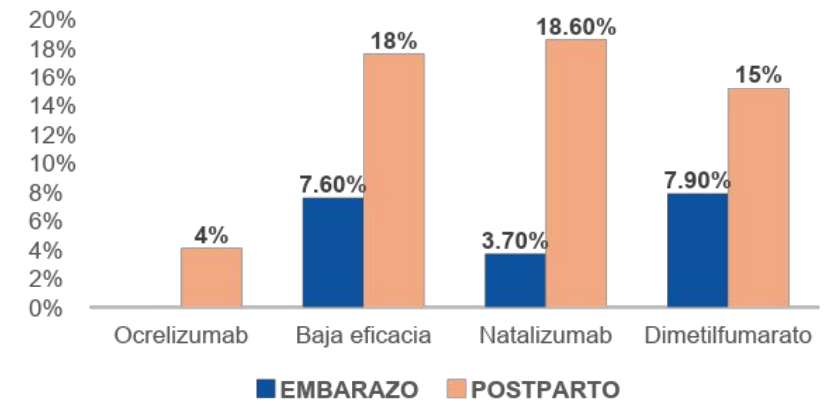
Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos mientras reciben ocrelizumab y durante 4 meses tras finalizar la última dosis.

Ocrelizumab en la planificación familiar – Control de la actividad

Registro de datos del MSBase, con datos de 1.722 participantes con 1.985 embarazos → Corte de datos: 1 julio 2023

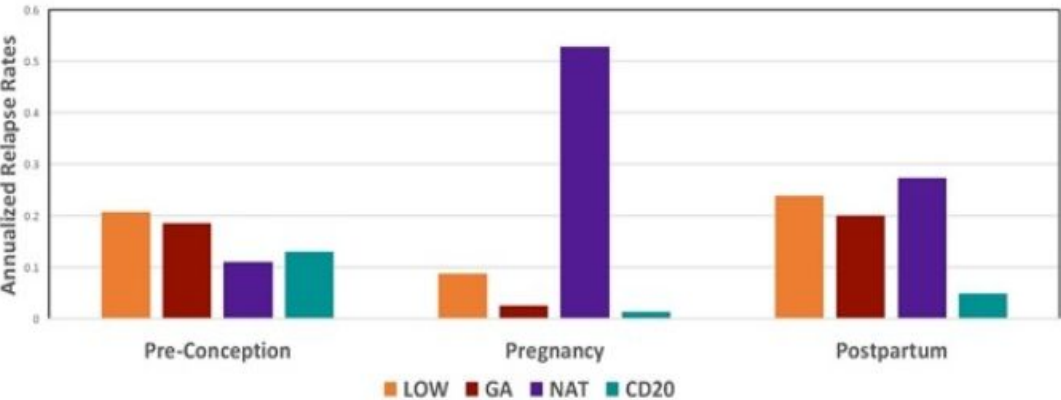


PROPORCIÓN DE GESTACIONES CON BROTES DURANTE Y TRAS EL EMBARAZO



Ocrelizumab en la planificación familiar – Control de la actividad

Figure 1: Annualized Relapse Rate (ARR) based on clinical relapses stratified by DMT use preconception



N=194 pacientes, 252 embarazos

Los datos mostraron una reducción estadísticamente significativa en los brotes posparto en la cohorte tratada con aCD20 antes de la concepción

Table 3: ARR comparisons between DMT groups

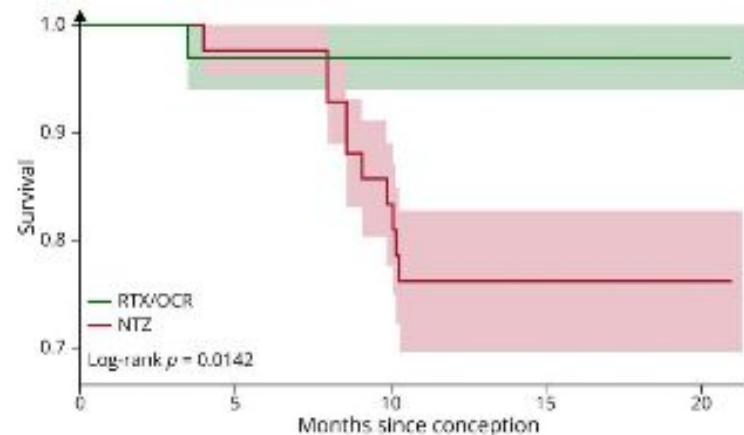
During Pregnancy	Rate Ratio Estimate (CI)	P-value
Natalizumab vs Glatiramer Rate Ratio, Pregnancy	21.0886 (2.7185, 163.5920)	0.0286
CD20s vs Glatiramer Rate Ratio, Pregnancy	0.5090 (0.0337, 7.6884)	0.6529
CD20s vs Natalizumab Rate Ratio, Pregnancy	0.0241 (0.0028, 0.2059)	0.0249
Postpartum		
Natalizumab vs Glatiramer Rate Ratio, Post Partum	1.3631 (0.5399, 3.4414)	0.5436
CD20s vs Glatiramer Rate Ratio, Post Partum	0.2415 (0.0896, 0.6506)	0.0095
CD20s vs Natalizumab Rate Ratio, Post Partum	0.1771 (0.0560, 0.5601)	0.0462

LOW (n=17)	GA (n=58)	FUM (n=13)	S1P (n=7)	NAT (n=35)	CD20 (n=122)
------------	-----------	------------	-----------	------------	--------------

RESEARCH ARTICLE OPEN ACCESS

Disease Evolution in Women With Highly Active MS Who Suspended Natalizumab During Pregnancy vs Rituximab/Ocrelizumab Before Conception

Figure Survival Analysis With Time to First Relapse in the NTZ and RTX/OCR Groups During the Period Including Pregnancy and the Year After Delivery

