

Información para el médico* y directrices para el manejo de pacientes con esclerosis múltiple en tratamiento natalizumab

Información sobre prevención de riesgos acordada con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), septiembre 2025

Disponible en la web de la AEMPS www.aemps.gob.es

Como natalizumab es un medicamento biológico, los profesionales sanitarios deben informar de las reacciones adversas atendiendo al nombre de la marca y el número de lote.

* El tratamiento con natalizumab será iniciado y supervisado por un médico especialista con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades neurológicas

1.	Introducción	4
2.	Leucoencefalopatía multifocal progresiva	4
2.1.	Etiología y epidemiología	5
2.2.	Anatomía patológica	6
2.3.	LMP en pacientes tratados con natalizumab	6
2.4.	Factores de riesgo para la LMP	6
2.5.	Intervalo extendido de dosis para la mitigación del riesgo de LMP.....	10
2.6.	Controles recomendados en el paciente.....	12
2.6.1.	Análisis de anticuerpos anti-VJC	12
2.6.2.	Control mediante RM recomendado para la detección temprana de LMP...13	
2.7.	Diagnóstico de LMP	16
2.7.1.	Consideraciones importantes	17
2.7.2.	Evaluación clínica	17
2.7.3.	Diferenciación por RM entre LMP y brote de EM.....	19
2.7.4.	Pruebas analíticas	20
2.8.	Tratamiento de la LMP.....	21
2.8.1.	Síndrome inflamatorio por respuesta inmune (SIRI).....	22
2.9.	Pronóstico de la LMP	23
2.10.	LMP diagnosticada después de discontinuar el tratamiento con natalizumab	24
3.	Pautas informativas	24
3.1.	Cómo informar a los pacientes acerca de los beneficios y riesgos del tratamiento.....	25
3.2.	Tarjeta de información para el paciente.....	26
3.3.	Formularios de tratamiento	26
3.4.	Lista de verificación previa a la administración de natalizumab por vía subcutánea (SC) fuera del ámbito hospitalario	27
4.	Bibliografía.....	28

Lista de tablas

Tabla 1: Protocolos de RM	16
Tabla 2: Características Clínicas de la EM y de la LMP	18
Tabla 3. Características a tener en cuenta en la RM.....	19

Lista de figuras

Figura 1: Estimación del riesgo de desarrollar LMP basado en el uso del test STRATIFY JCV® DxSelect™	9
Figura 2: Estimación del riesgo de desarrollar LMP para ser utilizado con ImmunoWELL™ JCV IgG test	10
Figura 3: Estimaciones Kaplan-Meier (KM) del riesgo acumulado de LMP para los análisis primario (A) y secundario (B) del IED	12
Figura 4: Control recomendado en el paciente	15

1. Introducción

Esta guía está dirigida a los médicos que inician y supervisan el tratamiento de pacientes con natalizumab conforme a las condiciones de la autorización de comercialización del medicamento, con el fin de garantizar que este se usa de forma segura y eficaz. Ofrece medidas de minimización de riesgo adicionales centradas especialmente en la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), que en la actualidad continúa siendo la reacción adversa más importante que puede afectar a los pacientes tratados con natalizumab.

Otros aspectos importantes en cuanto a seguridad asociados a natalizumab, así como la información relativa a las poblaciones de pacientes aptas para el tratamiento con este medicamento, se describen en su totalidad en la Ficha Técnica (FT). Es aconsejable por tanto que los médicos usen esta guía junto con la FT en cuestión además de con el resto de los documentos que se proporcionan junto a la misma: formularios de inicio, continuación y discontinuación del tratamiento; Prospecto para el Paciente (PP), tarjeta de información para el paciente y la Lista de verificación previa a la administración en el caso de la administración de natalizumab por vía subcutánea (SC) fuera del ámbito hospitalario.

Por favor, consulte la FT y PP antes de iniciar tratamiento con natalizumab, disponible en <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>

Se recomienda, asimismo, que aquellos facultativos que vayan a iniciar y supervisar el tratamiento con natalizumab compartan las secciones relevantes de este documento con los radiólogos implicados en el diagnóstico diferencial de la LMP.

2. Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Los médicos prescriptores que inician y supervisan el tratamiento con natalizumab, los radiólogos involucrados en el diagnóstico diferencial de la LMP, el personal sanitario implicado en la administración de natalizumab y los pacientes que se autoadministran o los cuidadores que administran natalizumab por vía SC deben tener en cuenta la posibilidad de que aparezcan diversas infecciones oportunistas, entre las que se incluye la LMP, durante el tratamiento con natalizumab. Una infección oportunista es una infección provocada por microorganismos que generalmente no causan enfermedad, o causan únicamente un cuadro leve o de resolución espontánea, en personas con sistemas inmunitarios funcionales, por ejemplo, candidiasis esofágica, infecciones micobacterianas e infecciones víricas diseminadas. Las infecciones oportunistas aparecen con más frecuencia o son más graves en personas con sistemas inmunitarios debilitados.

Se han notificado casos de LMP en pacientes durante el tratamiento con natalizumab y hasta 6 meses después de la última dosis de natalizumab. Los pacientes y sus cuidadores deben conocer los síntomas que pueden ser indicativos de las primeras fases de la LMP y estar atentos mientras dure el tratamiento y 6 meses después de

su interrupción (ver las secciones 3.2 y 3.3 y la Tarjeta de información para el paciente y los Formularios de tratamiento).

Si se sospecha que existe una infección oportunista, deberá interrumpirse la administración de natalizumab hasta que pueda descartarse la existencia de la misma mediante evaluaciones adicionales.

2.1. Etiología y epidemiología

La LMP es una enfermedad infecciosa progresiva subaguda del SNC causada por el virus John Cunningham (VJC). También se han notificado casos como consecuencia del tratamiento inmunosupresor (IS) en pacientes con trastornos autoinmunes y en receptores de trasplantes de órganos sólidos. Actualmente, no se puede prevenir la LMP ni existen tratamientos específicos una vez que ocurre.

La LMP afecta a la sustancia blanca subcortical y está causada por la reactivación del VJC, un poliomavirus humano [Wollebo 2015]. Se cree que la primoinfección por el VJC se produce durante la infancia, tras lo cual el virus persiste, principalmente en los riñones. La infección por el virus arquetípico no causa enfermedad. Sin embargo, se cree que las mutaciones en la región no codificante y, después, en la región codificante de la proteína de la cápside del ácido desoxirribonucleico (ADN) vírico, conducen a una forma patógena que puede introducirse en el cerebro e infectar el SNC. En combinación con un sistema inmune comprometido, se puede producir la reactivación de este virus neurotrópico y ocasionar LMP.

Un estudio de seroprevalencia utilizando el ensayo de anticuerpos anti-VJC detectados en suero (STRATIFY JCV™) en más de 6000 pacientes con EM ha demostrado que la prevalencia de los anticuerpos anti-VJC es de aproximadamente el 55%. En la Unión Europea (UE) se notificó una prevalencia de anticuerpos anti-VJC que oscilaba entre el 48,8% y el 69,5% en un estudio transversal de pacientes con EM independientemente del tratamiento [Bozic 2014]. En la población con EM, la prevalencia de los anticuerpos anti-VJC aumentó con la edad y fue menor en mujeres que en hombres en todas las cohortes estudiadas. Estos hallazgos son coherentes con los incluidos en la bibliografía sobre adultos sanos que utilizaron métodos similares [Bozic 2014]. En general, la prevalencia de los anticuerpos anti-VJC no pareció estar afectada por factores de riesgo conocidos, como el uso anterior de IS, la exposición anterior a natalizumab, ni la duración de esta exposición.

Además, otras revisiones sistemáticas y estudios han notificado que la prevalencia de anticuerpos anti-VJC en pacientes con EM varía entre 40-70%, dependiendo de la geografía [Paz et al. 2018, Correia et al. 2017, Tan et al. 2010].

2.2. Anatomía patológica

La replicación del VJC en el encéfalo causa la infección lítica de los oligodendrocitos lo que a su vez provoca la destrucción generalizada de la mielina. Aparecen lesiones microscópicas en la sustancia blanca subcortical que aumentan de tamaño pudiendo llegar a fusionarse adoptando un patrón característico en las imágenes de la Resonancia Magnética (RM).

Además de los oligodendrocitos, el VJC también puede infectar neuronas granulares del cerebelo, lo que resulta en una neuropatía de célula granular causada por VJC (JCV GCN, por sus siglas en inglés). La JCV GCN se asocia a mutaciones en el extremo C terminal del genVP1 del VJC, que codifica la proteína principal de la cápside. La JCV GCN puede ocurrir de forma aislada o en combinación con la LMP. Se han notificado casos muy raros de JCV GCN en pacientes que recibieron tratamiento con natalizumab [[Agnihotri 2014](#); [Schipping 2013](#)].

2.3. LMP en pacientes tratados con natalizumab

La LMP es una infección poco frecuente pero grave que se ha asociado al uso de natalizumab. Se han propuesto dos mecanismos generales para explicar la asociación entre el tratamiento con natalizumab y la LMP. El primero es que el bloqueo de la integrina $\alpha 4$ disminuye el flujo de linfocitos, y la consiguiente reducción de la vigilancia inmunitaria permite la activación de una infección latente en el sistema nervioso. El segundo mecanismo propuesto está relacionado con el hallazgo de que la supresión de la integrina $\alpha 4$ se asocia a un aumento del número de células B y de células progenitoras inmaduras liberadas desde la médula ósea. Ambas poblaciones celulares pueden ser reservorios de VJC latente [[Chalkias 2014](#); [Frohman 2014](#); [Monaco 1996](#); [Warnke 2011](#)].

