

# Dokumentation

zum Artikel „PML unter Dimethylfumarat (TECFIDERA) – Behörden mauern“ aus a-t 2016; 47: 39-40

## Teil 1: Korrespondenz des **arznei-telegramm**<sup>®</sup> mit dem BfArM zu **TECFIDERA**

Von: [redaktion@arznei-telegramm.de](mailto:redaktion@arznei-telegramm.de) [mailto:redaktion@arznei-telegramm.de]

Gesendet: Donnerstag, 28. Januar 2016 18:26

An: 'presse@bfarm.de'

Betreff: PML unter Dimethylfumarat (TECFIDERA)

### EILIGE REDAKTIONELLE ANFRAGE

Sehr geehrte Damen und Herren,

das Kompetenznetz Multiple Sklerose berichtet über eine weitere PML-Erkrankung unter dem Multiple-Sklerose-Präparat Dimethylfumarat (TECFIDERA), die im November 2015 bekannt geworden sein soll (1). Laut Medscape vom 17. Dezember 2015 soll Biogen diese Erkrankung sogar bereits im Oktober 2015 – also deutlich vor Versendung des Rote-Hand-Briefs zum PML-Risiko unter TECFIDERA – an die Behörden berichtet haben (siehe Anlage). Zudem hatte die Patientin offenbar nur eine Grad-2-Lymphopenie mit Lymphozytenzahlen um 600/µl (siehe Anlage) (2).

Bitte überlassen Sie uns möglichst umgehend nähere Details zu der jetzt bekannt gewordenen PML-Erkrankung. Wie werden Sie sicherstellen, dass die behandelnden Ärzte möglichst rasch darüber informiert werden, dass nun auch unter Dimethylfumarat bei MS eine PML-Erkrankung bei Lymphozytenzahlen oberhalb von 500/µl aufgetreten ist? Ist dafür wieder erst ein Risikobewertungsverfahren der EMA erforderlich oder wird die Information etwas rascher erfolgen? Welches Vorgehen empfehlen Sie, wenn Patienten unter TECFIDERA Lymphozytenzahlen zwischen 500 und 800/µl, entsprechend einer mäßigen Lymphopenie (Grad 2), entwickeln?

Für eine möglichst rasche Stellungnahme bin ich dankbar.

Mit freundlichen Grüßen

  
Redaktion **arznei-telegramm**

### Anlage

HUGHES, S.: Medscape vom 17. Dez. 2015

### Literaturnachweis

1 Kompetenznetz Multiple Sklerose: Stellungnahme vom 14. Dezember 2015; [http://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/images/stories/PDF\\_Dateien/Presse/kknms-dmsg\\_ptx\\_stellungnahme%20dmfpml\\_20151214\\_frei.pdf](http://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/images/stories/PDF_Dateien/Presse/kknms-dmsg_ptx_stellungnahme%20dmfpml_20151214_frei.pdf)

2 FIORE, K.: Medpage today vom 13. Nov. 2015;

<http://www.medpagetoday.com/Neurology/MultipleSclerosis/54704>

A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH

Bergstr. 38A, Wasserturm, D-12169 Berlin

Fax: (0 30) 79 49 02 20

E-Mail: [redaktion@arznei-telegramm.de](mailto:redaktion@arznei-telegramm.de)

Internet: <http://www.arznei-telegramm.de>

Handelsregister: HRB 24207B Amtsgericht Berlin-Charlottenburg

Geschäftsführer: Wolfgang BECKER-BRUESER

Von: Presse [Presse@bfarm.de]  
Gesendet: Dienstag, 2. Februar 2016 13:28  
An: 'redaktion@arznei-telegramm.de'  
Betreff: AW: PML unter Dimethylfumarat (TECFIDERA)

Sehr geehrt [REDACTED],

data lock point des Rote-Hand-Briefes war der 30.10.2015, d.h. es wurden Fälle berücksichtigt, die bis zu diesem Zeitpunkt eingegangen waren. Der von Ihnen angesprochene Fall ist uns erst im November 2015 aus den USA gemeldet worden. D.h., er ist zwar vor dem 30.10.2015 aufgetreten, aber nicht vorher gemeldet worden. Nach eingehender Diskussion dieses Falles auf europäischer Ebene wurde im November 2015 mangels weiterer Evidenz entschieden, den bereits geplanten Veröffentlichungszeitpunkt des RHB mit dem Ziel einer frühestmöglichen Risikoinformation nicht zu verzögern.

Die Zusammenfassung der zu überwachenden Parameter bei Patienten unter Tecfidera im RHB vom 23.11.2015 haben volle Gültigkeit. Bei Einhaltung der Empfehlungen wäre der 4. Fall als solcher sicherlich auch frühzeitiger zu erkennen gewesen. In den USA sind Laborkontrollen jedoch lediglich alle 6 Monate vorgesehen, im Gegensatz zur EU mit großem Blutbild alle 3 Monate und ggf. häufiger.

Die von Ihnen zitierte Literaturstelle spiegelt unsere Einschätzung in den Assessment Reports und die breite Diskussion auf EU-Ebene zu dem Risiko PML und Therapie mit Tecfidera wider.

