

PRAXISBERICHT

Metastasiertes CRC mit $BRAF^{V600E}$ -Mutation Erfahrungen mit Encorafenib + Cetuximab aus der klinischen Praxis ergänzen Studiendaten

Mit der Kombination Encorafenib (BRAFTOVI®) plus Cetuximab steht seit Juni 2020 in Deutschland und Österreich und seit Dezember 2020 in der Schweiz erstmals eine zugelassene Therapie speziell für Patient*innen mit systemisch vorbehandeltem, $BRAF^{V600E}$ -mutiertem metastasiertem Kolorektalkarzinom (mCRC) zur Verfügung. Die Zulassung erfolgte auf Basis von Daten aus der multinationalen, multizentrischen randomisierten offenen Phase-III-Studie BEACON-CRC. [1, 2] Die in der Primäranalyse gezeigte, signifikant überlegene Wirksamkeit der Zweifachblockade im Vergleich zur Chemotherapie-basierten Kontrolltherapie bestätigte sich bei gleichzeitig handhabbarem Sicherheitsprofil auch nach längerem Follow-Up. [1, 3]

BEACON-CRC-Studie

Encorafenib (BRAFTOVI®) ist in Kombination mit Cetuximab für die Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit $BRAF^{V600E}$ -mutiertem mCRC zugelassen, die zuvor eine systemische Therapie erhalten haben. [2] Es handelt sich um die erste und bislang einzige zielgerichtete Therapie, die speziell für diese Patient*innenpopulation zugelassen wurde. [2] $BRAF$ -Mutationen treten bei etwa 8-12% der Patient*innen mit mCRC auf, wobei $V600E$ die häufigste Variante ist. $BRAF^{V600E}$ -mutierte Tumoren sind mit einer sehr schlechten Prognose assoziiert. [4, 5]

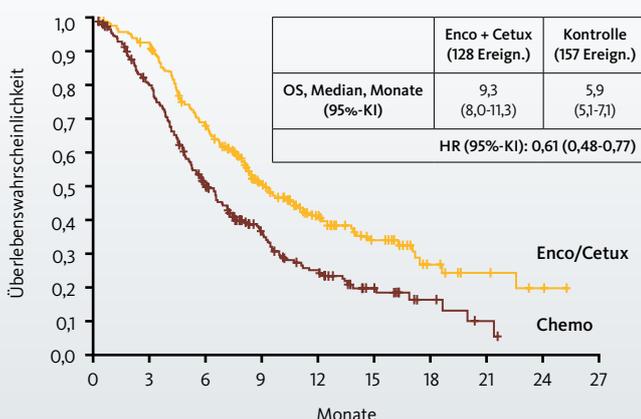
In der Studie BEACON-CRC wurde die Kombination des $BRAF$ -Inhibitors Encorafenib mit dem Anti- $EGFR$ -Antikörper Cetuximab mit oder ohne den MEK-Inhibitor Binimetinib jeweils im Vergleich zu einer Chemotherapie-basierten Kontrolltherapie aus Irinotecan mit Cetuximab oder FOLFIRI mit Cetuximab geprüft.^a

Primäre Wirksamkeitsendpunkte der Studie waren das Gesamtüberleben (OS)^b und die objektive Ansprechrate (ORR)^c in der Therapiegruppe mit Dreifachblockade verglichen mit der Kontrollgruppe. Die Studie war zudem auf den hauptsekundären Endpunkt OS für den Vergleich der Zweifachblockade mit der Kontrolltherapie gepowert. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 12,8 Monaten (OS) zeigten sich folgende Ergebnisse [3]:

- **medianes OS:** 9,3 vs. 5,9 Monate (Zweifachblockade vs. Kontrollgruppe, HR=0,61; 95%-KI: 0,48-0,77; Abb. 1); Vorteil konsistent in nahezu allen untersuchten Subgruppen und unabhängig vom ECOG-Performance-Status, der Anzahl der Vortherapien und der Lokalisation des Tumors (links vs. rechts).
- **ORR:** 20% vs. 2% (Zweifachblockade vs. Kontrollgruppe); komplette Remission: 3%, partielle Remission: 16%, Krankheitsstabilisierung: 56% (vs. 0%, 2% bzw. 29%).
- **medianes progressionsfreies Überleben (PFS):** 4,3 vs. 1,5 Monate (Zweifachblockade vs. Kontrollgruppe; HR=0,44; 95%-KI: 0,35-0,55).
- **Verträglichkeit:** häufigste unerwünschte Arzneimittelwirkungen (alle Grade; $\geq 30\%$) waren abnorm erhöhter Kreatininwert (54%), abnorm verringerter Hämoglobinwert (39%), Durchfall (38%), Übelkeit (38%), Fatigue (33%), verminderter Appetit (31%) und akneiforme Dermatitis (30%).
- **Nutzenbewertungsverfahren des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA):** „Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen“ der Chemotherapie-freien Kombination.^d [6]

→ Abb. 1

BEACON-CRC: Gesamtüberleben unter Encorafenib + Cetuximab vs. Chemotherapie-basierte Kontrolle; mod. nach [3]



Anzahl Pat. unt. Risiko	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Enco/Cetux	220	197	143	83	47	28	13	7	2	0
Chemo	221	166	98	54	33	15	6	2	0	0

- a Nach Überprüfung der Ergebnisse der BEACON-CRC-Studie wurde die Zweifachblockade Encorafenib + Cetuximab für die Behandlung von Patient*innen mit $BRAF^{V600E}$ -mutiertem mCRC nach systemischer Vorbehandlung zugelassen.
- b Primäranalyse medianes OS zum Datenschnitt Februar 2019 (Dreifachblockade vs. Kontrolle): 9,0 (95%-KI: 8,0-11,4) vs. 5,4 (95%-KI: 4,8-6,6) Monate, HR=0,52 (95%-KI: 0,39-0,70), $p < 0,001$
- c Primäranalyse ORR zum Datenschnitt Februar 2019 (Dreifachblockade vs. Kontrolle): 26% (95%-KI: 18-35) vs. 2% (95%-KI: < 1-7), $p < 0,001$
- d gegenüber Irinotecan + Cetuximab und FOLFIRI + Cetuximab

FALLBEISPIEL: ERFAHRUNGEN MIT ENCORAFENIB + CETUXIMAB BEI SYSTEMISCH VORBEHANDELTEM mCRC MIT NACHGEWIESENER *BRAF*^{V600E}-MUTATION IN DER KLINISCHEN PRAXIS

Den folgenden Fall aus der Praxis stellt Dr. Günther Jesacher, Oberarzt Internistische Hämatologie und internistische Onkologie, Bezirkskrankenhaus Lienz (Österreich) vor.

ANAMNESE



- 2/2019: 75-jähriger Patient mit schwarz-bräunlich gefärbter Verhärtung im Bereich des Bauchnabels, bestand seit einigen Monaten, keine Beschwerden, jetzt zunehmende Verfärbung

ERSTDIAGNOSE



- klinische Diagnose: inkarzerierte Nabelhernie
- Histologie: schlecht differenziertes Adenokarzinom in direkter Lokalisation am Resektionsrand mit einer in die Nabelhernie inkarzierten Netzmetastase
- Suche nach dem Primärtumor:
 - Koloskopie: endoskopisch nicht mehr passierbare Raumforderung im Bereich der rechten Kolonflexur
 - CT: semizirkuläre Wandverdickung sowie ca. 2 cm große Raumforderungen in der Leber (Segmente II und V); dringender Verdacht auf Metastasen
- auf der Basis sämtlicher Befunde: **Oligo-metastasiertes CRC rechts im Stadium pT4a L0 V0 pN2b (15/17) pM1b R0**
- Immunhistochemie:
 - ***BRAF*^{V600E}-Mutation**
 - keine Mikrosatelliteninstabilität
 - RAS-Wildtyp



OPERATION



- 2/2019: konventionelle Herniotomie unter Mitnahme des Nabels
- 3/2019: nach histologischem Befund: Hemikolektomie rechts mit atypischer Leberteilresektion (Segmente II und V) und weiter Exzision der Bauchdecke bei non-in-sano reseziertem Bruchsack
- sehr guter Allgemeinzustand, keine nennenswerten Komorbiditäten
 - Besprechung im interdisziplinären Tumorboard