Durante la extensión de los ensayos de autorización previos a la comercialización, se identificaron 2 casos de LMP en pacientes con EM. Una evaluación de seguridad completa reveló 1 caso adicional en un paciente de un ensayo clínico con enfermedad de Crohn [[Yousry, 2006](#)]. En el ámbito de la poscomercialización se realiza un seguimiento de los pacientes con LMP confirmada, hasta 24 meses después del diagnóstico. A fecha de 7 de agosto de 2020, 112 de los 839 casos confirmados de LMP (13,3 %) fueron clínicamente asintomáticos (definidos como la ausencia de nuevos síntomas reconocibles atribuibles a la LMP en el momento del diagnóstico de LMP). En el momento del diagnóstico, la tasa de supervivencia fue mayor en los pacientes asintomáticos (92,0%) que en los pacientes que presentaban síntomas (73,0%).

2.4. Factores de riesgo para la LMP

Todos los datos disponibles para caracterizar el riesgo de LMP se derivan de la vía de administración intravenosa utilizando una cohorte de 37.240 pacientes tratados con natalizumab de referencia [[Ho 2017](#)]. Considerando la similitud de los perfiles de

farmacodinamia (FD), se asume que el riesgo de LMP y los factores de riesgo relevantes son los mismos para las diferentes vías de administración. Los siguientes factores de riesgo se han asociado a la aparición de LMP durante el tratamiento con natalizumab:

- **Presencia de anticuerpos anti-VJC en sangre o suero.** La infección por el VJC da lugar a la producción de anticuerpos anti-VJC detectables en la sangre o el suero. Los pacientes con anticuerpos anti-VJC positivos presentan un mayor riesgo de sufrir LMP que los pacientes que son negativos para dichos anticuerpos. Sin embargo, la LMP solo llega a desarrollarse en una minoría de los pacientes con anticuerpos anti-VJC positivos, porque la infección por el VJC constituye solo uno de los requisitos necesarios para la aparición de la enfermedad. El análisis de anticuerpos anti-VJC resulta de gran utilidad para estratificar el riesgo de LMP cuando un resultado positivo se utiliza en combinación con los otros factores de riesgo descritos en las Figuras 1 y 2 a continuación.
- **Duración del tratamiento.** El riesgo de LMP aumenta con la duración del tratamiento con natalizumab, especialmente si este dura más de 2 años.
- **Tratamiento anterior con inmunosupresores (IS).** Los pacientes que hayan recibido tratamiento IS previo a la administración de natalizumab también tienen un mayor riesgo de desarrollar LMP.

Los pacientes que presenten los 3 factores de riesgo que acaban de mencionarse tienen un riesgo mayor de desarrollar la enfermedad.

En los pacientes tratados con natalizumab, que tengan anticuerpos anti-VJC y que no hayan recibido tratamiento previo con IS, el nivel de respuesta de los anticuerpos anti-VJC (índice) se encuentra asociado al nivel de riesgo de LMP (es decir, el riesgo es mayor en los que presentan un índice de anticuerpos alto en comparación con los que presentan un índice bajo). La evidencia actual sugiere que el riesgo de LMP es bajo si el índice es menor o igual a 0,9 y aumenta sustancialmente cuando dicho índice alcanza valores superiores a 1,5 en pacientes que han estado en tratamiento con natalizumab durante más de 2 años de acuerdo con los datos derivados de pacientes tratados con natalizumab de referencia y analizados con STRATIFY JCV[®] DxSelect[™] test [Ho 2017]. Los valores umbral del índice de riesgo de LMP dependen del test de anticuerpos anti-JCV específico utilizado.

Independientemente de la presencia o no de factores de riesgo de LMP, se debe mantener una estricta vigilancia clínica de la LMP en todos los pacientes mientras se encuentren en tratamiento con natalizumab, así como durante los 6 meses posteriores a la discontinuación del tratamiento.

El algoritmo de la estimación del riesgo de LMP (Figuras 1 y 2) resume el riesgo de LMP por estado de anticuerpos anti-VJC, uso previo de IS y duración del tratamiento con natalizumab (por año de tratamiento) y estratifica este riesgo por valor del índice cuando procede.

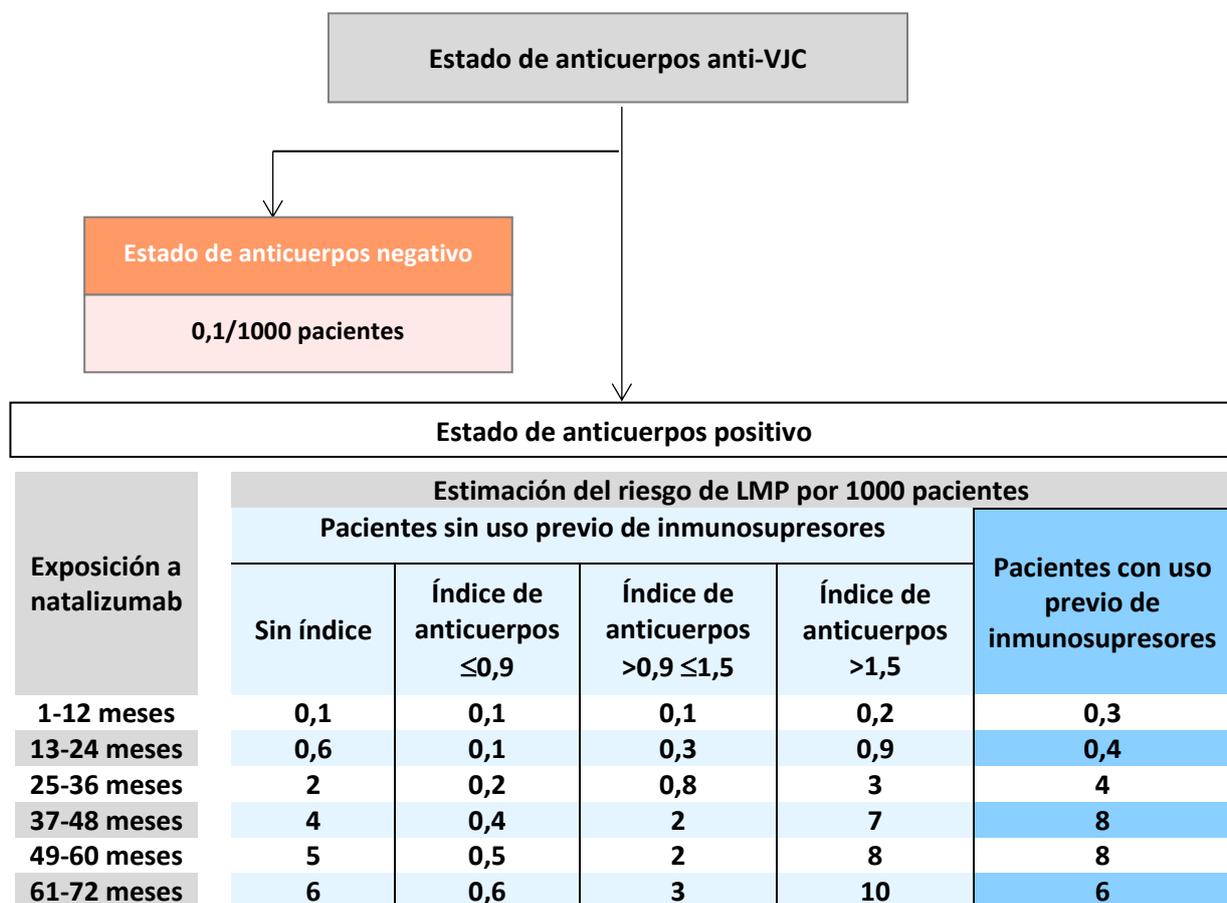
A continuación, se resume la estratificación propuesta:

- **Para los pacientes con anticuerpos anti-VJC negativos**, las estimaciones de la incidencia del riesgo de LMP son de 0,1/1000 y se basan en los datos de aproximadamente 125.000 pacientes expuestos a natalizumab. Los pacientes con anticuerpos anti-VJC negativos, pueden estar también en riesgo de desarrollar LMP ante situaciones como una nueva infección por el VJC, la fluctuación del estado de anticuerpos o un resultado falso negativo en el análisis.
- **Para los pacientes con anticuerpos anti-VJC positivos**, las estimaciones del riesgo se obtuvieron utilizando el método “Tabla de Vida” en base a la cohorte agrupada de 21.696 pacientes que participaron en los ensayos clínicos STRATIFY-2, TOP, TYGRIS y STRATA. Las estimaciones del riesgo del método “Tabla de Vida” son proyecciones futuras en intervalos anuales. Se tiene en cuenta la duración del tratamiento individual de cada paciente contando los abandonos (por ejemplo, discontinuación del tratamiento). Un índice de anticuerpos anti-VJC mayor se asocia a un aumento del riesgo de LMP.
- **Los pacientes con anticuerpos anti-VJC que sí han utilizado previamente tratamiento IS** tienen un mayor riesgo de LMP porque se sabe que el uso previo de este tipo de medicamentos constituye un factor de riesgo independiente para el desarrollo de LMP. Las estimaciones del riesgo de LMP para esta población de pacientes se basan en los datos clínicos de natalizumab en los que el uso previo de IS comprendió los siguientes 5 tratamientos: mitoxantrona, metotrexato, azatioprina, ciclofosfamida y micofenolato mofetilo. Se desconoce el mecanismo exacto por el que el uso anterior de estos 5 tratamientos IS produce un aumento del riesgo de LMP durante el tratamiento con natalizumab. En los pacientes con uso de IS previo, los datos actuales no muestran una asociación entre un índice mayor y el riesgo de LMP. Se desconoce la explicación biológica subyacente a este efecto. La estratificación adicional del riesgo de LMP por intervalo del índice de anticuerpos anti-VJC en el caso de los pacientes sin uso previo de IS se obtuvo mediante la combinación del riesgo anual global y la distribución del índice de anticuerpos.

El algoritmo de estimación del riesgo de desarrollar LMP basado en los datos derivados de pacientes tratados con natalizumab de referencia mediante el método de análisis específico y validado STRATIFY JCV® DxSelect™ [Ho 2017] se muestra en la Figura 1.