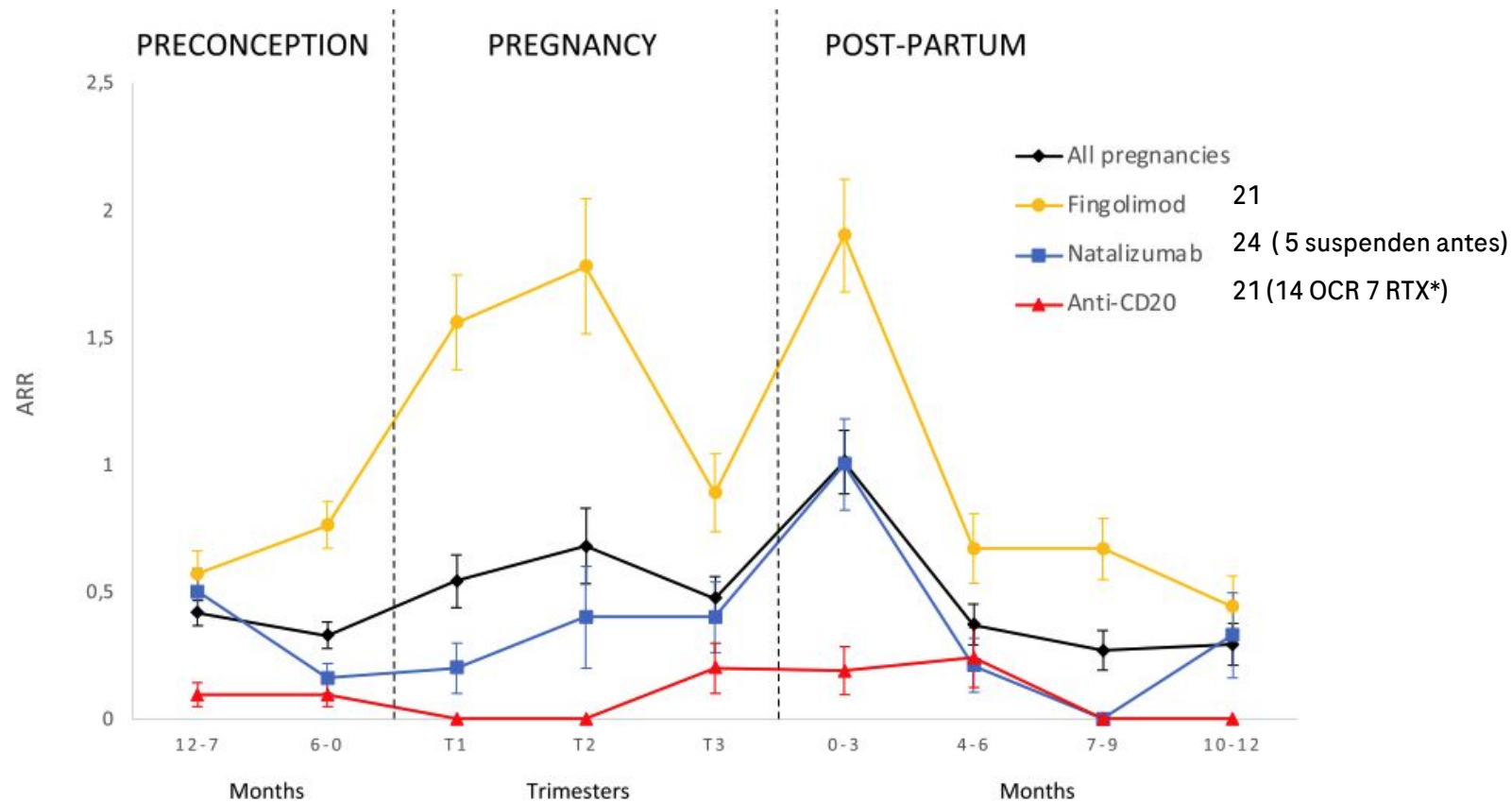


La suspensión de OCR durante el año anterior a la concepción en mujeres con EM muy activa se asoció a la ausencia de reactivación de la enfermedad durante el embarazo y tras el parto. En mujeres que están con NTZ y están planificando el embarazo, la posibilidad de cambiar a OCR para planificar el embarazo en lugar de mantener NTZ hasta el final del primer trimestre o para reducir la exposición del feto a NTZ en caso de decidir mantenerlo más allá del 1er T debería discutirse.

RTX no tiene indicación para la EM. EM: esclerosis múltiple; NTZ: natalizumab; OCR: ocrelizumab; RTX: rituximab; T: trimestre.

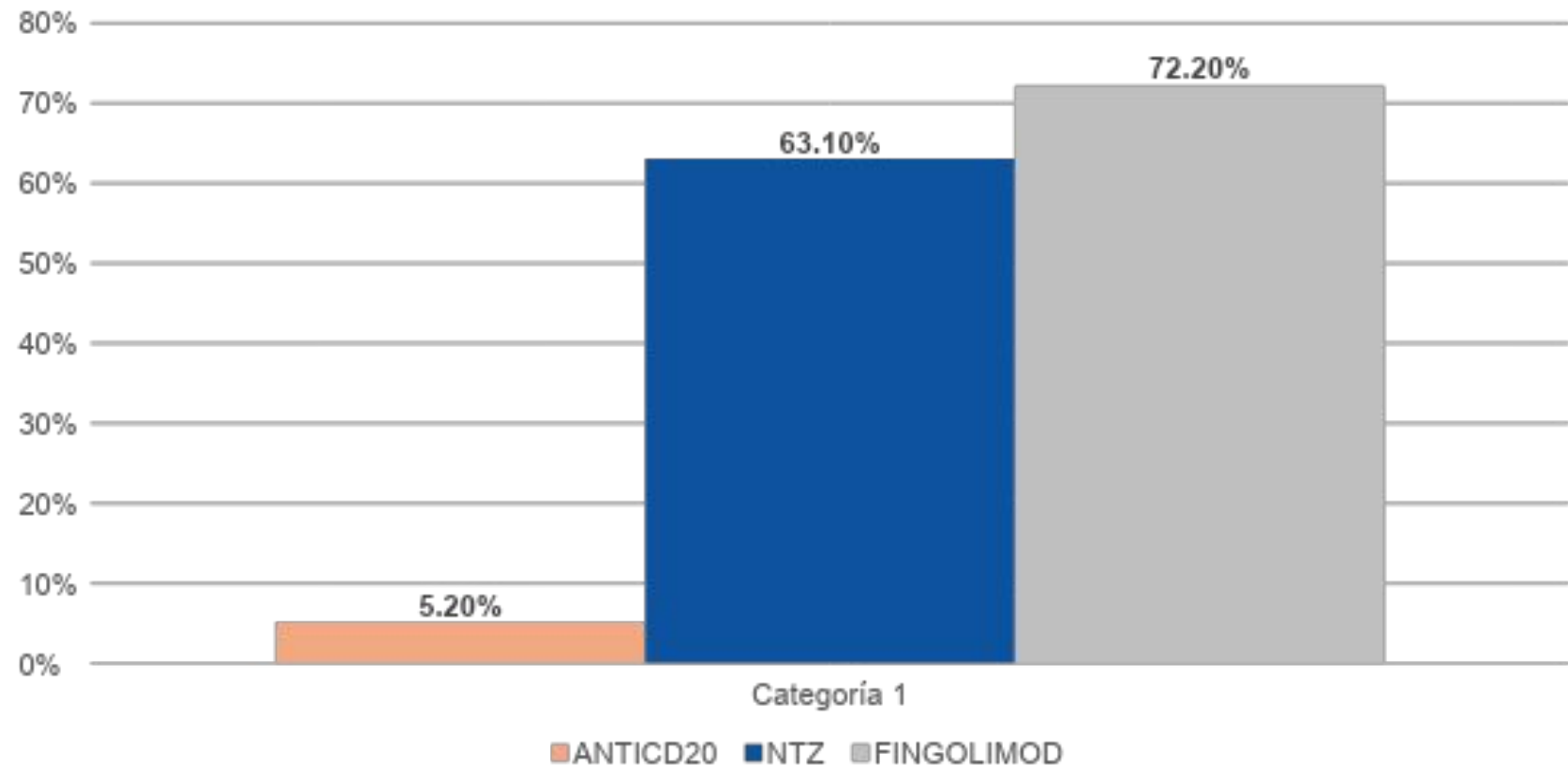
1. Demortière et al. *Neurology*, 10(5), 2023. 2. Anderson et al., *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 10(11), 2053–2064 (2023).

Evidence of disease activity during pregnancy and post-partum in MS patients treated with high-efficacy therapies

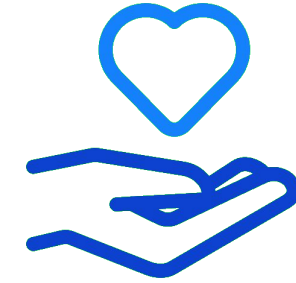


Evidence of disease activity during pregnancy and post-partum in MS patients treated with high-efficacy therapies

ACTIVIDAD RADIOLÓGICA TRAS EL PARTO = 46,4%



Beneficios de la lactancia natural



Beneficios de la lactancia para el niño

- Reducción infecciones, sepsis y riesgo de uci
- Reducción riesgo de obesidad infantil y en vida adulta
- Fuente principal de flora intestinal en el lactante
- Menor riesgo de muerte súbita del lactante, de neumonía y de tdha
- Posible reducción de algunas neoplasias infantiles.

Beneficios de la lactancia para la madre

- Promueve la pérdida de peso tras el parto
- Reducción de riesgo de aterosclerosis, hta, dmnid y sind metabólico
- A mayor duracion de lactancia menor riesgo de cáncer de mama y ovario

From: **Association Between Breastfeeding and Postpartum Multiple Sclerosis Relapses: A Systematic Review and Meta-analysis**

