



## **BREAKING NEWS FROM ECTRIMS 2024**

### **Ocrelizumab sicuro in gravidanza: nessun rischio significativo per madre e neonato, secondo i dati presentati al congresso ECTRIMS 2024**

*A cura di S. Bartolomeo e V. Di Gianvito*

*UOSD Centro Sclerosi Multipla Policlinico di Roma Tor Vergata*

Dal 18 al 20 settembre 2024, Copenaghen ha ospitato il congresso europeo annuale della European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS).

Tra i principali temi trattati vi è stato l'uso dei farmaci modificanti la malattia (DMTs) durante gravidanza e allattamento. Grande interesse hanno destato i nuovi dati di sicurezza per mamma e bambino dell'esposizione ad Ocrelizumab e.v., farmaco ad azione depletante sui linfociti B tra i più usati al mondo per il trattamento della Sclerosi Multipla (SM) remittente-ricidivante e primariamente progressiva.

Durante il congresso sono stati presentati i risultati di uno studio retrospettivo che ha preso in considerazione oltre 4000 gravidanze di donne in terapia con Ocrelizumab<sup>1</sup>, costituendo il più grande dataset di gravidanze esposte al farmaco. Le gravidanze analizzate sono state distinte in due gruppi che includevano gravidanze in cui i bambini non sono stati esposti al farmaco, avendo le madri ricevuto l'ultima infusione del farmaco a distanza di più di 6 mesi prima del concepimento, e gravidanze esposte in cui l'ultima infusione è stata somministrata entro 3 mesi dal concepimento o in gravidanza. Lo studio ha dimostrato che non vi è differenza tra i due gruppi (gravidanze esposte e non esposte) in termini di aborti, gravidanze ectopiche, morti intrauterine e parti pretermine, tasso di anomalie ematologiche e malformazioni congenite, che sono in linea con la popolazione generale. Nel corso della conferenza sono stati anche presentati i risultati preliminari dello studio MINORE<sup>2</sup>, uno studio multicentrico di fase 4 ancora in corso che ha come obiettivo principale la valutazione della concentrazione del farmaco durante la gravidanza nelle madri, dell'entità del suo trasferimento transplacentare e dei possibili effetti sui linfociti B, sulle risposte immunologiche a vaccini dei neonati le cui madri siano state esposte ad Ocrelizumab in fase preconcezionale (entro 6 mesi dall'ultima

mestruazione) e durante la gravidanza. Analizzando i dati di 35 gravidanze è stato possibile osservare che nel terzo trimestre (35esima settimana di gestazione), fase in cui la struttura placentare consentirebbe il passaggio di macromolecole come l'Ocrelizumab, il farmaco tuttavia non era rilevabile nel sangue del 94% delle madri, come pure al momento del parto (nel 97% dei casi). Analogamente, il farmaco non era rilevabile nel 94% dei sieri del cordone ombelicale e nel 97% dei sieri dei neonati alla sesta settimana di vita. Tutti i bambini studiati, inoltre, avevano valori di linfociti B nei limiti della norma dopo la nascita. Sono stati segnalati 5 eventi avversi in 4 neonati, equidistribuiti tra gravidanze esposte e non esposte, pertanto non associati con la terapia.

Nonostante sia noto che molecole come gli anticorpi monoclonali siano di dimensioni tali per cui il loro passaggio nel latte materno è minimo<sup>3</sup>, non sono disponibili in letteratura studi che abbiano direttamente misurato la concentrazione dei Ocrelizumab nel latte. Lo studio SOPRANINO<sup>4</sup>, i cui risultati preliminari (13 gravidanze) sono stati divulgati durante il congresso, ha dimostrato che nel latte materno i valori di Ocrelizumab sono trascurabili e la Relevant Infant Dose (RID), ovvero la percentuale della dose materna giornaliera a cui è esposto il bimbo tramite il latte materno, è stata stimata all'incirca 0,3%, ovvero inferiore al 10%, che è considerato il valore soglia di sicurezza. Coerentemente lo studio ha stabilito che il farmaco non è rilevabile nel sangue dei bimbi allattati da madri trattate con Ocrelizumab dopo il concepimento e che in i linfociti B erano nella norma in tutti i bimbi allattati al seno materno.