El test STRATIFY JCV® DxSelect™ fue desarrollado para valorar la presencia de anticuerpos anti-VJC en pacientes tratados con natalizumab de referencia en la práctica clínica. En el contexto del lanzamiento de natalizumab biosimilar ha sido desarrollado otro test como método de detección específico de anticuerpos anti-VJC, ImmunoWELL™ JCV IgG test (Figura 2).

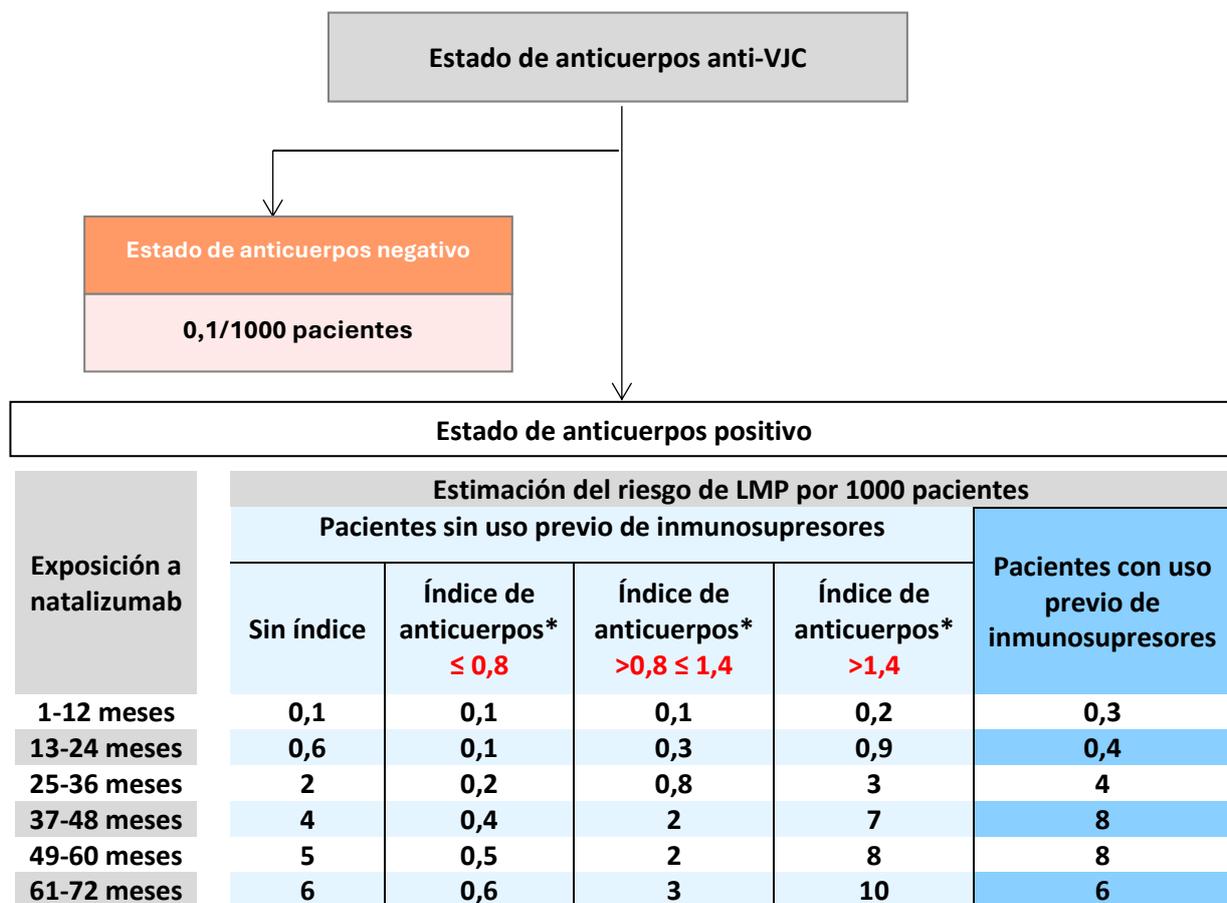
Figura 1: Estimación del riesgo de desarrollar LMP basado en el uso del test STRATIFY JCV® DxSelect™



La exposición se muestra hasta 72 meses, ya que los datos más allá de los 6 años de tratamiento son escasos.

La comparación entre STRATIFY JCV® DxSelect™ e ImmunoWELL™ JCV IgG test requiere un potencial ajuste de 0,1 en los valores del índice (ej. rango inferior: $\leq 0,8$, rango superior: $> 1,4$) cuando se usa ImmunoWELL™ JCV IgG test. Ver Figura 2.

Figura 2: Estimación del riesgo de desarrollar LMP para ser utilizado con ImmunoWELL™ JCV IgG test



La exposición se muestra hasta 72 meses, ya que los datos más allá de los 6 años de tratamiento son escasos. (*Índice de anticuerpos antiJCV para ImmunoWELL™ JCV IgG test con el potencial ajuste ya aplicado de 0,1).

La presente tabla de estratificación de riesgo basada en Ho et al. 2017 (basada en los datos generados utilizando STRATIFY JCV® DxSelect™) ha sido modificada para reflejar el potencial ajuste de 0,1 (para ser usado con Immunowell) referido en el EPAR, pag.139. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tyruko-epar-public-assessment-report_en.pdf

2.5. Intervalo extendido de dosis para la mitigación del riesgo de LMP

Es importante remarcar que el intervalo autorizado de dosis (IAD) para la administración de natalizumab es de 300 mg administrados una vez cada 4 semanas

El análisis de los pacientes en tratamiento intravenoso con natalizumab que presentaban anticuerpos anti-VJC en Estados Unidos (programa de prescripción TOUCH) apoya que existe una reducción significativa del riesgo de LMP asociada a pacientes con anticuerpos anti-VJC positivos tratados con natalizumab en un intervalo de administración medio de dosis de aproximadamente 6 semanas, también llamado

intervalo extendido de dosis (IED), comparado con el intervalo autorizado de dosis cada 4 semanas (para más información, consulte la sección 5.1 - Propiedades farmacodinámicas - de la FT).

Si se utiliza un intervalo extendido de dosis, se requiere precaución ya que no se ha establecido la eficacia del intervalo extendido de dosis y se desconoce la relación beneficio/riesgo asociada (para más información, consulte la sección 4.4 – Advertencias y precauciones especiales de uso – de la FT).

En la parte 1 del estudio 101MS329 (NOVA, número EudraCT: 2018-002145-11) se observó que el perfil de seguridad de 300 mg de natalizumab por vía intravenosa en el grupo de administración de una vez cada 6 semanas fue similar al del grupo de administración cada 4 semanas. No se identificaron problemas de seguridad nuevos durante el estudio, lo cual permite reconocer que este estudio no se diseñó para informar sobre acontecimientos raros como la LMP. Cabe destacar que hubo un acontecimiento de LMP asintomática en el grupo de administración cada 6 semanas. Este único caso presentaba factores de riesgo conocidos adicionales (índice de anticuerpos anti-VJC >1,5 y >2 años de tratamiento con natalizumab [Foley 2022]).

Toda la información disponible hasta la fecha sobre la seguridad y la eficacia del IED se derivan de la evaluación de la vía de administración intravenosa.

Resumen de los resultados en práctica clínica sobre la administración de natalizumab según el intervalo extendido de dosis

En 2017, en Estados Unidos se llevó a cabo un análisis retrospectivo preespecificado de pacientes en tratamiento con natalizumab, que presentaban anticuerpos anti-VJC positivos. En este, se comparó el riesgo de LMP entre los pacientes tratados con el IAD y los pacientes tratados con el IED. Se realizaron tres análisis distintos del IED respecto al IAD. Cada análisis correspondía a una situación de la práctica clínica diferente para ampliar el intervalo entre dosis. Los análisis utilizaron diferentes escenarios de administración para los pacientes en el IED en función del número de dosis que se les administró durante periodos de tiempo especificados para analizar las diferentes hipótesis acerca del posible efecto del IED sobre el riesgo de LMP [Ryerson 2019]. Solo se observó LMP en los casos que seguían el criterio de administración correspondiente al escenario primario o secundario.

En el primer escenario, se valoraron pacientes que en los últimos 18 meses habían recibido natalizumab según el IED y que durante los primeros 18 meses de tratamiento, habían recibido natalizumab según el IAD. En los últimos 18 meses de tratamiento con natalizumab, la mediana del número de dosis recibidas por los pacientes con IED fue de 13 o de aproximadamente, una dosis cada 42 días (6 semanas).

En el segundo escenario, se evaluaron pacientes que habían recibido la administración de natalizumab según el IED durante un tiempo igual o superior a 6 meses, en cualquier momento del tratamiento. La mayoría de estos pacientes, habían

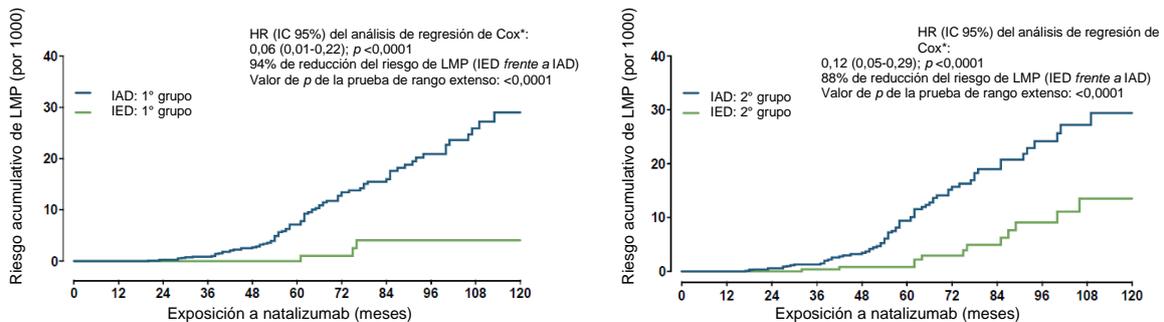
estado más de un año recibiendo natalizumab según el IAD, con una mediana de 25 dosis administradas.