Sollten aus den derzeit laufenden klinischen Studien bzw. aus der beauftragten mechanistischen Studie weitere Daten zu Lymphozyten-Grenzwerten bzw. zu Lymphozytensubtypen (z.B. CD4+/DC8+ Ratio) bzw. andere eine PML begünstigende Faktoren evident werden, ist selbstverständlich eine weitere Anpassung an den wissenschaftlichen Stand vorgesehen.

Mit freundlichen Grüßen

i.A.

[REDACTED]  
Pressesprecher  
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
53175 Bonn  
Telefon: +49 (0)228 99 307-3261  
Fax: +49 (0)228 99 307-3195

[REDACTED]  
www.bfarm.de

Von: redaktion@arznei-telegramm.de [mailto:redaktion@arznei-telegramm.de]  
Gesendet: Montag, 8. Februar 2016 13:15  
An: 'Presse'  
Betreff: AW: PML unter Dimethylfumarat (TECFIDERA)

## EILIGE REDAKTIONELLE ANFRAGE

Sehr geehrt [REDACTED],

vielen Dank für die rasche Auskunft. Ich hatte allerdings auch um nähere Details zu der jetzt bekannt gewordenen PML-Erkrankung gebeten. Dieser Bitte sind Sie bislang leider nicht nachgekommen. Daher bitte ich nochmals um weitergehende Informationen. Oder unterliegt dieser Fall einer Art „Geheimhaltung“?

Zudem bitte ich um Erläuterung folgender Sätze Ihrer E-Mail vom 2. Februar 2016: „Bei Einhaltung der Empfehlungen wäre der 4. Fall als solcher sicherlich auch frühzeitiger zu erkennen gewesen. In den USA sind Laborkontrollen jedoch lediglich alle 6 Monate vorgesehen, ...“

Wie kommen Sie zu der Einschätzung, dass die vierte Erkrankung durch häufigere Blutbildkontrollen frühzeitiger zu erkennen gewesen wäre – zumal die betroffene Patientin eine Grad-2-Lymphopenie gehabt haben soll, für die derzeit keine zusätzlichen Risikomaßnahmen vorgesehen sind?

Interpretiere ich Ihr Schreiben korrekt, dass derzeit weder eine Information der behandelnden Ärzte darüber vorgesehen ist, dass nun auch unter Dimethylfumarat bei MS eine PML-Erkrankung bei Lymphozytenzahlen oberhalb von 500/ $\mu$ l aufgetreten ist, noch Empfehlungen vorbereitet werden zum Vorgehen, wenn Patienten unter TECFIDERA Lymphozytenzahlen zwischen 500/ $\mu$ l und 800/ $\mu$ l entwickeln?

Da unser Redaktionsschluss bevorsteht, bitte ich um eine Stellungnahme möglichst bis **Donnerstag, den 11. Februar 2016.**

Mit freundlichen Grüßen

[REDACTED]  
Redaktion **arznei-telegramm**

A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH  
Bergstr. 38A, Wasserturm, D-12169 Berlin  
Fax: (0 30) 79 49 02 20  
E-Mail: redaktion@arznei-telegramm.de  
Internet: <http://www.arznei-telegramm.de>  
Handelsregister: HRB 24207B Amtsgericht Berlin-Charlottenburg  
Geschäftsführer: Wolfgang BECKER-BRUESER

**Von:** redaktion@arznei-telegramm.de  
**Gesendet:** Freitag, 12. Februar 2016 15:05  
**An:** 'Presse@bfarm.de'  
**Betreff:** WG: PML unter Dimethylfumarat (TECFIDERA)

## **E I L I G E   R E D A K T I O N E L L E   A N F R A G E**

Sehr geehrt [REDACTED],

wir erinnern an unsere Anfrage vom 8. Februar 2016 (siehe Anlage) und bitten wegen unseres bevorstehenden Redaktionsschlusses um dringende Stellungnahme bis spätestens Montag, den 15. Februar 2016, 15.00 Uhr.

Mit Dank im Voraus und freundlichen Grüßen

[REDACTED]  
Redaktion **arznei-telegramm®**

### **Anlage**

Unsere E-Mail vom 8. Februar 2016

A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH Bergstr. 38A, Wasserturm, D-12169 Berlin  
Fax: (0 30) 79 49 02 20  
E-Mail: redaktion@arznei-telegramm.de  
Internet: <http://www.arznei-telegramm.de>  
Handelsregister: HRB 24207B Amtsgericht Berlin-Charlottenburg  
Geschäftsführer: Wolfgang BECKER-BRUESER

**Von:** redaktion@arznei-telegramm.de  
**Gesendet:** Mittwoch, 2. März 2016 12:56  
**An:** 'presse@bfarm.de'  
**Betreff:** Ausstehende Anfragen - was tun?

Sehr geehrt [REDACTED],

mir ist bewusst, dass wir beim BfArM häufig anfragen und unsere Fragen nicht immer einfach zu beantworten sind. Und bisweilen oder vielleicht auch häufig betreffen unsere Fragen Themen, die möglicherweise beim BfArM im Lauf der Routine untergegangen sind. Schließlich haben wir einen anderen Blick auf die Dinge.