JAMA Neurol. 2020;77(3):327-338. doi:10.1001/jamaneurol.2019.4173

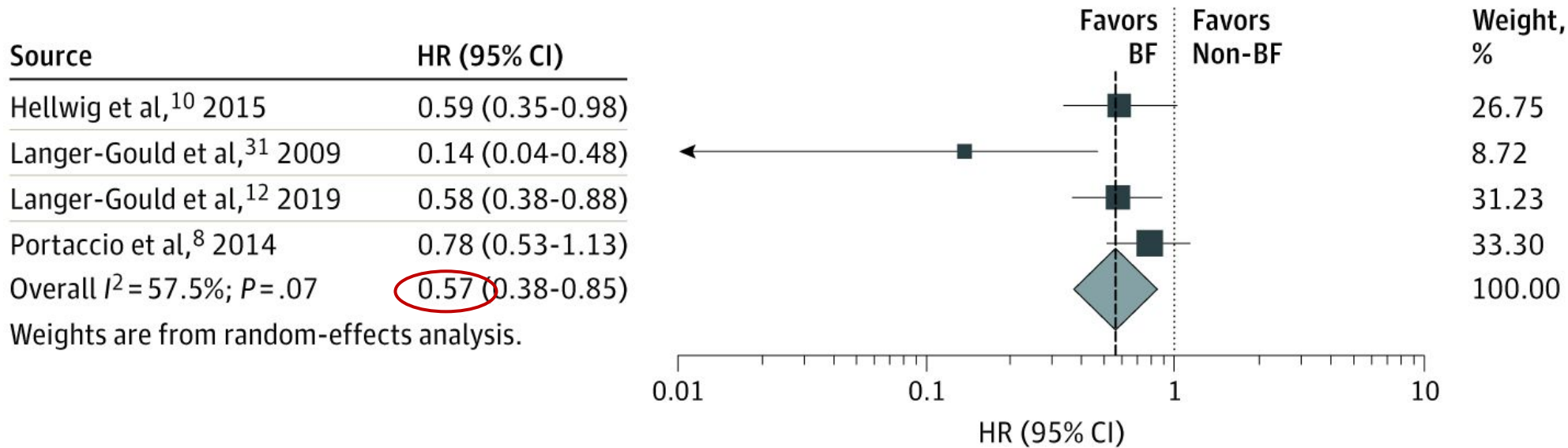
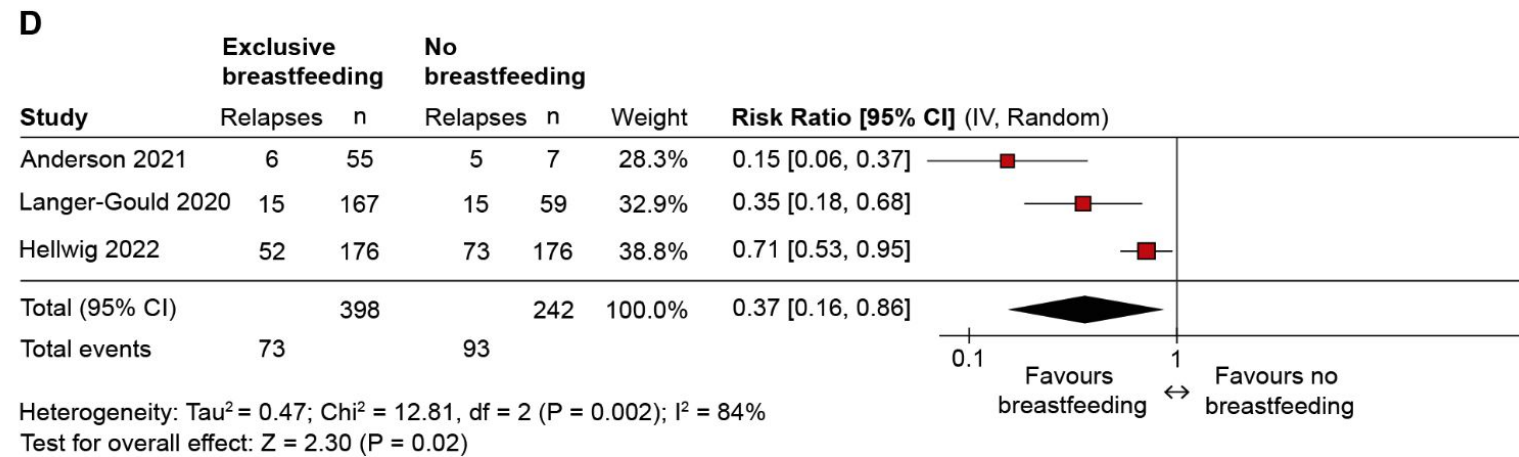
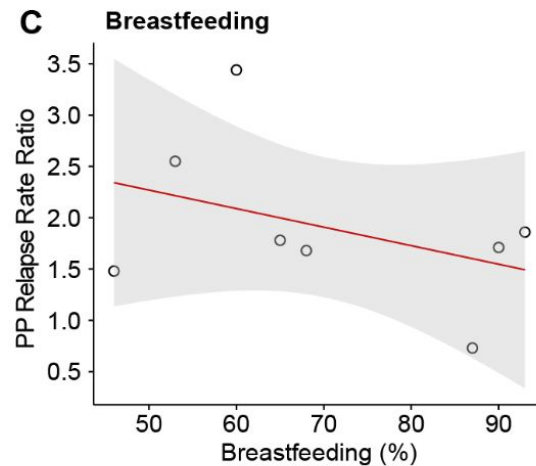


Figure Legend:

Association Between Breastfeeding and Postpartum Relapses in Studies Reporting Hazard Ratio BF indicates breastfeeding.

Postpartum relapse risk in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis

Charlotte Schubert ¹, Lea Steinberg ¹, Julia Peper ², Caren Ramien ¹,
Kerstin Hellwig,³ Sascha Köpke ⁴, Alessandra Solari ⁵, Andrea Giordano ⁵,
Stefan M Gold ^{1,6}, Tim Friede ⁷, Christoph Heesen ¹, Anne Christin Rahn ²



Lactancia exclusiva vs lactancia artificial IRR 0,39

Lactancia exclusiva vs no exclusiva IRR 0,55

Cambio en la Ficha Técnica de Ocrevus – marzo 2025

Lactancia

Se sabe que las IgGs humanas se excretan en la leche materna durante los primeros días después del nacimiento (periodo del calostro), y que disminuyen hasta bajas concentraciones poco después.

En un estudio prospectivo, multicéntrico, abierto MN42989 (SOPRANINO), 13 mujeres en periodo de lactancia recibieron ocrelizumab en una mediana de 2,0 meses después del parto (intervalo 0,5-5,0 meses). Se detectaron bajas concentraciones de ocrelizumab en la leche materna durante 60 días después de la primera perfusión posparto de la madre (mediana de la dosis relativa del lactante del 0,27 % [intervalo 0,0-1,8 %]), indicando una transferencia mínima de ocrelizumab a la leche materna. A los 30 días después de la primera perfusión posparto de la madre, ocrelizumab fue indetectable en todas las muestras disponibles de suero de lactantes alimentados con leche materna (n = 9), y los niveles de linfocitos B del lactante estuvieron dentro del rango de normalidad en todas las muestras de sangre disponibles (n = 10). No se observaron efectos de ocrelizumab en la salud, el crecimiento y el desarrollo de los lactantes alimentados con leche materna durante un periodo de seguimiento de 44,6 semanas (intervalo 8,6-62,7 semanas).

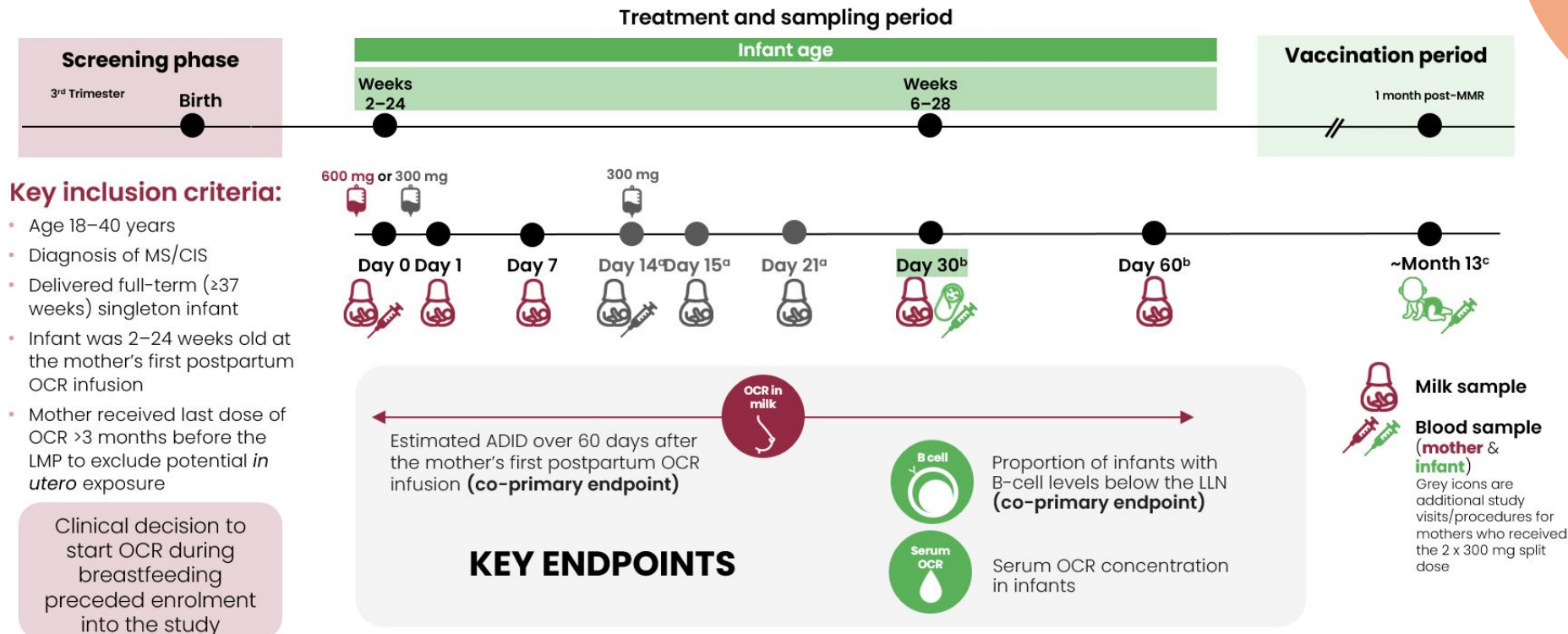
Aunque no se dispone de datos clínicos sobre lactantes potencialmente expuestos a ocrelizumab a través de la leche materna que reciben vacunas vivas o vivas atenuadas, no se prevén riesgos debido a los niveles normales de linfocitos B y a los niveles indetectables de ocrelizumab en suero observados en esos lactantes.