En la Figura 3 se presentan los datos correspondientes a las estimaciones Kaplan-Meier (KM) de la probabilidad de desarrollar LMP, para los escenarios explicados con anterioridad, comparando ambos intervalos de administración.

Los análisis concluyeron que el tratamiento con IED, después de un tratamiento con IAD, se asocia a un menor riesgo de desarrollo de LMP que el tratamiento con el IAD en pacientes con anticuerpos anti-VJC positivos. A pesar de esto, se debe realizar un seguimiento de los pacientes con IED para la sospecha de LMP, siguiendo la misma monitorización que para pacientes en IAD.

Sin embargo, en este análisis no se encuentran datos de eficacia disponibles, impidiendo llegar a conclusiones sobre el balance beneficio-riesgo del IED.

Figura 3: Estimaciones KM del riesgo acumulado de LMP para los análisis primario (A) y secundario (B) del IED



	Cantidad de pacientes en riesgo†										
Grupo de IAD	13.132	13.132	10.596	7850	5989	4236	2775	1823	1205	734	296
Grupo de IED	1988	1988	1817	1502	1225	958	700	515	374	247	113
	Cantidad acumulativa de casos de LMP‡										
Grupo de IAD	0	0	3	9	22	45	68	74	82	87	89
Grupo de IED	0	0	0	0	0	0	1	3	3	3	3

	Cantidad de pacientes en riesgo†										
Grupo de IAD	15.424	13.104	8083	5629	4134	2829	1756	1117	718	440	172
Grupo de IED	3331	3285	2949	2463	1990	1494	1063	756	535	342	145
	Cantidad acumulativa de casos de LMP‡										
Grupo de IAD	0	0	6	11	22	43	58	63	68	70	71
Grupo de IED	0	0	0	0	1	2	2	5	7	10	12

IC = intervalo de confianza; IED = intervalo extendido de dosis; HR = Hazard Ratio; LMP = leucoencefalopatía multifocal progresiva; IAD = intervalo autorizado de dosis.

*El modelo de Cox de IED frente a IAD incluye la edad, el sexo, el uso previo de tratamiento con inmunosupresores, el grupo de IED/IAD y el año de inicio del tratamiento con TYSABRI como covariables.

†Cantidad de pacientes que permanecían en el estudio y no presentaban LMP al finalizar el tiempo especificado.

‡Cantidad acumulativa de casos de LMP al finalizar el tiempo especificado.

2.6. Controles recomendados en el paciente

2.6.1. Análisis de anticuerpos anti-VJC

El análisis de anticuerpos anti-VJC en suero proporciona una importante información para llevar a cabo la estratificación del riesgo. Se recomienda realizar el análisis de anticuerpos anti-VJC en suero, antes de iniciar el tratamiento con natalizumab o cuando se desconozca la presencia de anticuerpos.

Los pacientes con anticuerpos anti-VJC negativos pueden también encontrarse en riesgo de desarrollar LMP ante situaciones como las siguientes: nueva infección por el VJC, fluctuación del estado de anticuerpos o un resultado falso negativo en el análisis. Se recomienda repetir la prueba de anticuerpos a aquellos pacientes que tengan un resultado negativo cada 6 meses. También se recomienda repetir la prueba cada 6 meses a los pacientes con un índice bajo que no hayan recibido IS previamente, una vez que alcancen los 2 años de tratamiento, para obtener información sobre el control adecuado mediante RM.

En el estudio clínico STRATIFY-1, aproximadamente el 11% de los pacientes cambió el estado serológico de negativo a positivo respecto a la presencia de anticuerpos anti-VJC cada año. Aproximadamente el 12-16% cambió el estado serológico de negativo a positivo respecto a los anticuerpos en el ensayo de segunda generación indicado en los datos de la práctica clínica de Unilabs durante una mediana de duración de 12 meses. En el estudio clínico STRATIFY-2, aproximadamente el 6% de los pacientes cambió el estado serológico de positivo a negativo respecto a la presencia de anticuerpos anti-VJC cada año.

Se debe considerar que los pacientes que obtienen en cualquier momento un resultado positivo en el análisis de anticuerpos anti-VJC corren un mayor riesgo de desarrollar LMP, independientemente de cualquier resultado previo o posterior de los análisis de anticuerpos.

El análisis solo se debe realizar usando una prueba validada y apropiada para cada producto que se esté administrando, como por ejemplo, los test disponibles STRATIFY JCV™ DxSelect™¹ [Lee 2013] e ImmunoWELL™ JCV IgG test y se deben interpretar los resultados siguiendo las instrucciones del fabricante de cada test. El análisis de anticuerpos anti-VJC no debe utilizarse para diagnosticar LMP. El uso de plasmaféresis/recambio plasmático (PLEX) o de inmunoglobulina intravenosa (IgIV) puede afectar a la interpretación correcta de la determinación de anticuerpos anti-VJC en suero. No se debe realizar la determinación de anticuerpos anti-VJC a los pacientes hasta que hayan transcurrido al menos 2 semanas desde la plasmaféresis debido a la eliminación de los anticuerpos del suero, o hasta que hayan transcurrido 6 meses desde la administración de IgIV (es decir, 6 meses = 5 veces la semivida de las inmunoglobulinas).

2.6.2. Control mediante RM recomendado para la detección temprana de LMP

En la práctica clínica, la RM ha demostrado ser una herramienta útil para la monitorización de los pacientes con EM. Puede ayudar a diferenciar las lesiones de LMP de las placas de EM en los pacientes que presenten síntomas o signos neurológicos nuevos una vez iniciado el tratamiento [Berger et al 2013]. Una vigilancia frecuente mediante RM, en pacientes con riesgo alto de LMP puede conducir a un diagnóstico temprano de LMP y a la obtención de mejores resultados clínicos

¹ DXSELECT es una marca comercial de DiaSorin S.p.A.

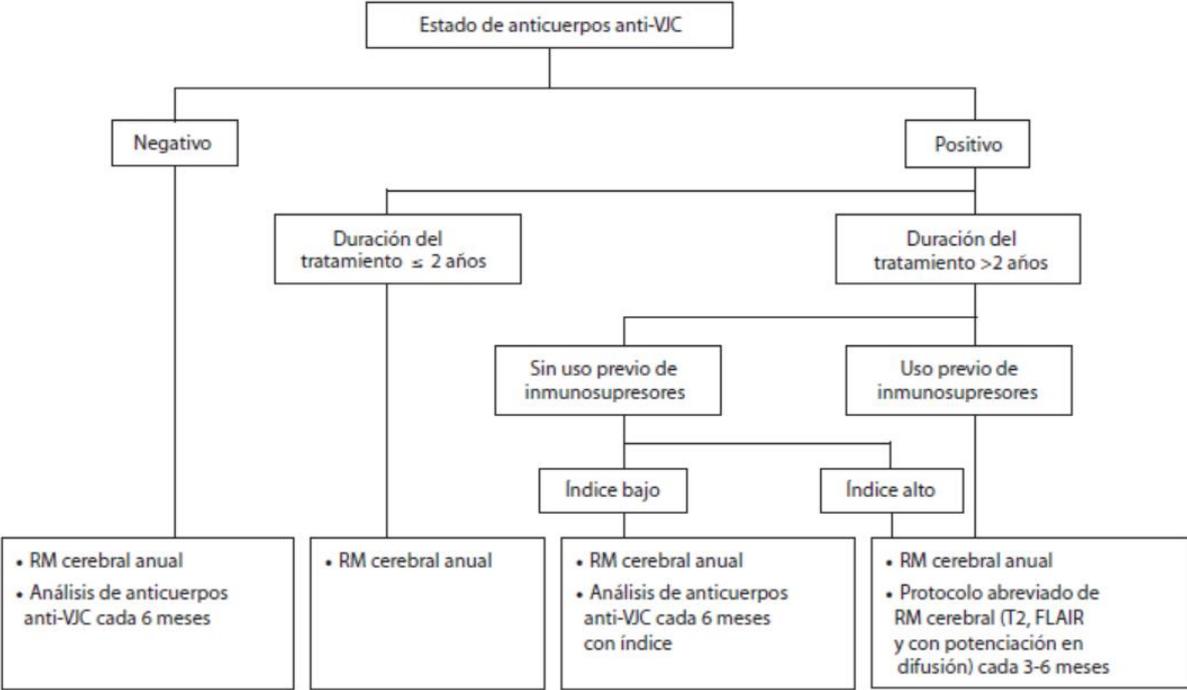
[Prosperini 2016; Scarpazza 2019; Wattjes 2015]. Las recomendaciones para el control mediante RM se resumen a continuación:

1. Antes de iniciar el tratamiento con natalizumab se debe contar con una RM reciente y completa (Tabla 1) (normalmente de menos de 3 meses), para tener de referencia. Posteriormente se debe realizar una RM al menos una vez al año. Los médicos deben evaluar la RM completa anual en todos los pacientes que reciben natalizumab para detectar cualquier signo sugestivo de LMP.
2. Se debe considerar el control mediante RM con mayor frecuencia, (p. ej., cada 3-6 meses), utilizando un protocolo abreviado (Tabla 1) en los pacientes con un mayor riesgo de desarrollar LMP. Esto incluye:
 - Los pacientes que tengan los 3 factores de riesgo de LMP (es decir, pacientes con anticuerpos anti-VJC positivos, que hayan recibido tratamiento con natalizumab durante más de dos años y que hayan estado en tratamiento con IS previamente)
 - Los pacientes con un índice alto de anticuerpos anti-VJC que hayan recibido tratamiento con natalizumab durante más de 2 años y sin uso previo de tratamiento IS.