THERAPIE MIT KURATIVER INTENTION



- 4/2019: **Chemotherapie** nach dem FOLFOX-IV-Schema
- 6/2019: Absetzen von Oxaliplatin aufgrund von **Neurotoxizität**
- Fortsetzung der Therapie mit 5-FU/Leucovorin, analog dem De-Gramont-Schema, für weitere vier Zyklen
- 10/2019 Staging: **komplette Remission**



ERSTE PALLIATIVE THERAPIE BEI FRÜHREZIDIV



- 1/2020 Staging mittels CT: Verdacht auf neu aufgetretene Bauchwandmetastase im rechten Unterbauch und unklarer Lungen-Rundherd im linken Oberlappen
- PET: **zwei Bauchdeckenmetastasen** und eine **Lungenmetastase** im linken Oberlappen sowie multiple intraabdominelle und eine mediastinale **Lymphknotenmetastase**
- Labor: Anstieg der Tumormarker CEA und CA 19-9
- Klinik: sehr guter Allgemeinzustand (ECOG-PS 0)



- 2/2020: aufgrund der Daten aus der **BEACON-CRC-Studie** bei nachgewiesener *BRAF*^{V600E}-Mutation und systemischer Vorbehandlung palliative Therapie mit **Encorafenib + Cetuximab**
- Dosierung: 300 mg Encorafenib einmal täglich zusammen mit Cetuximab
- Verträglichkeit: in den ersten drei Wochen leichte Myalgien und passagere Fatigue-Symptomatik; akneiforme Dermatitis, gut beherrschbar mit topischer und systemischer Begleittherapie



- 4/2020 Staging:
 - Bildgebung: Lungenmetastase im linken Oberlappen **größenstabil**, Größe der Lymphknoten- und Bauchdeckenmetastasen jeweils im Vergleich zur Voruntersuchung **regredient**
 - Labor: **Rückgang der Tumormarker CEA und CA 19-9**