En un estudio clínico prospectivo independiente, se observaron bajas concentraciones de ocrelizumab en la leche materna (mediana de la dosis relativa del lactante del 0,1 % [intervalo 0,07-0,7 %]) durante los 90 días posteriores a la primera perfusión posparto de la madre en 29 mujeres lactantes que recibieron ocrelizumab en una mediana de 4,3 meses después del parto (intervalo 0,1-36 meses). El seguimiento de 21 lactantes alimentados con leche materna durante al menos 2 semanas indicó crecimiento y desarrollo normales hasta 1 año.

Ocrelizumab puede ser usado durante la lactancia comenzando pocos días después del nacimiento.

Ocrelizumab en la planificación familiar – Lactancia

SOPRANINO es el primer estudio prospectivo para medir los niveles de linfocitos B en lactantes además de los parámetros farmacocinéticos en la leche materna



^aSamples and visits at Days 14, 15 and 21 apply only to women initiating treatment with OCR as 2 x 300 mg separated by a 14-day interval; ^b ± 2 days; ^cOne month (+30 days) after the first dose of MMR vaccine (if first dose is administered at 11 months of age or later) OR 1 month (+30 days) after the second dose of MMR vaccine (if first dose is administered before 11 months of age) OR at Month 13 of chronological age (+30 days) if MMR vaccine was not planned to be administered.

ADID, average daily infant dose; CIS, clinically isolated syndrome; LLN, lower limit of normal; LMP, last menstrual period; MMR, measles, mumps and rubella; MS, multiple sclerosis; OCR, ocrelizumab.

Ocrelizumab en la planificación familiar – Lactancia



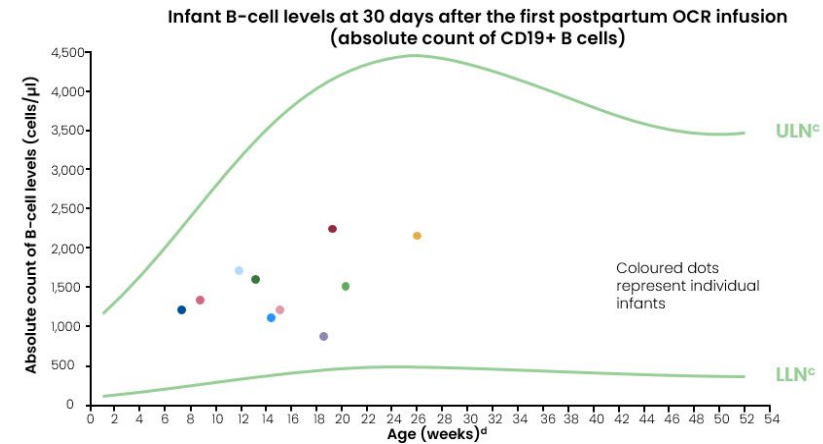
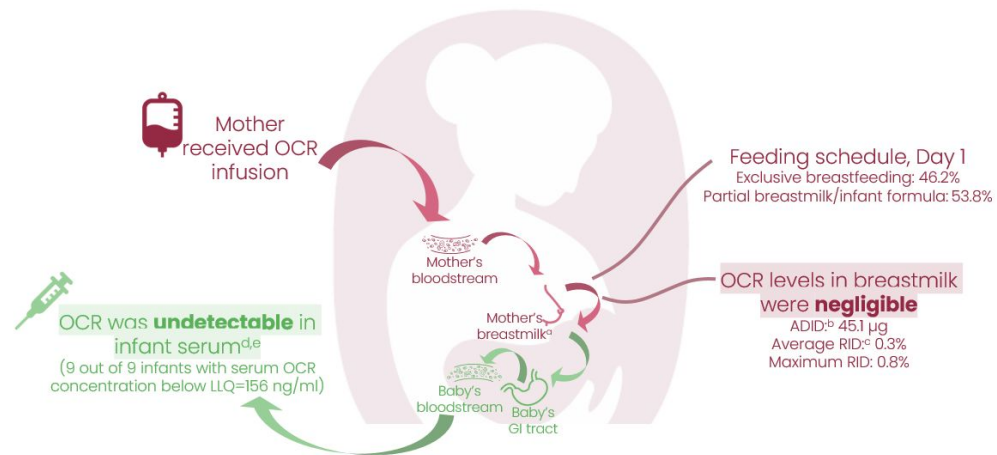
At screening	Mothers (N=13)
Age, years	35.0 (30.0–40.0)
RRMS, n (%)	13 (100)
Duration since MS symptom onset, years	5.2 (0.0–18.0)
EDSS, score	2.0 (0.0–3.5)
Pregnancy history, n (%)	
≥1 previous pregnancy ^a	11 (84.6)

At birth	Neonate (N=13)
Delivery, n (%)	
Vaginal	8 (61.5)
Vaginal (forceps/vacuum – instrumental)	1 (7.7)
Caesarean – scheduled	4 (30.8)
Caesarean – emergency	0 (0.0)
Gestational age, weeks	39.0 (37.0–41.0)
Sex, n (%)	
Male	7 (53.8)
Female	6 (46.2)
Minor congenital anomalies, ^b n (%)	1 (7.7)



Ocrelizumab en la planificación familiar – Lactancia

SOPRANINO



Los niveles de OCR en leche materna fueron insignificantes

Los niveles de OCR fueron indetectables en el suero de los bebés y los niveles de linfocitos B estaban en el rango de la normalidad

Los resultados en la salud de los lactantes fueron consistentes con las enfermedades comunes de los recién nacidos durante el primer año de vida

Ocrelizumab en la planificación familiar – Lactancia

ANNALS
of Clinical and Translational Neurology

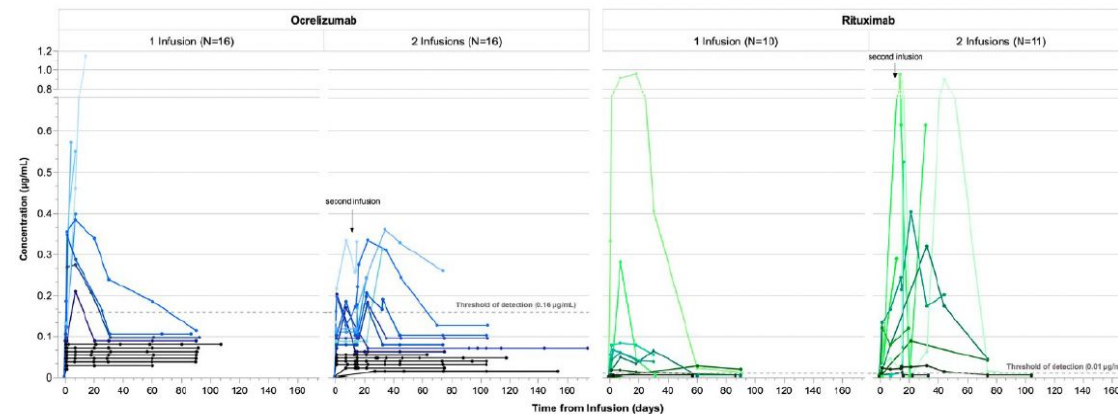
Open Access

RESEARCH ARTICLE

Anti-CD20 monoclonal antibody therapy in postpartum women with neurological conditions