Darüber, dass wir – je nach Rest-Abstand zum Redaktionsschluss – eine Stellungnahme vom BfArM unterschiedlich rasch benötigen, haben wir bereits gesprochen. Dass ab und zu eine Antwort aufgrund der Abstimmungsstrukturen in der Behörde zu spät bei uns eingeht, scheint nicht zu verhindern zu sein (?). Für die Nachbearbeitung – sei es für einen Folgeartikel oder für die atd Arzneimitteldatenbank oder für die Korrespondenz mit anfragenden Kollegen u.a. – ist für uns grundsätzlich eine Stellungnahme des BfArM auch dann wichtig, wenn sie bedauerlicherweise nach dem von uns angegebenen Termin des Redaktionsschlusses eingeht.

Nicht akzeptabel finde ich jedoch, dass einige Anfragen bzw. Nachfragen trotz Erinnerung(en) überhaupt nicht beantwortet werden. Dies betrifft beispielsweise die beiden beigefügten Anfragen bzw. Nachfragen vom 8./12. Februar 2016 zu Dimethylfumarat und PML sowie zur Änderung der Fachinformation des Racecadotril-Präparates TIORFAN vom 8. Februar 2016. Nachfragen ergeben sich insbesondere dann, wenn eine Stellungnahme des BfArM unsere eigentliche(n) Frage(n) ganz oder in relevanten Teilen unberücksichtigt lässt. Es drängt sich das Gefühl auf, dass unsere Anfragen bisweilen ad acta gelegt werden. Uns wäre im Fall von nicht so rasch zu beantwortenden Fragen eine Zwischennachricht hilfreich, dass bzw. wann mit einer Stellungnahme zu rechnen ist. Auch eine Antwort in dem Sinne, dass das BfArM auf unsere konkreten Fragen keine Antwort hat, wäre zumindest eindeutig. Auf jeden Fall erwarten wir überhaupt eine Reaktion (und auch Stellungnahmen zu den beiden beigefügten Anfragen). Welche Vorschläge haben Sie?

Mit freundlichen Grüßen

[REDACTED]  
Redaktion **arznei-telegramm**®

### **Anlage**

Unsere Anfragen zu Dimethylfumarat und PML vom 8. Febr. 2016 und 12. Febr. 2016  
Unsere Anfrage zu Racedocatri (TIORFAN) vom 8. Febr. 2016

A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH  
Bergstr. 38A, Wasserturm, D-12169 Berlin  
Fax: (0 30) 79 49 02 20  
E-Mail: redaktion@arznei-telegramm.de  
Internet: <http://www.arznei-telegramm.de>  
Handelsregister: HRB 24207B Amtsgericht Berlin-Charlottenburg  
Geschäftsführer: Wolfgang BECKER-BRUESER

**Von:** Presse [mailto:Presse@bfarm.de]  
**Gesendet:** Mittwoch, 2. März 2016 14:30  
**An:** 'redaktion@arznei-telegramm.de'  
**Cc:** Presse  
**Betreff:** AW: Ausstehende Anfragen - was tun?

Sehr geehrt [REDACTED],

vielen Dank für die offenen Worte.

Wir hatten uns dazu ja in der Tat schon mehrfach ausgetauscht. Selbstverständlich können Sie davon ausgehen, dass uns die Beantwortung Ihrer Anfragen ein wichtiges Anliegen ist. Gleichwohl können wir Anfragen Ihrer Redaktion nicht grundsätzlich höher priorisieren als die Vielzahl der anderen hier eingehenden Presseanfragen. Oft gibt es ja auch einen direkten Zusammenhang, wenn etwa Redaktionen - wie heute zur Frage der OTC-Präparate - zunächst mit Ihnen und anschließend auf Basis der von Ihnen aufgeworfenen Überlegungen mit uns sprechen.

Unser Ziel ist es, alle eingehenden Anfragen im Rahmen der zur Verfügung stehenden Ressourcen zufriedenstellend zu beantworten.

Ich nehme Ihre E-Mail jedoch gern zum Anlass, dazu nochmals mit den Fachabteilungen ins Gespräch zu kommen.

Sollten sich dabei konkrete Optimierungsmöglichkeiten ergeben, die Ihren und unseren Aufgabenstellungen gleichermaßen entgegen kommen, melde ich mich gern nochmals bei Ihnen.

Mit freundlichen Grüßen

i.A.

[REDACTED]  
Pressesprecher  
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
53175 Bonn  
Telefon: +49 (0)228 99 307-3261  
Fax: +49 (0)228 99 307-3195

[REDACTED]  
[www.bfarm.de](http://www.bfarm.de)

**Von:** redaktion@arznei-telegramm.de  
**Gesendet:** Mittwoch, 2. März 2016 16:22  
**An:** 'Presse'  
**Betreff:** AW: Ausstehende Anfragen - was tun?

Sehr geehrt [REDACTED],

danke für Ihre rasche Stellungnahme. Es bleibt jedoch die Frage, wie verhindert werden kann, dass ein – nicht unbeträchtlicher – Bodensatz nicht beantworteter Anfragen bzw. Nachfragen überbleibt, wie die beiden in meiner E-Mail von heute Vormittag angehängten Vorgänge, an deren Beantwortung ich noch einmal erinnere.