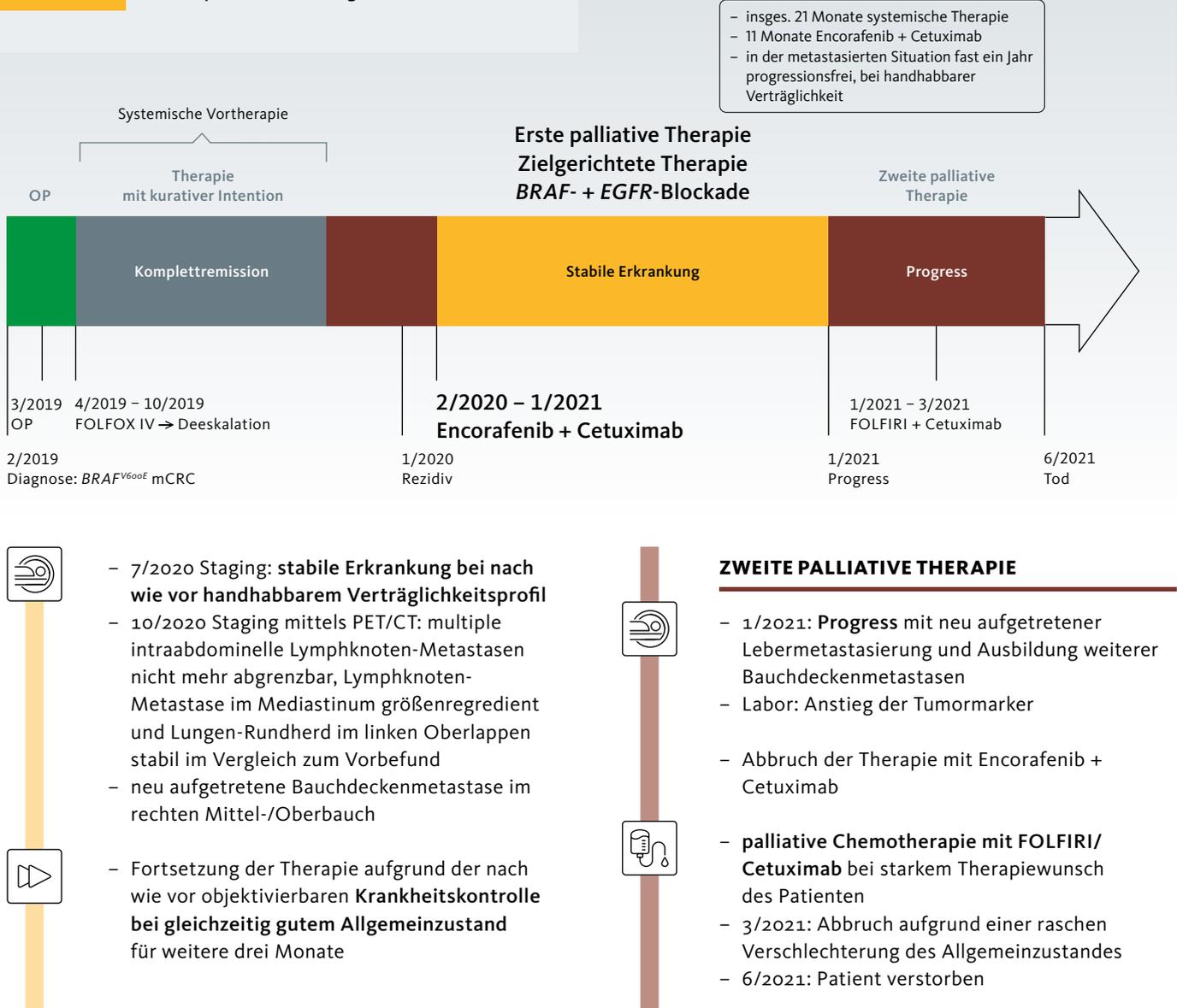


- Fortsetzung der Therapie



→ Abb. 2

Therapieverlauf des vorgestellten Patienten



FAZIT DR. GÜNTHER JESACHER

„Die Zulassung von Encorafenib + Cetuximab ist für uns als Behandelnde, aber vor allem auch für unsere Patient*innen mit $BRAF^{V600E}$ -mutierten mCRC, ein **enormer Fortschritt**. Häufig erreichen wir mit der Chemotherapie bei den Patient*innen keine befriedigenden Ergebnisse und auf nachfolgende Therapien beobachten wir nur selten ein Ansprechen. **Erstmals** können wir ihnen eine speziell auf BRAF zielgerichtete, also eine **zu ihrem Tumor passende Behandlung** anbieten. Damit haben wir eine weitere Behandlungsoption, um das **Fortschreiten ihrer Erkrankung zu verzögern** und ihr **Leben zu verlängern**. Dies ist angesichts der ungünstigen Prognose von systemisch vorbehandelten mCRC Patienten mit $BRAF^{V600E}$ -Mutation eine wirklich gute Entwicklung.“

Unter der palliativen Therapie mit Encorafenib + Cetuximab konnte in dem vorgestellten Fall bei systemisch vorbehandeltem metastasiertem, rechtsseitigem CRC mit nachgewiesener $BRAF^{V600E}$ -Mutation eine **fast einjährige Krankheitskontrolle mit handhabbarer Verträglichkeit** erreicht werden (Abb. 2). Das Fallbeispiel zeigt auch, wie wichtig die **Testung auf BRAF-Mutationen** ist. Sie erfolgt in unserem Haus in der Regel nach Ausschluss einer RAS-Mutation, wird aber generell häufig auch zeitgleich zur RAS-Testung durchgeführt. Wir sind nun sehr gespannt auf die Ergebnisse der laufenden nicht-interventionellen Studie BERING-CRC, in der die zielgerichtete Kombination in Deutschland und Österreich unter Routinebedingungen beobachtet wird. Die darin erhobenen Daten zur Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Encorafenib + Cetuximab bei einer im Vergleich zur BEACON-Studie breiteren Population von mCRC-Patient*innen mit einer $BRAF^{V600E}$ -Mutation nach vorheriger systemischer Therapie können helfen, die **Behandlung weiter zu optimieren**.“