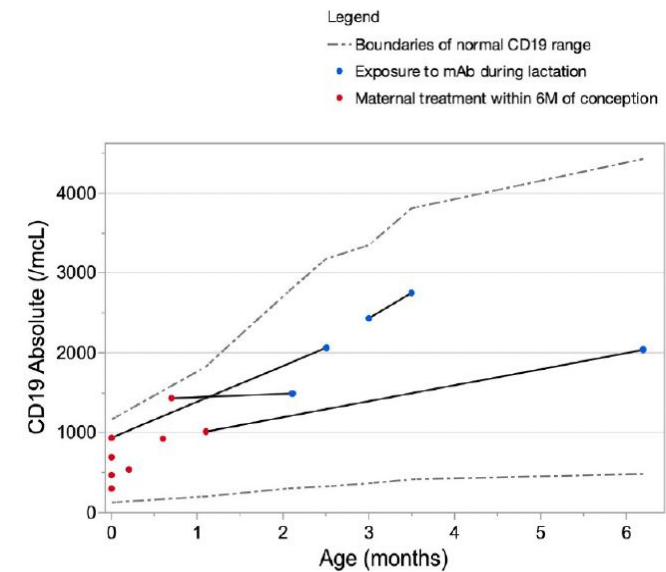
Annika Anderson¹, William Rowles¹, Shane Poole¹, Ayushi Balan¹, Carolyn Bevan², Rachel Brandstadter³, Andrea I. Ciplea⁴, Joanna Cooper⁵, Michelle Fabian⁶, Thomas W. Hale⁷, Dina Jacobs⁸, Mihir Kakara³, Kristen M. Krysko^{8,9}, Erin E. Longbrake¹⁰, Jacqueline Marcus¹¹, Pavle Repovic¹², Claire S. Riley¹³, Andrew R. Romeo¹⁴, Alice Rutatangwa¹, Timothy West¹⁵, Kerstin Hellwig⁴, Sara C. LaHue^{1,16} & Riley Bove¹

N=32 con OCR



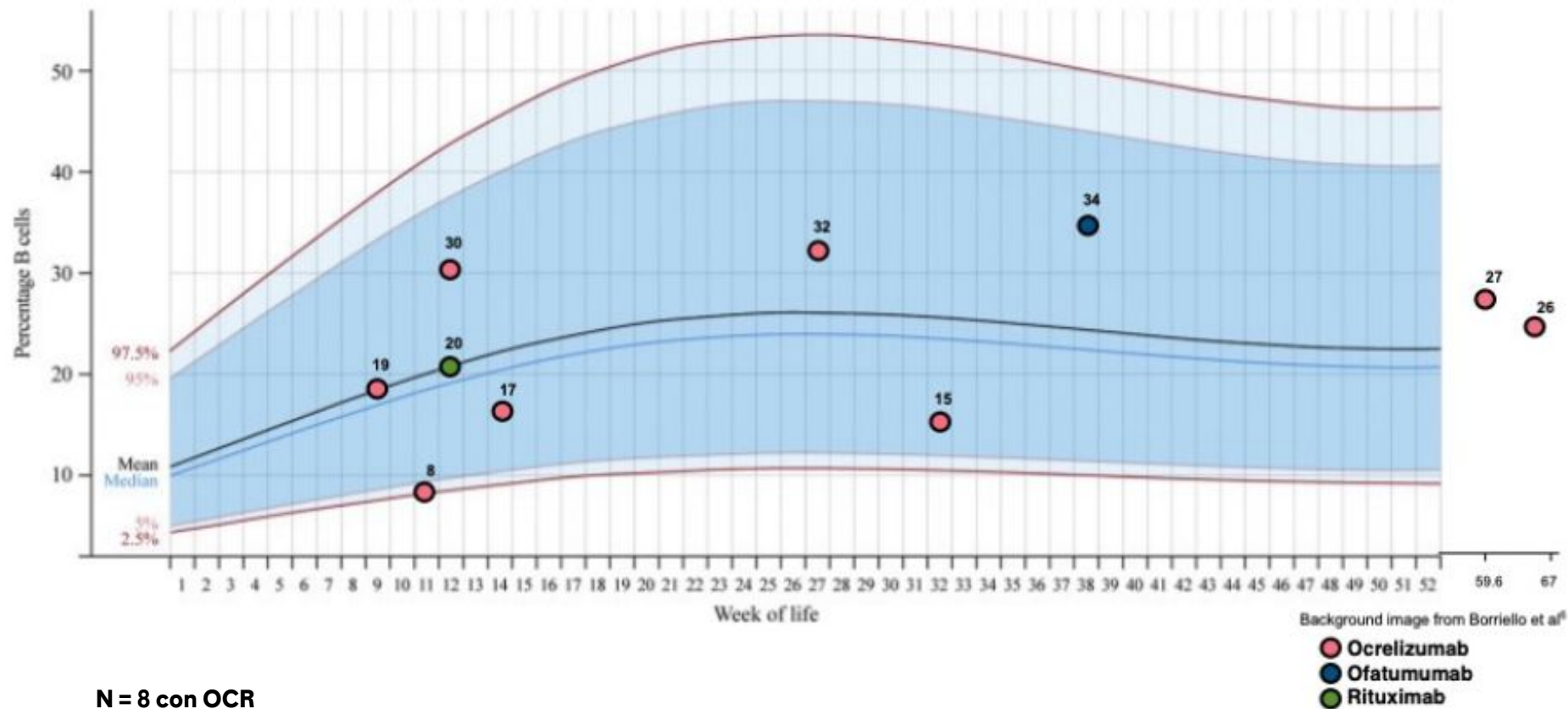
Key Outcomes: Median RID_{AVE} <1% & C_{MAX} 1-7 days from infusion

Mediana concentración OCR = 0,08 µg/mL, mediana concentración máxima (1-7d) = 0,3µg/mL; RID = 0,1%



Ocrelizumab en la planificación familiar – Otra evidencia

Figure 1: Infant hematologic parameters based on norms for age



N = 8 con OCR

¿Qué dicen las Fichas Técnicas de los TMEs?

Requisitos y consideraciones sobre la ficha técnica			
Tratamiento modificador de la enfermedad	Retirada antes del embarazo (después de la última dosis)	Embarazo	Lactancia
Interferón beta	Se puede considerar el uso durante el embarazo	✓	✓
Acetato de glatirámico	Si es clínicamente necesario, se puede considerar el uso durante el embarazo	✓	✓
Teriflunomida	Niveles plasmáticos inferiores a 0,02 mg/L; eliminación acelerada disponible (6 semanas)	⚠	⚠
Dimetilfumarato	Concepción	↕	⊘
Fingolimod	2 meses	⚠	⊘
Siponimod	10 días	⚠	⊘
▼ Ozanimod	3 meses	⚠	⊘
Cladribina	6 meses después del último ciclo de tratamiento	⚠	⚠ Esperar una semana
Natalizumab	Concepción	↕	⊘
▼ Alemtuzumab	4 meses	↕	⊘ Esperar 4 meses tras última dosis
Ocrelizumab	4 meses	↕	Puede ser usado durante la lactancia comenzando pocos días después del nacimiento
▼ Ofatumumab	6 meses	↕	No se puede excluir un riesgo en los primeros días. Posteriormente, usar si clínicamente necesario
▼ Ponesimod	1 semana	⚠	⊘
▼ Ublituximab	4 meses	↕	No se puede excluir un riesgo en los primeros días. Posteriormente, usar si clínicamente necesario