Mit freundlichen Grüßen

[REDACTED]  
Redaktion **arznei-telegramm®**

A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH  
Bergstr. 38A, Wasserturm, D-12169 Berlin  
Fax: (0 30) 79 49 02 20  
E-Mail: redaktion@arznei-telegramm.de  
Internet: <http://www.arznei-telegramm.de>  
Handelsregister: HRB 24207B Amtsgericht Berlin-Charlottenburg  
Geschäftsführer: Wolfgang BECKER-BRUESER

**Von:** redaktion@arznei-telegramm.de [mailto:redaktion@arznei-telegramm.de]  
**Gesendet:** Donnerstag, 31. März 2016 13:28  
**An:** 'Presse@bfarm.de'  
**Betreff:** WG: PML unter Dimethylfumarat (TECFIDERA)/Unbeantwortete Anfragen z.B. zu PML unter TECFIDERA vom 2. März 2016 u.a.

## **WIEDERHOLTE REDAKTIONELLE ANFRAGE**

Sehr geehrt [REDACTED],

da Sie erst am kommenden Montag wieder erreichbar sind, erhalten Sie noch einmal eine Erinnerungs-E-Mail. Unsere Anfrage zu PML-Erkrankung in Verbindung mit TECFIDERA vom 8. Februar 2016 ist immer noch nicht beantwortet. Auf meine diesbezügliche E-Mail vom 2. März 2016 erhielt ich am selben Tag lediglich eine unverbindliche Antwort, auf meine erinnernde Nachfrage, ebenfalls vom 2. März 2016, gar keine Antwort.

Eine solche Nichtinformation zu einer sicherheitsrelevanten Frage halten wir für nicht akzeptabel. Was sollen wir tun? Dem Beispiel von Transparency folgen und das BfArM auf Mitteilung der Daten beziehungsweise Akteneinsicht verklagen – gepaart mit entsprechender Pressearbeit? Sollen wir wirklich eine Anwaltskanzlei einschalten, um eine Auskunft zu erhalten, die selbstverständlich sein sollte und uns nicht nur auch im Rahmen des Informationsfreiheitsgesetzes zusteht? Unsere Fragestellung berührt weder Geschäftsgeheimnisse noch personenbezogene Daten oder Informationen, die behördliche Maßnahmen vereiteln könnten etc. Unsere Fragen ließen sich rasch und leicht beantworten – sofern man dies will. Dass dies trotz mehrfacher Bitten nicht erfolgt ist, wirft die Frage auf, was im BfArM los ist, und welche Interessen die Behörde eigentlich vertritt.

Da Sie ab Montag, den 4. April 2016 wieder im Dienst sind, denke ich, dass eine Frist zur konkreten Beantwortung der gestellten Fragen bis Mittwoch, den 6. April 2016 angesichts des inzwischen vielwöchigen Vorlaufes angemessen ist.

Mit freundlichen Grüßen

[REDACTED]  
Redaktion **arznei-telegramm**®

### **Anlage**

Unser Schreiben vom 8. Februar 2016  
Unser Erinnerungsschreiben vom 2. März 2016

A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH  
Bergstr. 38A, Wasserturm, D-12169 Berlin  
Fax: (0 30) 79 49 02 20  
E-Mail: redaktion@arznei-telegramm.de  
Internet: <http://www.arznei-telegramm.de>  
Handelsregister: HRB 24207B Amtsgericht Berlin-Charlottenburg  
Geschäftsführer: Wolfgang BECKER-BRUESER

**Eine Antwort steht bis Redaktionsschluss dieser Dokumentation am 15. April 2016 aus, –Red.**



## Teil 2: Korrespondenz des arznei-telegramm® mit der EMA zu TECFIDERA

Von: redaktion@arznei-telegramm.de [mailto:redaktion@arznei-telegramm.de]  
Gesendet: Mittwoch, 10. Februar 2016 12:35  
An: 'press@ema.europa.eu'  
Betreff: PML unter Dimethylfumarat (TECFIDERA)

### E I L I G E R E D A K T I O N E L L E A N F R A G E

Sehr geehrte Damen und Herren,

im Oktober 2015 soll eine weitere Erkrankung an progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML) unter Dimethylfumarat (TECFIDERA) aufgetreten sein, die der europäischen Arzneimittelbehörde im November 2015 gemeldet wurde. Nach Informationen des Kompetenznetz Multiple Sklerose sowie verschiedener Nachrichtendienste (z.B. Medscape) soll die betroffene Patientin zuvor keine schwere (Grad 3) Lymphopenie gehabt haben, sondern stabile Lymphozytenzahlen um 600/ $\mu$ l. Wir bitten um Bestätigung der Information, dass damit erstmals eine Patientin mit Multipler Sklerose unter dem Dimethylfumarat-Präparat TECFIDERA an PML erkrankt ist, die zuvor keine schwere Lymphopenie (mit Lymphozytenzahlen unterhalb von 500/ $\mu$ l) hatte. Zudem bitten wir um Überlassung näherer Details zu diesem Fall.

Wie wird die EMA sicherstellen, dass die behandelnden Ärzte darüber informiert werden, dass nun auch unter TECFIDERA eine PML-Erkrankung bei Lymphozytenzahlen oberhalb von 500/ $\mu$ l aufgetreten ist?

Da unser Redaktionsschluss bevorsteht, bitte ich um rasche Stellungnahme, möglichst bis **Freitag, den 12. Februar 2016, 13.00 Uhr**.