Para información adicional, ver sección 2.4.
3. Debe realizarse una resonancia magnética en cuanto se detecte el primer signo de cualquier síntoma que sugiera la posibilidad de LMP.

El riesgo de LMP se presenta en la sección 2.4 (Factores de riesgo para la LMP). Las decisiones sobre el control mediante RM deben tener en cuenta los valores del índice de anticuerpos anti-VJC y el método de análisis utilizado. Se recomienda utilizar el criterio médico en la monitorización por RM.

Figura 4: Control recomendado en el paciente



FLAIR (*fluid-attenuated inversion recovery*) = recuperación de la inversión atenuada de fluido

Tabla 1: Protocolos de RM

Fuerza del campo magnético $\geq 1,5$ T, espesor del corte ≤ 5 mm sin separación y con cobertura de todo el cerebro. Imágenes axiales prescritas con la línea subcallosa como referencia.

Protocolo de RM completo ¹	Protocolo de RM abreviado ²
<ul style="list-style-type: none"> • FLAIR en 2D de los planos sagital y axial o FLAIR en 3D • Plano axial FSE PD/T2 • IPD axial con ADC • SE axial ponderada en T1 pre y post contraste o 3D ponderada en T1 pre y post contraste* • Inyección de 0,1 mmol/kg de Gd durante 30 segundos • Retraso de 5 minutos tras la inyección del material de contraste 	<ul style="list-style-type: none"> • FLAIR en 2D de los planos sagital y axial o FLAIR en 3D en plano sagital con reformateo axial y coronal • Plano axial FSE PD/T2 • IPD axial con ADC

¹ Exploraciones iniciales y anuales de rutina de todos los pacientes.

² Seguimiento de seguridad en pacientes de alto riesgo.

2D = bidimensional; 3D = tridimensional; ADC = coeficiente de difusión aparente; IPD = imágenes ponderadas por difusión; FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) = recuperación de la inversión atenuada de fluido; FSE = (fast spin echo) = eco de espín rápido; Gd = gadolinio; SE = eco de espín; PD (proton density) = densidad protónica.

* No se recomienda el uso de gadolinio como método de screening de LMP. Se recomienda el uso de gadolinio para evaluar más detalladamente las lesiones de las cuales se sospecha que pueden corresponder a LMP mediante los controles habituales o la exploración por resonancia magnética, para la monitorización de la LMP y para la detección y monitorización del síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria [Wattjes 2021].

Si se detectan lesiones que sugieran LMP, el protocolo de RM completo se debe ampliar para incluir imágenes ponderadas en T1 con contraste para detectar las características inflamatorias y la posible coincidencia de LMP y LMP-síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (SIRI), especialmente durante el seguimiento. También se recomienda que, para el seguimiento de las RM, el médico que trata al paciente informe a los radiólogos acerca de la consideración de la LMP u otras infecciones oportunistas para el diagnóstico diferencial.

2.7. Diagnóstico de LMP

El consenso sobre los criterios diagnósticos de LMP publicado por la Academia Americana de Neurología está compuesto por hallazgos clínicos, radiológicos y virológicos o hallazgos histopatológicos típicos y presencia de VJC [Berger 2013].

Estos criterios para confirmar el diagnóstico de LMP, excluyen la necesidad de biopsia cerebral, pero requieren adicionalmente de la existencia de clínica compatible y hallazgos en RM, junto con la detección de ADN de VJC en líquido cefalorraquídeo mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

Sin embargo, según un sistema de clasificación alternativo se indica a los médicos que en el caso de los pacientes con EM tratados con natalizumab, el diagnóstico de LMP puede considerarse confirmado en ausencia de síntomas clínicos [Dong-Si 2012; Dong-Si 2014] (ver sección 2.7.4).

2.7.1.Consideraciones importantes

- Todos los pacientes tratados con natalizumab deben acudir con regularidad a consultas clínicas de seguimiento para poder detectar a tiempo cualquier cambio de su estado neurológico. **Si apareciera cualquier síntoma neurológico nuevo, deberá considerarse la posibilidad de diagnóstico de LMP.**
- Es necesario asesorar a los pacientes, a sus familiares y cuidadores sobre los síntomas sugestivos de LMP (ver las secciones 3.2 y 3.3, la tarjeta de información para el paciente y los formularios de inicio, continuación y discontinuación del tratamiento), así como aconsejar sobre la necesidad de estar atentos a tales síntomas durante el tratamiento con natalizumab y durante aproximadamente 6 meses después de la finalización del mismo. Esto se debe a que se han notificado casos de LMP hasta 6 meses después de haber administrado la última dosis de natalizumab en pacientes que no tenían hallazgos sugestivos de LMP en el momento de la interrupción del tratamiento.

En todos los casos en los que esté indicado ampliar la investigación de los cambios del estado neurológico o cambios en la RM cerebral, se suspenderá la administración de natalizumab y no se reanuda hasta haber descartado con seguridad cualquier enfermedad distinta de la EM. Basándose en la farmacodinamia del medicamento, no es previsible que la suspensión del tratamiento durante un corto periodo de tiempo (unos días o semanas) afecte a la eficacia terapéutica del mismo (ver sección 2.5). La administración de natalizumab solo se reanuda tras haber descartado con seguridad el diagnóstico de LMP (si fuera necesario, tras repetir las pruebas clínicas de RM y de laboratorio, si permanece la sospecha de la enfermedad).

- La decisión de interrumpir el tratamiento con natalizumab puede basarse en la presentación clínica inicial, los hallazgos en la RM, la evolución de los síntomas y signos y/o la respuesta al tratamiento con corticoesteroides.
- **Se debe interrumpir permanentemente la administración de natalizumab si se confirma el diagnóstico de LMP.**

2.7.2.Evaluación clínica

Los síntomas neurológicos *de novo* o recidivantes deberían requerir una evaluación rápida y cuidadosa para determinar la enfermedad subyacente a los mismos. En pacientes cuya actividad de la EM se ha mantenido estable con natalizumab, tales cambios justifican la sospecha clínica de LMP u otra infección oportunista. Es importante tener en cuenta que no es necesario presentar síntomas neurológicos nuevos para diagnosticar LMP (en presencia de otras evidencias confirmatorias) y se han notificado casos de LMP asintomática. En los pacientes asintomáticos tanto de alto como de bajo riesgo, se debe evaluar detenidamente cualquier lesión nueva sospechosa detectada en una RM, especialmente cuando se ha seguido un protocolo abreviado (ver sección 2.7.3). En la Tabla 2 se destacan las características clínicas

que pueden ayudar a diferenciar las lesiones de la EM de la LMP. Hay que tener en cuenta que los datos de la tabla no son exclusivos y los síntomas de ambas enfermedades se superponen. **Los médicos responsables han de tener en cuenta que las características clínicas de la LMP o de otras infecciones oportunistas pueden ser difíciles de distinguir de la EM, sobre todo al principio de la LMP.** Es importante anotar la historia y el patrón de los síntomas y signos previos y actuales, ya que facilitarán el tratamiento de los pacientes.

Es importante que los médicos tengan en cuenta que la LMP puede presentarse con otras manifestaciones clínicas no especificadas en la Tabla 2. La LMP puede detectarse mediante RM antes de la presentación de las manifestaciones clínicas [Kappos 2011].

Tabla 2: Características clínicas de la EM y de la LMP

	Síntomas	
	EM	LMP
Inicio	Aguda	Subaguda
Evolución	<ul style="list-style-type: none"> - En horas o días - Normalmente se estabiliza - Se resuelve espontáneamente, incluso sin tratamiento 	<ul style="list-style-type: none"> - En semanas - Progresiva
Presentación clínica	<ul style="list-style-type: none"> - Diplopía - Parestesia - Paraparesia - Neuritis óptica - Mielopatía 	<ul style="list-style-type: none"> - Afasia - Alteraciones conductuales o cognitivas y neuropsicológicas - Defectos visuales retroquiasmáticos - Debilidad acusada - Hemiparesia - Déficits sensoriales - Vértigo - Convulsiones - Ataxia (para GCN)

GCN (*granule cell neuropathy*) = neuropatía de células granulares

Puede producirse cierto solapamiento de las características clínicas de EM y LMP.

Si la LMP se considera en un diagnóstico diferencial, se llevarán a cabo lo antes posible nuevas pruebas que incluyan la realización de una RM (Tabla 3) y punción lumbar para análisis del LCR. La administración de natalizumab debe suspenderse hasta que pueda descartarse de manera completa la LMP (u otra infección oportunista).

Los síntomas de la JCV GCN son similares a los síntomas de la LMP (por ejemplo, síndrome cerebeloso). En la JCV GCN, la RM en serie del cerebro muestra atrofia cerebelosa progresiva grave a lo largo de varios meses y se detecta ADN de VJC en el LCR [Aginthoni et al. 2014]. Si se sospecha de JCV GCN, el tratamiento con natalizumab deberá interrumpirse. Si se termina confirmando el diagnóstico de JCV GCN y/o LMP, este tratamiento deberá suspenderse definitivamente.

2.7.3. Diferenciación por RM entre LMP y brote de EM

Se recomienda un protocolo de RM completo (Tabla 1) para llevar a cabo el seguimiento de los pacientes en tratamiento con natalizumab, con el fin de obtener las mejores imágenes posibles que faciliten la toma de decisiones clínicas [Wattjes 2021].

No se recomienda el uso de gadolinio como método de screening de LMP. Se recomienda el uso de gadolinio para evaluar más detalladamente las lesiones de las cuales se sospecha que pueden corresponder a LMP mediante los controles habituales o la exploración por resonancia magnética, para la monitorización de la LMP y para la detección y monitorización del síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria [Wattjes 2021].