Generalmente se considera seguro su uso en embarazo/lactancia



Utilizar sólo si el beneficio supera el riesgo para el feto



Contraindicado durante el embarazo/lactancia

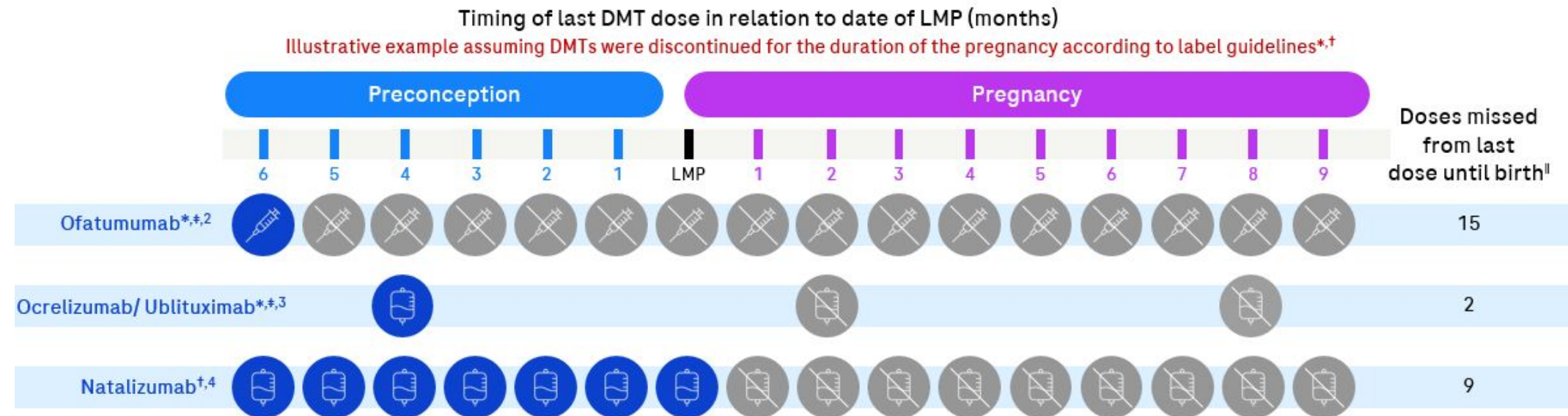


Debe suspenderse durante el embarazo/lactancia

Tabla adaptada de las fichas técnicas pertinentes (versiones disponibles a partir del 1 de julio de 2022).

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

¿Cuántas dosis dejan de administrarse según las Fichas Técnicas?



Ocrelizumab en la planificación familiar – Otra evidencia

CLINICAL/SCIENTIFIC NOTE OPEN ACCESS

Neonatal B-Cell Levels and Infant Health in Newborns Potentially Exposed to Anti-CD20 Monoclonal Antibodies During Pregnancy or Lactation

Carolyn Schwake, MD, Julia Steinle, MD, Sandra Thiel, PhD, Nina Timmesfeld, PhD, Sabrina Haben, BSc, Ilya Ayzenberg, MD, Ralf Gold, MD, and Kerstin Hellwig, MD

Correspondence
Dr. Hellwig
zirkuszelt@hotmail.com

Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2024;11:e200264. doi:10.1212/NXI.0000000000200264

N = 40 con OCR

RESEARCH ARTICLE OPEN ACCESS

Disease Evolution in Women With Highly Active MS Who Suspended Natalizumab During Pregnancy vs Rituximab/Ocrelizumab Before Conception

Sarah Demortiere, MD, Adil Maarouf, MD, PhD, Audrey Rico, MD, PhD, Clemence Boutiere, MD, Frederic Hilezian, MD, Pierre Durozard, MD, Jean Pelletier, MD, PhD, and Bertrand Audoin, MD, PhD

Correspondence
Dr. Audoin
bertrand.audoin@ap-hm.fr

Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2023;10:e200161. doi:10.1212/NXI.0000000000200161

N = 33 con OCR

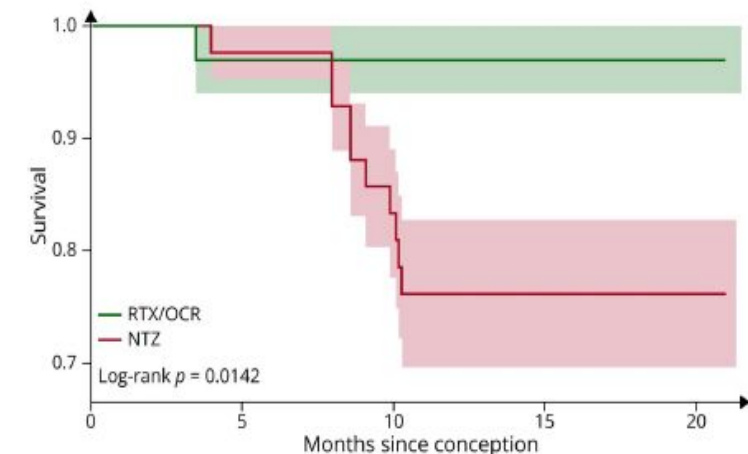
MSJ Experimental Translational Clinical

Original Research Article

Pregnancy outcome following exposure to ocrelizumab in multiple sclerosis

Shin Yee Chey ^{ID} and Allan G. Kermode ^{ID}

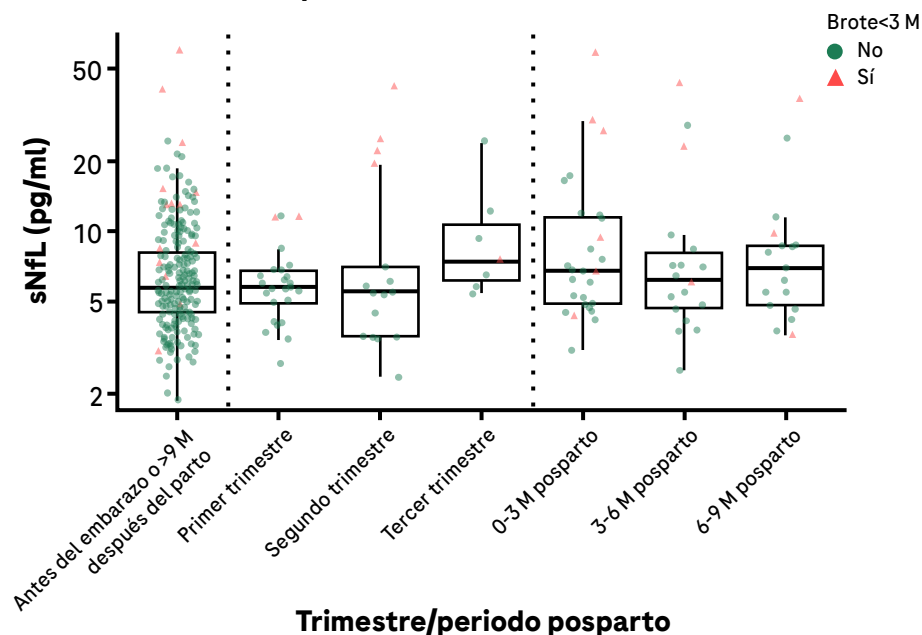
N = 14 con OCR



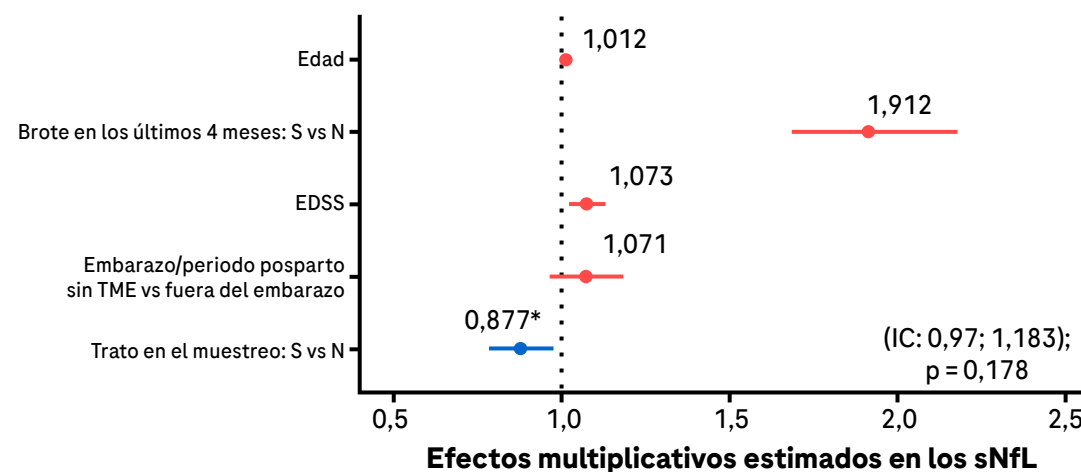
Identificar mujeres con alta actividad de la enfermedad durante el embarazo

puede ayudar a evaluar el riesgo de sufrir brotes durante el posparto

Los niveles de NfL aumentaron durante el tercer trimestre y el posparto, independientemente de los brotes