Mit Dank im Voraus und freundlichen Grüßen

  
Redaktion **arznei-telegramm®**

A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH  
Bergstr. 38A, Wasserturm, D-12169 Berlin  
Fax: (0 30) 79 49 02 20  
E-Mail: redaktion@arznei-telegramm.de  
Internet: <http://www.arznei-telegramm.de>  
Handelsregister: HRB 24207B Amtsgericht Berlin-Charlottenburg  
Geschäftsführer: Wolfgang BECKER-BRÜSER

**Von:** redaktion@arznei-telegramm.de  
**Gesendet:** Freitag, 12. Februar 2016 13:40  
**An:** 'press@ema.europa.eu'  
**Betreff:** WG: PML unter Dimethylfumarat (TECFIDERA)

## **E I L I G E   R E D A K T I O N E L L E   A N F R A G E**

Sehr geehrte Damen und Herren,

wir erinnern an unsere Anfrage vom 10. Februar 2016 (siehe Anlage) und bitten wegen unseres bevorstehenden Redaktionsschlusses um umgehende Beantwortung.

Mit Dank im Voraus und freundlichen Grüßen

  
Redaktion **arznei-telegramm**®

A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH  
Bergstr. 38A, Wasserturm, D-12169 Berlin  
Fax: (0 30) 79 49 02 20  
E-Mail: redaktion@arznei-telegramm.de  
Internet: <http://www.arznei-telegramm.de>  
Handelsregister: HRB 24207B Amtsgericht Berlin-Charlottenburg  
Geschäftsführer: Wolfgang BECKER-BRÜSER

**Von:** redaktion@arznei-telegramm.de [mailto:redaktion@arznei-telegramm.de]  
**Gesendet:** Montag, 22. Februar 2016 15:45  
**An:** 'press@ema.europa.eu'  
**Betreff:** WG: PML unter Dimethylfumarat (TECFIDERA)

## **E I L I G E   R E D A K T I O N E L L E   A N F R A G E**

Sehr geehrte Damen und Herren, sehr geehrt [REDACTED],

am 10. Februar 2016 habe ich Ihnen per E-Mail eine Anfrage bezüglich einer erneuten Erkrankung an progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML) unter Dimethylfumarat (TECFIDERA) gesendet. Leider habe ich auf meine Fragen sowie auf eine erneute Nachfrage vom 12. Februar 2016 bis heute keine Antwort erhalten. Ich füge meine ursprüngliche Anfrage vom 10. Februar 2016 daher nochmals bei und bitte darum, meine Fragen möglichst zeitnah zu beantworten. Oder gibt es bei dieser PML-Erkrankung unter TECFIDERA eine Art „Geheimhaltung“? Auch falls Sie aus irgendwelchen Gründen meine Fragen nicht beantworten können, bitte ich um eine kurze Mitteilung.

Mit Dank im Voraus und freundlichen Grüßen

[REDACTED]  
Redaktion **arznei-telegramm**®

### **Anlage**

Meine Anfrage vom 10. Februar 2016

A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH  
Bergstr. 38A, Wasserturm, D-12169 Berlin  
Fax: (0 30) 79 49 02 20  
E-Mail: redaktion@arznei-telegramm.de  
Internet: <http://www.arznei-telegramm.de>  
Handelsregister: HRB 24207B Amtsgericht Berlin-Charlottenburg  
Geschäftsführer: Wolfgang BECKER-BRÜSER

**Von:** Press [mailto:Press@ema.europa.eu]  
**Gesendet:** Montag, 7. März 2016 10:10  
**An:** redaktion@arznei-telegramm.de  
**Betreff:** RE: PML unter Dimethylfumarat (TECFIDERA)

Dear [REDACTED],

To follow-up on your questions, please note that EMA provides public access to reports of suspected side-effect for medicines in the European database of suspected drug reaction reports here: <http://www.adrreports.eu/>.

If you search for 'Tecfidera', you will be able to access reports of suspected side-effects for this medicine (the cut-off date is currently October 2015). Please then go to the last tab ('number of individual cases for a selected reaction'), select the reactions group 'Infections and infestations', and then 'progressive multifocal leukoencephalopathy' (PML).

EMA has been informed and has assessed the fourth case of PML, but concluded it did not warrant any change to our recommendation from October 2015:  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2015/10/news\\_detail\\_002423.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/10/news_detail_002423.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

I hope you find this helpful.

Kind regards

[REDACTED]



[REDACTED]

**Media and Public Relations Service**

European Medicines Agency | 30 Churchill Place | Canary Wharf | London E14  
5EU | United Kingdom  
Tel. +44 (0)20 3660 8427 | Fax +44 (0)20 3660 8416  
Follow us on Twitter [@EMA\\_News](https://twitter.com/EMA_News)

Von: redaktion@arznei-telegramm.de [mailto:redaktion@arznei-telegramm.de]  
Gesendet: Montag, 21. März 2016 12:03  
An: 'Press'  
Betreff: Erneute Anfrage: PML unter Dimethylfumarat (TECFIDERA)

## E I L I G E   R E D A K T I O N E L L E   A N F R A G E

Sehr geehrt [REDACTED],

wir hatten am 7. März 2016 miteinander telefoniert, da die an diesem Tag eingegangene Antwort von [REDACTED] meine Fragen überhaupt nicht beantwortet. Sie hatten mir zugesagt, sich in den folgenden Tagen melden zu wollen, taten dies jedoch leider nicht. Ich versuche es daher nochmals auf diesem Weg.