La recuperación de la inversión atenuada de fluido (FLAIR) es la secuencia más sensible para la detección de LMP [Wattjes 2015]. Las secuencias de imágenes ponderadas en difusión también pueden ser útiles para distinguir entre lesiones nuevas y placas de EM crónicas y los cambios de RM comparados con una RM anterior [Wattjes 2015]. Se deben seleccionar los parámetros de RM para cada aparato para conseguir una representación satisfactoria de la anatomía del SNC y visualizar las lesiones de EM. El uso uniforme del protocolo estándar de RM ayudará a identificar las alteraciones prematuras en la RM (Tabla 3).

Tabla 3. Características a tener en cuenta en la RM

En la tabla se muestran las características a tener en cuenta para la hora de realizar el diagnóstico diferencial entre EM y LMP

Característica	EM	LMP
Ubicación de las lesiones	Focales, periventriculares o sustancia blanca profunda. Las lesiones se producen en todas las regiones del cerebro, los nervios ópticos y la médula espinal.	Asimétricas, focales o multifocales. Subcorticales o sustancia blanca difusa, sustancia gris cortical y sustancia gris profunda, tronco encefálico, pedúnculos cerebelosos medios. La LMP no se observa en la médula espinal o en los nervios ópticos.
Forma de las lesiones y bordes de las lesiones	Forma ovoide o de llama; bordes bien definidos, a menudo con edema perilesional.	Forma irregular, con proyecciones tipo dedos hacia la corteza. Borde mal definido hacia la sustancia blanca, borde definido hacia la sustancia gris.
Modo de extensión	Agrandamiento inicial durante días o semanas y disminución de tamaño en meses.	Aumento progresivo del tamaño.
Efecto de masa	Las lesiones agudas grandes pueden tener efecto de masa.	No hay efecto de masa.

Imágenes ponderadas en T2	Hiperintensidad homogénea con edema circundante.	Hiperintensidad difusa a menudo con inclusiones microquísticas puntuadas. Nódulos perilesionales cerca de la lesión primaria.
Imágenes ponderadas en T1	Lesiones agudas: hipointensas o isointensas. Aumento de la intensidad de la señal en el tiempo.	De isointensa a hipointensa al comienzo, con disminución de la intensidad de la señal a lo largo del tiempo.
Imágenes FLAIR	Hiperintensa, claramente delimitada.	Hiperintensa. Es la secuencia más sensible para la detección de la LMP.
Realce de contraste en las lesiones agudas	Realce nodular homogéneo en anillo, o en anillo abierto que se ajusta a la forma y al tamaño de la lesión. Resolución en 1-2 meses.	El 43 % de las lesiones presentan realce de contraste en el momento de presentación con aspecto irregular o nodular. El realce no se ajusta a la forma y al tamaño de la lesión. Aumento del realce con SIRI.
Imágenes ponderadas en difusión	Lesiones agudas hiperintensas. Lesiones crónicas isointensas.	Lesiones agudas hiperintensas. Se distinguen nuevas lesiones de LMP en las áreas de enfermedad crónica de la sustancia blanca. No restricciones en ADC.
Atrofia	Atrofia difusa con EM progresiva.	Tras LMP-SIRI, encefalomalacia y atrofia cerebral difusa en las áreas afectadas.

ADC = coeficiente de difusión aparente; IPD = imágenes ponderadas por difusión; FLAIR (*fluid-attenuated inversion recovery*) = recuperación de la inversión atenuada de fluido; SIRI = síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria;

Referencias: [Vermersch et al. 2011; Kappos 2011; Wattjes y Barkhof 2014; Wattjes et al. 2021; Yousry 2012]

2.7.4. Pruebas analíticas

La detección de ADN del VJC por PCR en el LCR confirma el diagnóstico de LMP en pacientes con los hallazgos correspondientes en la RM. Sin embargo, un resultado negativo de LMP del VJC no excluye el diagnóstico, ya que las lesiones de volumen pequeño se asocian con números de copias víricas inferiores [Wijburg 2018].

Si no se detecta ADN del VJC en el LCR y la clínica o la sospecha basada en RM de LMP sigue existiendo, a pesar del resultado negativo mediante PCR del ADN del VJC (es decir, que no se detecta) en laboratorio local o de referencia, se recomienda repetir la punción lumbar. Habrá que considerar la biopsia cerebral para detectar el VJC, si el ADN del VJC no se detecta en el LCR en las pruebas repetidas, especialmente si el resultado se basa en un ensayo con un Límite de Detección (LoD) mayor de 11 copias/ml.

Las muestras deberán analizarse basándose en la PCR cuantitativa normalizada, para que la sensibilidad y especificidad de la detección sean máximas. Se recomienda usar un ensayo con un LoD de al menos 11 copias/ml. Este nivel de detección es relevante para el diagnóstico ya que la LMP se ha confirmado en pacientes con bajo número de copias en el LCR.

Para facilitar el diagnóstico de LMP, las muestras de LCR deberán analizarse tan pronto como sea posible.

Las muestras para análisis deben ser enviadas a un centro para diagnóstico de esta enfermedad. En España, se considera centro de referencia nacional el Centro Nacional de Microbiología de Majadahonda en Madrid (Instituto de Salud Carlos III), Campus de Majadahonda, Carretera de Majadahonda / Pozuelo, Km. 2.5. 28220 – Majadahonda, Madrid.

Podrá consultar con el Departamento Médico de las compañías titulares del medicamento los detalles del procedimiento a seguir para recoger, manipular y transportar las muestras al laboratorio.

2.8. Tratamiento de la LMP

Reconstitución inmunitaria

Los datos disponibles señalan que la identificación precoz de LMP es importante para lograr un óptimo resultado clínico [Clifford 2015; Kappos 2019].

La PLEX y/o inmunoadsorción (IA) se ha notificado para eliminar rápidamente natalizumab del organismo con la intención de reconstituir la función inmunitaria del SNC de forma acelerada. No obstante, en base a un análisis retrospectivo de pacientes tratados con natalizumab, no se observó diferencia en la supervivencia a 2 años después del diagnóstico de LMP entre los pacientes que recibieron PLEX y los que no [Kappos 2019]. Los médicos deben usar su criterio médico al considerar el uso de PLEX para tratar la LMP. Además, en caso de utilizarse la PLEX, se debe realizar un seguimiento riguroso del paciente para vigilar la aparición del SIRI (ver sección 2.8.1). El SIRI se produce en casi todos los pacientes tratados con PLEX y parece producirse más rápidamente que en los pacientes que no reciben PLEX [Carruthers y Berger 2014; Clifford 2010].

Antivirales y antipalúdicos

Hasta la fecha, ningún ensayo clínico ha mostrado un efecto beneficioso del uso de antivirales en el tratamiento de la LMP. Los informes sobre los resultados de LMP en la práctica clínica asociados con el uso de antivirales, incluyendo mefloquina, mirtazapina y otros tratamientos como factor humano estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF) (ej. filgrastim) o inhibidores de la PD-1 (ej. pembrolizumab), son variados y no son adecuados para recomendar ningún abordaje del tratamiento [Kappos 2019; Williamson and Berger 2017; Cortese et al. 2019].

2.8.1. Síndrome inflamatorio por respuesta inmune (SIRI)

El SIRI, es una reacción inflamatoria intracerebral inmune, que se produce en prácticamente todos los pacientes con LMP asociada a natalizumab tras la retirada del medicamento [Berger 2011]. Se considera que se produce por la restauración de la función inmune en pacientes con LMP, lo que puede ocasionar complicaciones neurológicas graves que pueden llegar a ser mortales. Debe realizarse un control del desarrollo del SIRI y del tratamiento adecuado para la inflamación asociada durante la recuperación de la LMP.

Generalmente se sospecha de la existencia de un SIRI cuando un paciente con LMP presenta un deterioro cognitivo con signos de empeoramiento clínico, acompañado normalmente, aunque no siempre, por la potenciación con gadolinio de las lesiones de LMP, con o sin el efecto de masa en la RM cerebral. El empeoramiento clínico es el resultado de la reacción inflamatoria local, incluido el edema, y se manifiesta como un empeoramiento de los síntomas neurológicos incluida la hemiparesia, ataxia, alteraciones del habla, visuales, cognitivas/de conducta y convulsiones (dependiendo del sitio del SIRI). Pueden darse secuelas graves como el coma y la muerte. Aunque es esperable que, al aparecer, el SIRI disminuya la carga viral del VJC en el LCR también entra dentro de lo posible que debido a la rotura de la barrera hematoencefálica y a la liberación del VJC por parte de las células lisadas durante el SIRI, dicha carga aumente.

Por lo tanto, tras la interrupción del tratamiento con natalizumab (independientemente de que se haya sometido a una PLEX o IA), se deberá hacer un seguimiento clínico periódico de los pacientes, incluyendo el control mediante RM, para la detección temprana del SIRI. Aunque la reacción inflamatoria posterior a la respuesta inmunitaria puede ser un paso necesario para eliminar las células infectadas con VJC, puede resultar necesario tratar la reacción inmune activa para evitar el posible daño causado por el SIRI [Elston y Thacker 2009], que puede ser potencialmente mortal o requerir tratamiento en una unidad de cuidados intensivos.

OPCIONES DE TRATAMIENTO

No existe un consenso para un tratamiento único, pero existen diversas opciones, a valorar por los médicos especialistas a cargo del tratamiento de estos pacientes.

Los corticoides se han usado ampliamente para tratar pacientes con SIRI asociado a natalizumab y pueden ser beneficiosos, en especial, una vez que el SIRI se haya establecido por completo [Calabrese 2011; Clifford 2015; Scarpazza 2017a; Tan 2011]. Se han notificado distintas pautas de administración de corticoesteroides, pero habitualmente el tratamiento suele ser [Gheuens 2012; Hodecker 2017; Mitsikostas 2014; Purohit 2016]:

- Metilprednisolona intravenosa, 1 g al día durante 3 o 5 días con disminución progresiva de esteroide oral [Williamson and Berger 2017].

Podría ser necesario administrar otro ciclo de esteroides a dosis más elevadas, en el caso de que se produjera un mayor deterioro durante la disminución progresiva del esteroide y se determinase que es debido a reacciones inflamatorias continuadas o nuevas.