Las mujeres que recibieron TME presentaron valores más bajos de sNfL durante el embarazo*



El análisis sérico de los NfL podría ser una medida mínimamente invasiva de la actividad de la enfermedad (subclínica) en mujeres embarazadas

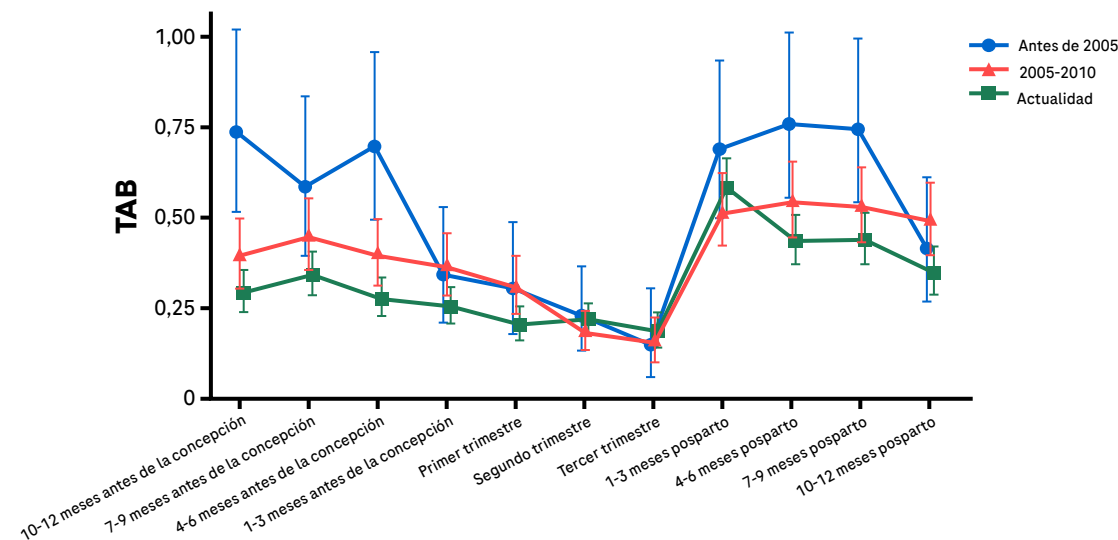
*Modelo de efectos mixtos con logaritmos (NfL) como efectos dependientes, variables y multiplicativos (n = 433).

TME: tratamiento modificador de la enfermedad; EDSS: escala expandida del estado de discapacidad; M: meses; N: no; NfL: neurofilamentos de cadena ligera; sNfL: neurofilamentos de cadena ligera en suero; S: sí. Yaldizli O, et al. Presentado en MSVirtual 2020 (Presentación LB01.06).

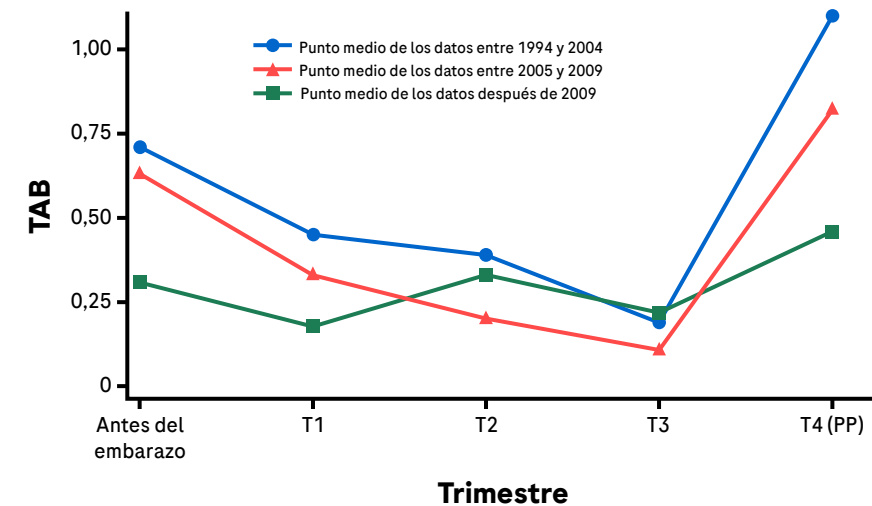
Mejor evolución brotes postparto en los últimos años

- Mientras que el riesgo de sufrir un brote aumenta después del parto, la proporción de mujeres que experimentan un brote ha disminuido a raíz de la introducción de nuevos tratamientos.^{1,2,3,4}
- ¿Mayor sensibilidad embarazo-EM? ¿diag temprano? ¿cambio en protocolos terapéuticos?

Datos del registro MSBase sobre 2.704 embarazos¹



Metaanálisis de 7.034 embarazos²



En un análisis de MSBase, las mujeres con EMRR tratadas con un TME de moderada o alta eficacia tuvieron riesgo mayor de sufrir un brote durante el embarazo, sin embargo, mujeres que continuaron con un TME de alta eficacia durante el embarazo estuvieron más protegidas contra los brotes³

Las barras representan intervalos de confianza del 95 %.

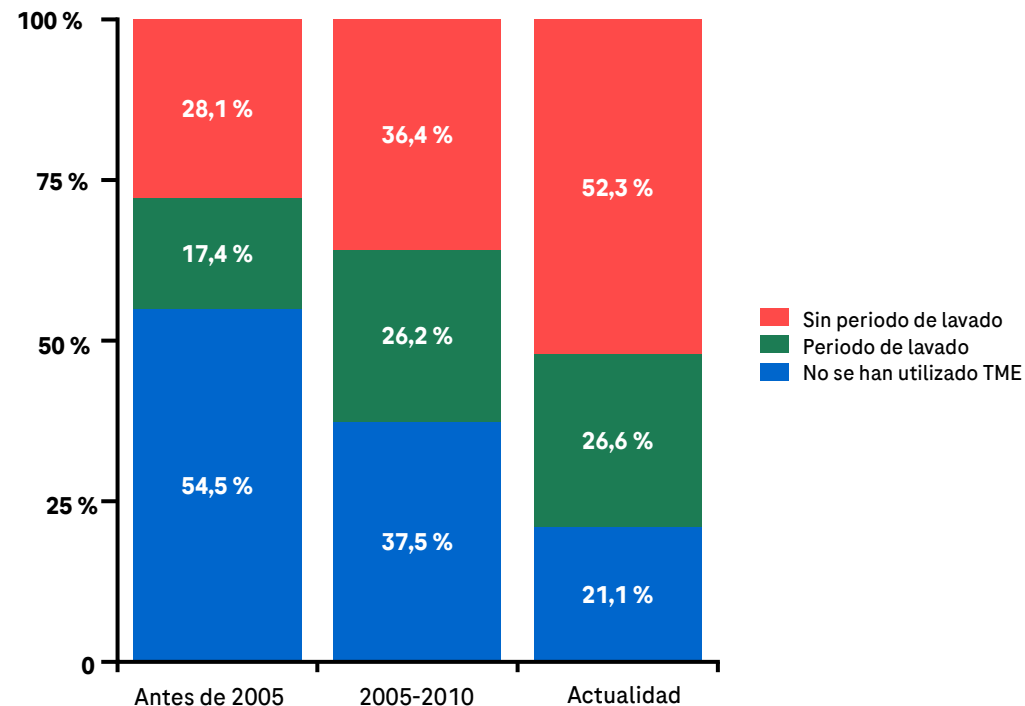
TAB: tasa anualizada de brotes; PP: posparto; T: trimestre.

1. Jokubaitis V, et al. Presentado en MSVirtual 2020 (póster P1131); 2. Dobson R, et al. Mult Scler Relat Disord 2020;44:102241; 3. Yeh W, et al. Presentado en MSVirtual 2020 (Presentación PS12.04).4. Yeh WF Neurology 2021

El número de mujeres que dan a luz tras recibir un diagnóstico de EM

está aumentando, y también lo hace el uso de los TME.