Selbstverständlich ist mir die Europäische Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen bekannt, ebenso die Empfehlung der EMA vom 23. Oktober 2015 zu TECFIDERA. Meine Frage war eine andere:

Im Oktober 2015 soll eine weitere Erkrankung an progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML) unter Dimethylfumarat (TECFIDERA) aufgetreten sein, die der europäischen Arzneimittelbehörde im November 2015 gemeldet wurde. Nach Informationen des Kompetenznetz Multiple Sklerose sowie verschiedener Nachrichtendienste (z.B. Medscape) soll die betroffene Patientin zuvor keine schwere (Grad 3) Lymphopenie gehabt haben, sondern stabile Lymphozytenzahlen um 600/ $\mu$ l.

**Wir bitten um Bestätigung der Information, dass damit erstmals eine Patientin mit Multipler Sklerose unter dem Dimethylfumarat-Präparat TECFIDERA an PML erkrankt ist, die zuvor keine schwere Lymphopenie (mit Lymphozytenzahlen unterhalb von 500/ $\mu$ l) hatte.** Zudem bitten wir um Überlassung näherer Details zu diesem Fall (z.B. Komedikation).

Selbstverständlich geht es mir nicht um die Überlassung vertraulicher Details, mit denen die betroffene Patientin identifiziert werden könnte. Die von mir erfragte Information ist jedoch meines Erachtens nicht nur **nicht** vertraulich, sondern im Gegenteil für die Öffentlichkeit von erheblichem Interesse. Ich bitte daher nochmals darum, meine Fragen möglichst zeitnah zu beantworten.

Mit Dank im Voraus und freundlichen Grüßen

[REDACTED]  
Redaktion **arznei-telegramm**®

A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH  
Bergstr. 38A, Wasserturm, D-12169 Berlin  
Fax: (0 30) 79 49 02 20  
E-Mail: redaktion@arznei-telegramm.de  
Internet: <http://www.arznei-telegramm.de>  
Handelsregister: HRB 24207B Amtsgericht Berlin-Charlottenburg  
Geschäftsführer: Wolfgang BECKER-BRÜSER

**Von:** Press [mailto:Press@ema.europa.eu]

**Gesendet:** Montag, 21. März 2016 11:06

**An:** redaktion@arznei-telegramm.de

**Betreff:** Tecfidera

Sehr geehrt [REDACTED],

Vielen Dank noch mal für Ihre Anfrage zum Thema Tecfidera.

Wie Sie ja bereits wissen, hat die EMA im Oktober 2015 die Empfehlungen fuer Tecfidera hinsichtlich PML upgedated.

(Mehr Informationen zu diesem Verfahren finden Sie hier:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2015/10/news\\_detail\\_002423.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/10/news_detail_002423.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

Inklusive der neuen Produktinformationen:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2015/11/WC500196421.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2015/11/WC500196421.pdf))

Der vierte Fall, auf den Sie in Ihrem email hinweisen, war in diesem Verfahren nicht mit eingeschlossen. Das hat damit zu tun, dass es sogenannte Data Lock points gibt, also das Datum bis zu dem Daten in eine Bewertung eingeschlossen werden. Was nach diesem Data Lock Point kommt, wird nicht vergessen, sondern wird im Rahmen des naechsten regelmässigen Sicherheitsbericht, dem sogenannten Periodic Safety Update Report oder abgekürzt PSUR, bewertet. Der nächste PSUR muss bis zum 4 Juni 2016 bei der EMA eingereicht werden muss.

Für diesen vierten Fall liegt derzeit keine gesonderte Bewertung vor. EMA kennt den Fall; dieser wurde auch dem zuständigen CHMP Rapporteur zur Kenntnis gebracht. Da, wie oben ausgeführt, die Informationen für Tecfidera für Ärzte und Patienten erst kürzlich im Hinblick auf PML verstärkt wurden, erfordert der von Ihnen angeführte Fall zunächst keine unmittelbare weitere regulatorische Massnahmen. Allerdings wird dieser Fall, wie sämtliche Nebenmeldungen, und ganz besonders Nebenmeldungen von PML - im Rahmen des nächsten PSUR analysiert werden.

Mehr Informationen über die letzte PSUR finden Sie in den Minutes des Pharmacovigilanz Ausschusses: (PRAC minutes:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Minutes/2015/11/WC500197320.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2015/11/WC500197320.pdf) - S. 31)

#### **Mögliche weitere Informationen**

Wie Sie wissen, können bei der EMA Dokumente im Kontext der Informationsfreiheit angefragt werden. Im Rahmen der EU Gesetzgebung heisst das ‚Access to documents‘. Sie könnten z.B. den Bewertungsbericht, der zu der Oktober 2015 Empfehlung geführt hat, anfragen. Wie allerdings bereits ausgeführt, ist der vierte Fall darin nicht beschrieben.

Sie können auch einen Antrag auf Einsicht des PSURs stellen. Aufgrund Ihres spezifischen Interesses, müssten Sie allerdings bis zur Bewertung des nächsten PSUR warten, der vermutlich im Oktober abgeschlossen sein wird.

Schliesslich können Sie auch einen Antrag auf Einsicht der sogenannten Individual Cases Safety Reports in EudraVigilance stellen.