Actualmente el tratamiento profiláctico con esteroides no está recomendado [Antoniol 2012; Scarpazza 2017a].

2.9. Pronóstico de la LMP

El aumento en la tasa de supervivencia en los casos de LMP tras el tratamiento con natalizumab se ha asociado a una menor discapacidad funcional antes del diagnóstico de LMP junto con una menor edad del paciente, una menor carga de VJC y a una afectación cerebral más localizada en la RM en el momento del diagnóstico [Dong-Si 2015].

Además, se ha informado de que los pacientes asintomáticos en el momento del diagnóstico de LMP tienen una mejor supervivencia y menor discapacidad funcional que los pacientes sintomáticos en el momento del diagnóstico de LMP [Dong-Si 2014; Prosperini 2016]. Para obtener información sobre los resultados relacionados con la PLEX, ver sección 2.8.

LMP asintomática (comparación con LMP sintomática)

De acuerdo con las guías publicadas, se requieren 3 factores para confirmar la LMP: los síntomas clínicos, imagen de RM sugestiva de LMP y presencia de DNA de VJC determinada por PCR del líquido cefalorraquídeo (LCR) o muestras de tejido cerebral [Berger et al.2013]. Sin embargo, existen casos en los que el paciente no presenta características clínicas críticas. Se han notificado casos de LMP asintomática, en los que inicialmente la sospecha se basó en los hallazgos de la RM y posteriormente se confirmó con un resultado positivo de ADN del VJC en el LCR.

En los pacientes con LMP asintomáticos, transcurrió un periodo de tiempo más corto desde la sospecha de LMP hasta el diagnóstico de la enfermedad en comparación con los pacientes sintomáticos (mediana de 11 días frente a 30 días, respectivamente). Además, los pacientes de LMP asintomáticos tenían una LMP más localizada en la RM cerebral en el momento de la sospecha en comparación con los pacientes con LMP sintomática. A fecha de 7 de agosto de 2021, había una mayor proporción de pacientes con LMP asintomática que tenían lesiones de LMP unilobares en la RM en el momento del diagnóstico, en comparación con pacientes de LMP sintomáticos (el 54,2 % frente al 34,0 %, respectivamente). Por otra parte, el 22,9 % de los pacientes asintomáticos tenían LMP extendida en la RM en comparación con el 39,9 % de los pacientes sintomáticos.

A fecha de 7 de agosto de 2021, los pacientes con LMP asintomática también presentaron una tasa de supervivencia más alta en comparación con los pacientes sintomáticos (el 92,4% frente al 73,2%, respectivamente). Estos datos se basan en los datos de los pacientes tratados con natalizumab de referencia.

2.10. LMP diagnosticada después de discontinuar el tratamiento con natalizumab

Se han notificado casos de LMP tras interrumpir el tratamiento con natalizumab [Gheuens et al. 2012, Wattjes et al. 2014]. Tanto los médicos como los propios pacientes deberán permanecer alerta ante la aparición de signos y/o síntomas nuevos que pudieran sugerir desarrollo de una LMP durante aproximadamente 6 meses tras interrumpir la administración de natalizumab, teniendo en cuenta cualquier cambio a otro tratamiento para la EM modificador de la enfermedad asociado a un riesgo de LMP.

A fecha de 7 de agosto de 2021, se notificaron un total de 112 casos confirmados de LMP en pacientes en los que el inicio de la LMP (es decir, la fecha de los primeros síntomas clínicos o radiológicos de LMP) se produjo más de 4 semanas (30 días) después de la última perfusión de natalizumab de referencia. De los 112 casos en los que se conoce el tiempo desde la última perfusión hasta el inicio de LMP, en la mayoría de los casos (91/112; 81 %) el inicio de la LPM ocurrió en los 3 meses (90 días) después de la última perfusión y en 20 pacientes (18 %) el inicio de la LMP ocurrió de 4 a 6 meses (91 a 180 días) después de la última perfusión. En un paciente el inicio de la LMP ocurrió aproximadamente 8 meses después de la última perfusión. En este caso, se interrumpió la administración de natalizumab de referencia debido a un índice de anticuerpos anti-JCV >1,5, el paciente había recibido tratamiento con natalizumab de referencia durante >2 años y se había cambiado a otro tratamiento modificador de la enfermedad de EM asociado con riesgo de LMP (aproximadamente 4 meses antes del inicio de la LMP).

3. Pautas informativas

Debido a que el riesgo de desarrollar LMP aumenta con la duración del tratamiento, el especialista y el paciente deben reconsiderar individualmente los beneficios y riesgos de la terapia con natalizumab. Se debe volver a informar al paciente sobre los riesgos de LMP con natalizumab al cabo de 24 meses de tratamiento y se le deben indicar los indicios y síntomas tempranos de la enfermedad, así como también a su pareja y personas que lo cuidan. Se debe informar también a los pacientes que discontinúan el tratamiento con natalizumab que se han producido casos de LMP en pacientes hasta 6 meses después de la última dosis del medicamento y se debe

continuar con el mismo protocolo de monitorización durante aproximadamente 6 meses tras discontinuar el tratamiento.

También debe informarse a los pacientes del mayor riesgo de infecciones oportunistas.

Los formularios de inicio, de continuación y de discontinuación del tratamiento se proporcionan junto a esta guía.

3.1. Cómo informar a los pacientes acerca de los beneficios y riesgos del tratamiento

En el prospecto, también adjunto en el envase de natalizumab, se explican tanto los beneficios como los riesgos en un lenguaje dirigido específicamente a los pacientes de forma que ellos puedan entenderlos (esto se ha confirmado en pruebas de legibilidad realizadas en pacientes con EM). El PP puede resultar de utilidad al propio médico a la hora de aconsejar a sus pacientes acerca del tratamiento con natalizumab. El prospecto puede ser descargado directamente de la página web de la AEMPS disponible en <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>

Los médicos deben aconsejar a los pacientes sobre la importancia de la administración del medicamento sin interrupciones, en particular, en los primeros meses de tratamiento.

El fármaco únicamente se debe utilizar durante el embarazo cuando sea claramente necesario. Si una mujer se queda embarazada mientras está en tratamiento con natalizumab, se debe considerar la interrupción del tratamiento con natalizumab. Los médicos deben aconsejar a las mujeres embarazadas sobre el uso de natalizumab durante el embarazo, teniendo en cuenta el estado clínico de la paciente. La discusión sobre el beneficio-riesgo de la administración de este fármaco, debería contemplar la posibilidad de que la paciente vuelva a experimentar síntomas de la enfermedad tras la discontinuación del tratamiento con natalizumab, y el seguimiento de los recién nacidos por posibles alteraciones hematológicas en los neonatos nacidos de madres que se hayan expuesto a natalizumab durante el embarazo.

Además, los tres formularios que se adjuntan (el de inicio del tratamiento, el de continuación a los 24 meses y el de discontinuación), describen específicamente el riesgo de desarrollar LMP con natalizumab y la importancia de vigilar su aparición. Se deben facilitar estos documentos a los pacientes, comentarlos con ellos y firmarlos, antes de iniciar el tratamiento, a los 24 meses y cuando se vaya a discontinuar el tratamiento, para asegurarse de que estén debidamente informados del riesgo de LMP. El médico debe conservar una copia de estos formularios y se debe entregar una copia al paciente.

3.2. Tarjeta de información para el paciente

La Tarjeta de información para el paciente debe entregarse a todos los pacientes que inicien el tratamiento, para que la completen y la lleven consigo.

Las parejas y cuidadores deberán también estar alerta de la información proporcionada en esta Tarjeta de información para el paciente. La Tarjeta de información para el paciente incluye, como recomendación, que los pacientes la guarden durante un periodo de 6 meses después de que haya sido administrada la última dosis de natalizumab, ya que los signos y síntomas indicativos de infecciones oportunistas, incluida la LMP (por ejemplo, cambios de humor o comportamiento, pérdidas de memoria, debilidad motora, dificultades del habla o de la comunicación) pueden producirse hasta 6 meses después de interrumpir el tratamiento. Los pacientes, sus parejas y los cuidadores deben notificar cualquier cambio sospechoso en el estado neurológico del paciente durante este periodo de tiempo.

La tarjeta contiene un espacio en blanco para anotar la información de contacto para que puedan comunicar estos problemas. El médico deberá rellenar esta sección antes de entregar la tarjeta al paciente.

La Tarjeta de información para el paciente es una parte de la documentación para el médico. Pueden solicitarse copias impresas (formato papel) en las siguientes direcciones de las compañías titulares de los medicamentos:

Biogen Spain S.L.
Correo electrónico: safety.spain@biogen.com
Teléfono: 91 310 71 10

Sandoz Te Cuida
Correo electrónico: sandoz.tecuida@sandoz.com
Teléfono gratuito: 900 101 150

3.3 Formularios de tratamiento

Los formularios de tratamiento forman parte de la documentación para el médico.

Pueden solicitarse copias impresas de estos (formato papel) en las siguientes direcciones de las compañías titulares de los medicamentos:

Biogen Spain S.L.
Correo electrónico: safety.spain@biogen.com
Teléfono: 91 310 71 10

Sandoz Farmacéutica S.A.
Correo electrónico: sandoz.tecuida@sandoz.com
Teléfono gratuito: 900 101 150

3.4 Lista de verificación previa a la administración de natalizumab por vía subcutánea (SC) fuera del ámbito hospitalario

Se incluye una Lista de verificación previa a la administración fuera del ámbito hospitalario para uso de los profesionales sanitarios que administren natalizumab por vía SC fuera del ámbito hospitalario (p. ej., en casa) y para los pacientes que se autoadministran o los cuidadores que administran por vía SC.

Los facultativos que vayan a iniciar y supervisar el tratamiento con natalizumab por vía SC deben entregarla al paciente en caso de autoadministración o administración por un cuidador o a los profesionales sanitarios implicados en la administración de natalizumab sc.