PRAXISBERICHT

Braftovi® Deutschland

Braftovi® 50 mg/75 mg Hartkapseln. Wirkstoff: Encorafenib. **Zus.:** 1 Hartkapsel enth. 50 mg/75 mg Encorafenib. Sonst. Bestandt.: Kapselinhalt: Copovidon (E1208), Poloxamer 188, mikrokristall. Cellulose (E460i), Bernsteinsäure (E363), Crospovidon (E1202), hochdisperses Siliciumdioxid (E551), Magnesiumstearat (E470b). Kapselhülle: Gelatine (E441), Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172). Druckertinte: Schellack (E904), Eisen(II,III)-oxid (E172), Propylenglykol (E1520). **Anw.:** Encorafenib in Kombi. m. Binimetinib zur Behandl. von Erw. m. nicht-resezierbarem od. metastasiertem Melanom mit BRAF-V600-Mutation. Encorafenib in Kombi. m. Cetuximab zur Behandl. von Erw. m. metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine syst. Vortherapie erhalten haben. **Gegenanz.:** Überempfindlichk. gg. d. Wirkstoff od. einen d. sonst. Bestandt. **Nebenw. bei gleichztg. Anw. von Braftovi und Binimetinib zur Beh. des Melanoms:** *Sehr häufig:* Anämie, periph. Neuropathie, Schwindelgefühl, Kopfschm., Sehstörungen, Ablösung retinales Pigmentepithel, Blutungen, Hypertonie, Abdominalschm., Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Obstipation, Hyperkeratose, Hautausschlag, trock. Haut, Pruritus, Alopezie, Arthralgie, Muskelerkrankungen/Myalgie, Rückenschm., Schm. in d. Extremitäten, Pyrexie, periph. Ödem, Fatigue, Anstieg Kreatinkinase im Blut, Anstieg Transaminasen, Anstieg Gamma-Glutamyl-Transferase. *Häufig:* Plattenepithelkarzinom d. Haut, Basalzellkarzinom, Papillom d. Haut, Überempfindlichk., Geschmacksstörung, Uveitis, linksventrikul. Dysfunktion, venöse Thromboembolie, Kolitis, akneiforme Dermatitis, palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom, Erythem, Pannikulitis, Photosensitivität, Nierenversagen, Anstieg von: Kreatinin im Blut, alkal. Phosphatase im Blut, Amylase, Lipase. Gelegentl.: Gesichtslähmung, Pankreatitis, Rhabdomyolyse. **Bei alleiniger Anw. v. Braftovi im Rahmen von klin. Studien mit Melanom-Pat.:** *Sehr häufig:* Papillom d. Haut, melanozytärer Nävus, vermind. Appetit, Schlaflosigkeit, Kopfschm., periph. Neuropathie, Geschmacksstörung, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom, Hyperkeratose, Hautausschlag, trock. Haut, Pruritus, Alopezie, Erythem, Hyperpigment. d. Haut, Arthralgie, Myalgie, Schm. in d. Extremitäten, Rückenschm., Fatigue, Pyrexie, Anstieg Gamma-Glutamyl-Transferase. *Häufig:* Plattenepithelkarzinom d. Haut, neues prim. Melanom, Überempfindlichk., Gesichtslähmung, supraventrikul. Tachykardie, akneiforme Dermatitis, Exfoliation der Haut, Photosensitivität, Arthritis, Nierenversagen, Anstieg von: Transaminasen, Kreatinin im Blut, Lipase. Gelegentl.: Basalzellkarzinom, Uveitis, Pankreatitis, Anstieg Amylase. **Nebenw. bei gleichztg. Anw. von Braftovi und Cetuximab zur Beh. des Kolorektalkarzinoms:** *Sehr häufig:* Melanozytärer Nävus, vermind. Appetit, Schlaflosigkeit, periph. Neuropathie, Kopfschm., Blutungen, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Abdominalschm., Diarrhoe, akneiforme Dermatitis, Hautausschlag, trock. Haut, Pruritus, Arthralgie/muskuloskeletale Schm., Myopathie/Muskelerkrankungen, Schm. in d. Extremitäten, Rückenschm., Fatigue, Pyrexie. *Häufig:* Plattenepithelkarzinom d. Haut, Papillom d. Haut, neues prim. Melanom, Überempfindlichk., Schwindelgefühl, Geschmacksstörung, supraventrikul. Tachykardie, Hyperpigment. d. Haut, palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom, Hyperkeratose, Alopezie, Erythem, Nierenversagen, Anstieg Kreatinin im Blut, Anstieg Transaminasen. Gelegentlich: Basalzellkarzinom, Pankreatitis, Exfoliation der Haut, Anstieg Amylase, Anstieg Lipase.