Die Datenbank, die Sie per [www.adrreports.eu](http://www.adrreports.eu) auch abrufen können, verzeichnet derzeit 6 Fälle (vermutlich aufgrund von Duplikaten). Das Exzerpt habe ich Ihnen als xls Datei beigefügt. Sie können das aber jederzeit auch selber nachvollziehen.

Suchen Sie zunächst Tecfidera – dann gehen Sie zu ‚Number of Individual Cases for a selected reaction‘.

Unter ‚reaction groups‘ ticken Sie bitte ‚Infections and Infestations‘. Scrollen sie bitte nach unten und klicken Sie auf ‚Progressive multifocal leukoencephalopathy‘.

Anträge auf ‚Access to Documents‘ können Sie am besten über unsere Webseite stellen:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about\\_us/landing/ask\\_ema\\_landing\\_page.jsp&mid=WC0b01ac05806499f0](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/landing/ask_ema_landing_page.jsp&mid=WC0b01ac05806499f0)

Ich hoffe, diese Informationen sind hilfreich.

Mit freundlichen Grüssen,

[REDACTED]

**Press Office**

European Medicines Agency | 30 Churchill Place | Canary Wharf | London E14 5EU | United Kingdom

Tel. +44 (0)20 3660 8427 | Fax +44 (0)20 3660 8416

Follow us on Twitter [@EMA\\_News](https://twitter.com/EMA_News)

Dokumentation der Korrespondenz des arznei-telegramm® mit BfArM/EMA zu TECFIDERA; [www.a-turl.de/?k=euna](http://www.a-turl.de/?k=euna)

Seite 14 von 18

Das als Anlage erwähnte Exzerpt war der E-Mail nicht beigefügt, -Red.

Von: redaktion@arznei-telegramm.de [mailto:redaktion@arznei-telegramm.de]  
Gesendet: Montag, 21. März 2016 13:58  
An: 'Press'  
Betreff: AW: Erneute Anfrage: PML unter Dimethylfumarat (TECFIDERA)

## EILIGE REDAKTIONELLE ANFRAGE

Sehr geehrt [REDACTED],

unmittelbar nach Versenden meiner E-Mail von heute habe ich Ihre Nachricht gesehen – leider zu spät. Auch Ihr heutiges Schreiben beantwortet meine Frage jedoch nicht, sondern weicht einer klaren Antwort aus, die meines Erachtens lauten müsste

- entweder ja, wir bestätigen, dass erstmals eine Patientin unter TECFIDERA an PML erkrankt ist, die zuvor keine schwere Lymphopenie (mit Lymphozytenzahlen unter 500/ $\mu$ l) hatte

oder

- nein, wir können diese Information nicht bestätigen – die bislang unter TECFIDERA an PML erkrankten Patienten hatten alle eine schwere Lymphopenie (Definition siehe oben).

Ich bitte jetzt nochmals um eine klare Antwort zu dieser doch eigentlich recht simplen Frage. Sollten Sie sich dazu nicht äußern dürfen, wäre ich auch für diese Auskunft dankbar.

Mit freundlichen Grüßen

[REDACTED]  
Redaktion **arznei-telegramm**®

A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH  
Bergstr. 38A, Wasserturm, D-12169 Berlin  
Fax: (0 30) 79 49 02 20  
E-Mail: redaktion@arznei-telegramm.de  
Internet: <http://www.arznei-telegramm.de>  
Handelsregister: HRB 24207B Amtsgericht Berlin-Charlottenburg  
Geschäftsführer: Wolfgang BECKER-BRÜSER

**Von:** Press [mailto:Press@ema.europa.eu]  
**Gesendet:** Dienstag, 22. März 2016 15:56  
**An:** redaktion@arznei-telegramm.de  
**Betreff:** RE: Erneute Anfrage: PML unter Dimethylfumarat (TECFIDERA)

Sehr geehrte [REDACTED],

Darf ich Ihnen unsere Antwort auf Ihre Frage auf Englisch schicken? Ich übersetze gerne, falls das von Ihrer Seite so gewünscht ist.

EMA's current recommendations regarding Tecfidera and the risk of PML are based on comprehensive information from clinical trials and also on an analysis of three reports of PML.

In October 2014, a fatal case of PML was reported in a patient from a long-term extension study who was treated with dimethyl fumarate for 4.5 years. The patient experienced severe prolonged lymphopenia (>3.5 years) while on Tecfidera. This confirmed case of PML was the first reported for Tecfidera. Two other post-marketing confirmed cases have been reported from USA and Germany in 2015 so far, both in male patients (aged 64 and 59 years respectively) taking Tecfidera for 2 and approximately 1.5 years in total, respectively. PML diagnoses occurred after <1.5 years and approximately 1 year after the onset of severe prolonged lymphopenia (lymphocyte counts  $\leq 0.5 \times 10^9/L$  with nadir of  $0.3 \times 10^9/L$  and mainly  $< 0.5 \times 10^9/L$ , respectively). None the three patients had previously received medicines known to be associated with a risk of PML. All patients were seropositive for anti-JCV antibodies at the time of PML diagnosis.

The fourth case you make reference is not included in this assessment. This case will be assessed as part of the next PSUR. In the meantime, it is important to emphasise that the current information for doctors already highlights that a normal lymphocyte count does not preclude the possibility of a JC virus infection, which could lead to PML.