- Los datos del registro MSBase muestran un aumento en el número de mujeres embarazadas tras ser diagnosticadas de EM.
- Los datos de práctica clínica real también indican que no solo está aumentando el uso de TME, sino que también ha aumentado el número de embarazos en los que no se observa un periodo de lavado farmacológico.



A medida que pasa el tiempo:

↓ % sin TME un año antes de la concepción

↑ % que utiliza TME sin periodo de lavado farmacológico



Casos clínicos

Quiz



Caso 1

?

- Paciente de 37 años, diagnosticada en marzo de 2025 de EM alta actividad (fenómeno de Lhermitte desde hace 1 año, alteración sensitiva en hemicara D en verano de 2024).
- Brote tronco-encéfalo en febrero 2025, (dos meses tras un aborto espontáneo): RM con 5 lesiones Gd+, múltiples lesiones de tronco-cerebelo, varias medulares, índice kappa 41,2. Ac VJV + 2,16.
- Deseo de embarazo lo antes posible.

Caso 1

?

- Paciente de 37 años, diagnosticada en marzo de 2025 de EM alta actividad (fenómeno de Lhermitte desde hace 1 año, alteración sensitiva en hemicara D en verano de 2024).
- Brote tronco-encéfalo en febrero 2025 (dos meses tras un aborto espontáneo): RM con 5 lesiones Gd+, múltiples lesiones de tronco-cerebelo, varias medulares, índice kappa 41,2. Ac VJV + 2,16.
- Deseo de embarazo lo antes posible.

¿Qué actitud recomendaría?

- A. No iniciar ningún TME e intentar el embarazo de inmediato
- B. Inicio de cladribina y demorar gestación hasta 6 meses después del 2º ciclo
- C. Iniciar Dimetilfumarato, mantener un año y retirar en el momento de la concepción (test gestación +)
- D. Iniciar Natalizumab, a partir de un año intentar la gestación y mantener NTZ durante la gestación cada 6 semanas hasta semana 30-34 (si acepta riesgos de exposición fetal a natalizumab)
- E. Iniciar Ocrelizumab e intentar gestación a partir de la 3ª dosis (1 año), 4 meses después de la última perfusión

Caso 2

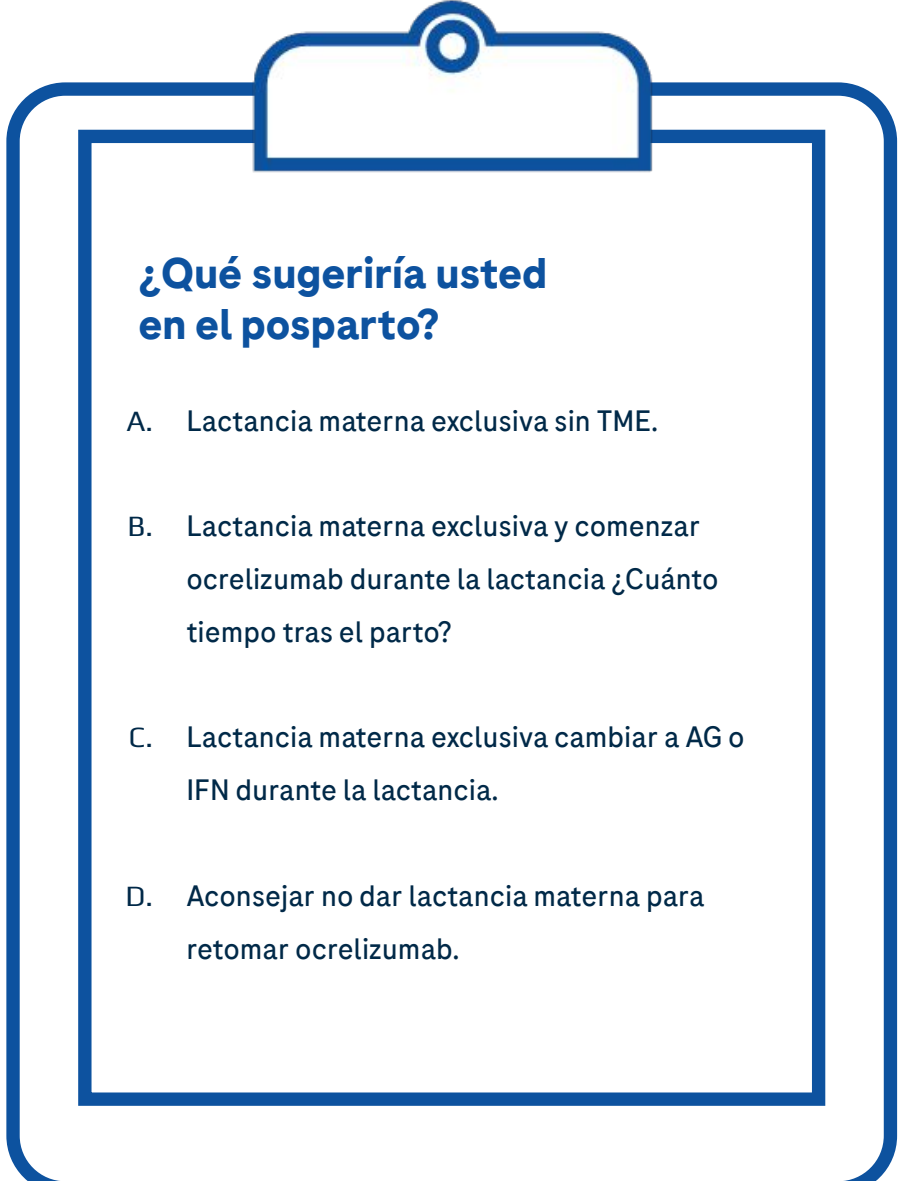
?

- Mujer de 32 años con EM altamente activa en tratamiento con ocrelizumab (diagnóstico en 2019: 1er brote sensitivo, 2º brote medular 7 meses tras AG) Ac VJC + > 1.
- En tto con Ocrelizumab desde marzo 2020.
- Embarazo programado FUM 28/3/24 con la última dosis de OCR 4 meses antes de la concepción.
- Embarazo sin incidencias salvo diagnóstico de hipotiroidismo.
- Parto vaginal.

Caso 2

?

- Mujer de 32 años con EM altamente activa en tratamiento con ocrelizumab (diagnóstico en 2019: 1er brote sensitivo, 2º brote medular 7 meses tras AG) Ac VJC + > 1.
- En tto con Ocrelizumab desde marzo 2020.
- Embarazo programado FUM 28/3/24 con la última dosis de OCR 4 meses antes de la concepción.
- Embarazo sin incidencias salvo diagnóstico de hipotiroidismo.
- Parto vaginal.



¿Qué sugeriría usted en el posparto?

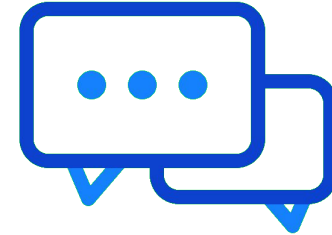
- A. Lactancia materna exclusiva sin TME.
- B. Lactancia materna exclusiva y comenzar ocrelizumab durante la lactancia ¿Cuánto tiempo tras el parto?
- C. Lactancia materna exclusiva cambiar a AG o IFN durante la lactancia.
- D. Aconsejar no dar lactancia materna para retomar ocrelizumab.



Conclusiones

Conclusiones

- Ficha Técnica ocrelizumab: Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos mientras reciben ocrelizumab y durante 4 meses tras finalizar la última dosis de ocrelizumab administrada.¹
- Reconsideración sobre el efecto inmunorregulador del embarazo sobre la EM, especialmente en la EM de alta actividad: riesgo de brotes durante y tras el parto.²
- Riesgo de reactivación tras retirada de TME durante el embarazo y el primer año postparto.³
- La exposición a ocrelizumab durante el embarazo no resultó en depleción de LB en el RN. Los niveles en el cordón umbilical al nacer y en el suero a las 6 semanas fue mínima o nula, lo que demuestra una transferencia placentaria baja y una escasa exposición fetal (MINORE).⁴
- La transferencia de ocrelizumab a la leche materna fue insignificante. En los lactantes los niveles de ocrelizumab fueron indetectables suero y las células B estuvieron dentro de los rangos normales (SOPRANINO).⁵
- Ocrelizumab perfil ideal para programar una gestación en mujeres con EM como se confirma en estudios de vida real.⁶



¡Gracias!

Neuro SUMMIT ²⁰₂₅