Volgendo lo sguardo alla sicurezza delle madri rispetto alla attività di malattia, i risultati dell'analisi delle gravidanze riportate durante i trial registrativi di Ocrelizumab hanno confermato che il rischio di ricadute a seguito dell'interruzione del trattamento in corso di gestazione e nel post-partum in gravidanza è marginale<sup>5</sup>.

## **Conclusioni**

I risultati presentati al congresso ECTRIMS 2024 offrono un messaggio rassicurante per le donne con sclerosi multipla che stanno pianificando una gravidanza. L'uso di Ocrelizumab durante la gestazione sembra non comportare rischi significativi né per la madre né per il neonato. Questo rende l'uso dei farmaci antiCD20, come già dimostrato per altri monoclonali usati nella SM, una scelta promettente in donne che pianificano una gravidanza, in quanto permette di non dover rinunciare a una terapia altamente efficace, garantendo al contempo la sicurezza del bambino. È fondamentale, tuttavia, continuare a monitorare la sicurezza e l'efficacia di Ocrelizumab in un numero crescente di mamme e bambini e concordare insieme al neurologo la migliore strategia di gestione del farmaco sia in fase preconcezionale, che dopo il parto e durante l'allattamento affinché le donne con SM possano affrontare la gravidanza con tranquillità e sicurezza.

## Referenze

- <sup>1</sup>R Dobson, S Vukusic, R Bove, K Hellwig, KM Krysko, C Pietrasanta, T McElrath, L Craveiro, G Ferreira, D Gonclaves Pereira Alves, D Zecevic, C-J Lin, N Pasquarelli, C Oreja-Guevara; Pregnancy and infant outcomes in women with multiple sclerosis receiving ocrelizumab: Analysis of approximately 4,000 pregnancies to date;; Presented at the 2024 ECTRIMS, Annual Congress, Copenhagen, Denmark, 18-20 September 2024, Poster P085
- <sup>2</sup>K Hellwig, R Bove, C Oreja-Guevara, R Dobson, E Maillart, D Jacobs, TF McElrath, C Pietrasanta, H Kletzl, A Kazlauskaite, D Zecevic, C Raposo, L Craveiro, C-J Lin, N Pasquarelli, S Vukusic. B-Cell Levels and Placental Transfer in Infants Potentially Exposed to Ocrelizumab During Pregnancy: Primary Analysis of the Prospective Multicentre, Open-Label Phase IV MINORE Study, Presented at the 2024 ECTRIMS, Annual Congress, Copenhagen, Denmark, 18-20 September 2024, Poster P087
- <sup>3</sup>Anderson et al Clin Transf Neurol 2023; 10:2053-2064
- <sup>4</sup>R Bove, C Oreja-Guevara, K Hellwig, S Vukusic, A Shah, EL Graham, T McElrath, C Pietrasanta, H Kletzl, A Kazlauskaite, D Zecevic, C Raposo, L Craveiro, C-J Lin, N Pasquarelli, R Dobson; SOPRANINO (NCT04998851); Presented at the 2024 ECTRIMS, Annual Congress, Copenhagen, Denmark, 18-20 September 2024, Presentazione orale O039
- <sup>5</sup>S Vukusic, A Perrin Ross, C Oreja-Guevara, R Bove, R Dobson, K Hellwig, C-J Lin, N Pasquarelli, GA Marfia Disease Activity Before, During and After Pregnancy in Women with MS Receiving Ocrelizumab: An Integrated Analysis From 13 Interventional Clinical Trial, Presented at the 2024 ECTRIMS, Annual Congress, Copenhagen, Denmark, 18-20 September 2024, Poster 591