The product information states the following:  
Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML)  
PML cases have occurred with Tecfidera and other products containing fumarates in the setting of severe and prolonged lymphopenia. PML is an opportunistic infection caused by John-Cunningham virus (JCV), which may be fatal or result in severe disability. PML can only occur in the presence of a JCV infection. If JCV testing is undertaken, it should be considered that the influence of lymphopenia on the accuracy of anti-JCV antibody test has not been studied in Tecfidera treated patients. It should also be noted that a negative anti JCV antibody test (in the presence of normal lymphocyte counts) does not preclude the possibility of subsequent JCV infection

Und hier der Auszug aus der Zusammenfassung der Arzneimittelmerkmale auf Deutsch:

Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)  
Unter Tecfidera und anderen Fumarat-haltigen Präparaten sind bei Patienten mit schwerer und anhaltender Lymphopenie Fälle von PML aufgetreten. PML ist eine durch das John-Cunningham-Virus (JCV) hervorgerufene opportunistische Infektion, die tödlich verlaufen oder zu schwerer Behinderung führen kann. PML kann nur bei Vorliegen einer JCV-Infektion auftreten. Im Falle von Testung auf JCV, ist zu berücksichtigen, dass der Einfluss einer Lymphopenie auf die Aussagekraft des anti-JCV-Antikörpertests nicht bei Patienten, die mit Tecfidera behandelt wurden, untersucht wurde. Es sollte auch beachtet werden, dass ein negativer anti-JCV-Antikörpertest (bei normalem Lymphozytenwert) die Möglichkeit einer anschließenden JCV-Infektion nicht ausschließt.

Lassen Sie mich wissen, falls Sie eine Übersetzung des Textes benötigen.

Mit freundlichen Grüßen,

[REDACTED]  
**Press Office**

European Medicines Agency | 30 Churchill Place | Canary Wharf | London E14 5EU | United Kingdom

Tel. +44 (0)20 3660 8427 | Fax +44 (0)20 3660 8416

Follow us on Twitter [@EMA\\_News](https://twitter.com/EMA_News)



**Von:** redaktion@arznei-telegramm.de [mailto:redaktion@arznei-telegramm.de]  
**Gesendet:** Mittwoch, 23. März 2016 14:07  
**An:** 'Press'  
**Betreff:** AW: Erneute Anfrage: PML unter Dimethylfumarat (TECFIDERA)

## **EILIGE REDAKTIONELLE ANFRAGE**

Sehr geehrte Damen und Herren, sehr geehrt [REDACTED],

Ihre E-Mail vom 22. März 2016 ist jetzt das dritte Schreiben zum Thema PML unter Dimethylfumarat (TECFIDERA), das meine konkreten Fragen weder beachtet noch beantwortet. Ich möchte nochmals darauf hinweisen, dass die von mir erfragte Information nicht vertraulich ist, sondern im Gegenteil für die Öffentlichkeit von erheblichem Interesse. Da Sie offenbar nicht befugt sind zu bestätigen, dass im Oktober 2015 erstmals eine Patientin unter TECFIDERA an PML erkrankt ist, die zuvor keine schwere Lymphopenie (mit Lymphozytenzahl unter 500/ $\mu$ l) hatte, bitte ich darum, dies dann auch klar zu äußern:

Trifft es zu, dass die Presseabteilung der EMA keine Auskunft über die Höhe der Lymphozytenzahlen bei der vierten PML-Erkrankung unter TECFIDERA vom Oktober 2015 mitteilen darf?

Mit Dank für eine erneute Stellungnahme und mit freundlichen Grüßen

[REDACTED]  
Redaktion **arznei-telegramm**®

A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH  
Bergstr. 38A, Wasserturm, D-12169 Berlin  
Fax: (0 30) 79 49 02 20  
E-Mail: redaktion@arznei-telegramm.de  
Internet: <http://www.arznei-telegramm.de>  
Handelsregister: HRB 24207B Amtsgericht Berlin-Charlottenburg  
Geschäftsführer: Wolfgang BECKER-BRÜSER

**Von:** redaktion@arznei-telegramm.de  
**Gesendet:** Montag, 4. April 2016 11:06  
**An:** 'press@ema.europa.eu'  
**Betreff:** WG: Erneute Anfrage: PML unter Dimethylfumarat (TECFIDERA)

## **E I L I G E   R E D A K T I O N E L L E   A N F R A G E**

Sehr geehrte Damen und Herren, sehr geehrt [REDACTED],

wir erinnern an unsere Anfrage vom 23. März 2016 (anbei) und bitten wegen unseres bevorstehenden Redaktionsschlusses um möglichst rasche Beantwortung.

Mit Dank und mit freundlichen Grüßen

[REDACTED]  
Redaktion **arznei-telegramm®**

A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH  
Bergstr. 38A, Wasserturm, D-12169 Berlin  
Fax: (0 30) 79 49 02 20  
E-Mail: redaktion@arznei-telegramm.de  
Internet: <http://www.arznei-telegramm.de>  
Handelsregister: HRB 24207B Amtsgericht Berlin-Charlottenburg  
Geschäftsführer: Wolfgang BECKER-BRÜSER

**Eine Antwort steht bis Redaktionsschluss dieser Dokumentation am 15. April 2016 aus, –Red.**