Esta herramienta informativa **debe ser revisada antes de cada administración**. Tiene como objetivo ayudar a los profesionales sanitarios, pacientes y cuidadores en la identificación de los síntomas de LMP, y alertar de la necesidad de contactar con el médico especialista inmediatamente en los casos indicados.

La administración de natalizumab por vía SC fuera del ámbito hospitalario no sustituye la necesidad de contacto periódico y seguimiento clínico por parte del médico especialista del paciente. Es responsabilidad del médico especialista a cargo del tratamiento determinar la idoneidad del paciente para la administración de natalizumab por vía SC fuera del ámbito hospitalario en intervalos periódicos y asegurar que se sigan realizando los controles adecuados de la LMP (lo cual incluye factores de riesgo y exploraciones por resonancia magnética [RM]) fuera del ámbito hospitalario, al igual que dentro del ámbito hospitalario, de conformidad con las recomendaciones mencionadas en la ficha técnica de natalizumab por vía SC.

La Lista de verificación previa a la administración es una parte de la documentación para el médico.

Pueden solicitarse copias impresas (formato papel) en la siguiente dirección de la compañía titular del medicamento por vía SC:

Biogen Spain S.L.
Correo electrónico: safety.spain@biogen.com
Teléfono: 91 310 71 10

Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente o del formulario electrónico disponible en <https://www.notificaRAM.es>

4 Bibliografía

Agnihotri SP, Dang X, Carter JL, et al. JCV GCN in a natalizumab-treated MS patient is associated with mutations of the VP1 capsid gene. *Neurology*. 2014;83(8):727-32.

Antoniol C, Jilek S, Schlupe M, et al. Impairment of JCV-specific T-cell response by corticotherapy: effect on PML-IRIS management? *Neurology*. 2012;79(23):2258-64. Epub 2012/11/21.

Berger JR, Aksamit AJ, Clifford DB, et al. PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. *Neurology*. 2013;80(15):1430-8.

Bozic C, Subramanyam M, Richman S, et al. Anti-JC virus (JCV) antibody prevalence in the JCV Epidemiology in MS (JEMS) trial. *Eur J Neurol*. 2014;21(2):299-304. Epub 2013/11/30.

Calabrese L. A rational approach to PML for the clinician. *Cleve Clin J Med*. 2011;78 Suppl 2:S38-41.

Carruthers RL, Berger J. Progressive multifocal leukoencephalopathy and JC Virus-related disease in modern neurology practice. *Mult Scler Relat Disord*. 2014;3(4):419-30. Epub 2014/02/08.

Chalkias S, Dang X, Bord E, et al. JC virus reactivation during prolonged natalizumab monotherapy for multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2014;75:925–34.

Clifford DB. Progressive multifocal leukoencephalopathy therapy. *J Neurovirol*. 2015;21(6):632-6. Epub 2014/09/17.

Clifford DB, DeLuca A, Simpson DM, et al. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol*. 2010;9(4):438-446.

Correia I, Jesus-Ribeiro J, Batista S, Martins AI, Nunes C, Macário MC, Cunha L, Sousa L. Anti-JCV antibody serostatus and longitudinal evaluation in a Portuguese Multiple Sclerosis population. *J Clin Neurosci*. 2017 Nov;45:257-260.

Cortese I, Muranski P, Enose-Akahata Y, Ha SK, Smith B, Monaco M, Ryschkewitsch C, Major EO, Ohayon J, Schindler MK, Beck E, Reoma LB, Jacobson S, Reich DS, Nath A. Pembrolizumab Treatment for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 2019 Apr 25;380(17):1597-1605

Dong-Si T, Gheuens S, Gangadharan A, et al. Predictors of survival and functional outcomes in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurovirol*. 2015;21(6):637-44. Epub 2015/03/14.

Dong-Si T, Gheuens S, Gangadharan A, et al. Predictors of survival and functional outcomes in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurovirol*. 2015;21(6):637-44. Epub 2015/03/14.

Dong-Si T, Richman S, Wattjes MP, et al. Outcome and survival of asymptomatic PML in natalizumab-treated MS patients. *Ann Clin Transl Neurol.* 2014;1(10):755-64. Epub 2014/10/09.

Elston JW, Thaker H. Immune reconstitution inflammatory syndrome. *Int J STD AIDS.* 2009;20(4):221-4.

Foley JF, Defer G, Ryerson LZ, et al. Comparison of switching to 6-week dosing of natalizumab versus continuing with 4-week dosing in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (NOVA): a randomised, controlled, open-label, phase 3b trial. *Lancet Neurol.* 2022;21(7):608-619.

Frohman EM, Monaco MC, Remington G, et al. JC virus in CD34+ and CD19+ cells in patients with multiple sclerosis treated with natalizumab. *JAMA Neurol.* 2014;71(5):596–602.

Gheuens S, Smith DR, Wang X, Alsop DC, Lenkinski RE, Koralnik IJ. Simultaneous PML-IRIS after discontinuation of natalizumab in a patient with MS. *Neurology.* 2012 May 1;78(18):1390-3. doi: 10.1212/WNL.0b013e318253d61e. Epub 2012 Apr 18. PMID: 22517104; PMCID: PMC334578

Ho PR, Koendgen H, Campbell N, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *Lancet Neurol.* 2017 Epub 2017/09/29.

Hodecker SC, Stürner KH, Becker V, et al. Maraviroc as possible treatment for PML-IRIS in natalizumab-treated patients with MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2017;4(2):e325. Epub 2017/02/08

Kappos L, Bates D, Edan G, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol.* 2011;10(8):745-58.

Kappos L, McGuigan C, Derguss T, et al. Determinants of Clinical Outcomes for Patients with Natalizumab-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. Presented at the ECTRIMS 2019; Stockholm, Sweden.

Lee P, Plavina T, Castro A, et al. A second-generation ELISA (STRATIFY JCV™ DxSelect™) for detection of JC virus antibodies in human serum and plasma to support progressive multifocal leukoencephalopathy risk stratification. *J Clin Virol.* 2013;57(2):141-6.

Mitsikostas DD, Mastorodemos V, Tsagournizakis M, et al. Natalizumab-related progressive multifocal leukoencephalopathy in Greece. *Mult Scler Relat Disord.* 2014;3(2):203-10. Epub 2013/09/24.

Monaco MC, Atwood WJ, Gravell M, et al. JC virus infection of hematopoietic progenitor cells, primary B lymphocytes, and tonsillar stromal cells: Implications for viral latency. *J Virol.* 1996;70(10):7004–12.

Paz SPC, Branco L, Pereira MAC, Spessotto C, Fragoso YD. Systematic review of the published data on the worldwide prevalence of John Cunningham virus in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Epidemiol Health*. 2018 Jan 5;40:e2018001. doi: 10.4178/epih.e2018001.

Prosperini L, de Rossi N, Scarpazza C, et al. Natalizumab-Related Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Multiple Sclerosis: Findings from an Italian Independent Registry. *PLoS One*. 2016;11(12):e0168376. Epub 2016/12/20.

Purohit B, Ganewatte E, Kollias SS. Natalizumab-Related Progressive Multifocal Leukoencephalopathy-Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome: A Case Report Highlighting Clinical and MRI Features. *Malays J Med Sci*. 2016;23(5):91-95. Epub 2016/10/05.

Ryerson LZ, Foley J, Chang I, et al. Reduced Risk of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) Associated with Natalizumab Extended Interval Dosing (EID): Updated Analysis of the TOUCH® Prescribing Program Database. Presented at the American Academy of Neurology 71st Annual Meeting; 4-10 May 2019; Philadelphia, PA.

Scarpazza C, Prosperini L, De Rossi N, et al. To do or not to do? plasma exchange and timing of steroid administration in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol*. 2017a;82(5):697-705. Epub 2017/10/31.

Scarpazza C, Signori A, Cosottini M, et al. Should frequent MRI monitoring be performed in natalizumab-treated MS patients? A contribution to a recent debate. *Mult Scler*. 2019:1352458519854162. Epub 2019/05/30.

Schippling S, Kempf C, Büchele F, et al. JC virus granule cell neuronopathy and GCN-IRIS under natalizumab treatment. *Ann Neurol*. 2013;74(4):622-6. Epub 2013/09/16.

Tan CS, Koralnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurol*. 2010 Apr;9(4):425-37.

Vermersch P, Kappos L, Gold R, Foley JF, Olsson T, Cadavid D, Bozic C, Richman S. Clinical outcomes of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology*. 2011 May 17;76(20):1697-704.

Warnke C, Smolianov V, Dehmel T, et al. CD34+ progenitor cells mobilized by natalizumab are not a relevant reservoir for JC virus. *Mult Scler*. 2011;17(2):151-6.

Wattjes MP, Barkhof F. Diagnosis of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy using MRI. *Curr Opin Neurol*. 2014;27(3):260-70.

Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, et al. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2021;20(8):653-670

Wattjes MP, Rovira À, Miller D, et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis--establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(10):597-606. Epub 2015/09/15.

Wijburg MT, Kleerekooper I, Lissenberg-Witte BI, et al. Association of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Lesion Volume With JC Virus Polymerase Chain Reaction Results in Cerebrospinal Fluid of Natalizumab-Treated Patients With Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2018;75(7):827-833.

Williamson EML, Berger JR. Diagnosis and Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Associated with Multiple Sclerosis Therapies. *Neurotherapeutics*. 2017;14(4):961-973.

Wollebo HS, White MK, Gordon J, et al. Persistence and pathogenesis of the neurotropic polyomavirus JC. *Ann Neurol*. 2015;77(4):560-70. Epub 2015/03/06.

Yousry TA, Major EO, Ryschkewitsch C, et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 2006;354(9):924-33.

Yousry TA, Pelletier D, Cadavid D, et al. Magnetic resonance imaging pattern in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol*. 2012;72(5):779-87.