Nicht über 30°C lagern. Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. Verschreibungspflichtig. Weitere Hinweise: siehe Fachinformation. Stand: 10/2021

Pierre Fabre Pharma GmbH, Jechtinger Str. 13, 79111 Freiburg.

Braftovi® Österreich

Braftovi® 50 mg Hartkapseln; Braftovi® 75 mg Hartkapseln

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Braftovi 50 mg Hartkapsel enthält 50 mg Encorafenib; Braftovi 75 mg Hartkapseln: Jede Hartkapsel enthält 75 mg Encorafenib. Liste der sonstigen Bestandteile: Kapselinhalt: Copovidon (E1208), Poloxamer 188, mikrokristalline Cellulose (E460i), Bernsteinsäure (E363), Crospovidon (E1202), hochdisperses Siliciumdioxid (E551), Magnesiumstearat (E470b); Kapselhülle: Gelatine (E441), Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172); Druckertinte: Schellack (E904), Eisen(II,III)-oxid (E172), Propylenglykol (E1520). **Anwendungsgebiete:** Encorafenib in Kombination mit Binimetinib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation; Encorafenib in Kombination mit Cetuximab ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren; ATC-Code: L01EC03. **Inhaber der Zulassung:** Pierre Fabre Médicament, 45 place Abel Gance, 92100 Boulogne-Billancourt, Frankreich **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** 10/2021.

Weitere Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie potenziellen Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen (<http://www.basg.gv.at> – Rubrik Arzneispezialitätenregister).

Pierre Fabre Pharma Austria, Jasminstr. 2, 4600 Wels.

Braftovi® Schweiz

Kurzfachinformation Braftovi®

Z: Encorafenib. **I:** Melanom: In Kombination mit Binimetinib (*Mektovi®*) bei erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit BRAF-V600-Mutation. **CR:** In Kombination mit Cetuximab bei erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben. **D:** Melanom: 450 mg QD; **CR:** 300 mg QD. Behandlung, bis Patient keinen Tumor mehr davon hat oder inakzeptable Toxizität auftritt. Bei Auftreten von Nebenwirkungen können Dosisreduktion, Unterbrechung oder Abbruch der Behandlung erforderlich sein. Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten < 18 Jahren wurde bisher nicht gezeigt. **KI:** Überempfindlichkeit gegenüber Wirkstoffen oder Hilfsstoffen. **VM:** Vor Einnahme Nachweis positiver Tumorstatus: Melanom: BRAF-V600; **CR:** BRAF-V600E. Keine Anwendung bei BRAF Wildtyp. Anwendung in der Schwangerschaft/Stillzeit nicht empfohlen. Vorsicht bei LVEF < 50 %. Nicht empfohlen bei symptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion oder LVEF Grad 3/4, moderater oder schwerer Leberfunktionsstörung. Vorsicht bei leichter Leberfunktionsstörung, schwerer Nierenfunktionsstörung, Risiko für QT-Intervallverlängerung. Nutzen-Risiko-Abwägung bei Tumoren mit RAS-Mutation. **IA:** CYP3A4-Inhibitoren/-Induktoren/-Substrate, CYP2B6-, UGT1A1-, OCT2-, OAT1-, OAT3-, OATP1B1- OATP1B3-, BCRP-Substrate. Kann Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva verringern. Keine Wechselwirkungen zwischen Encorafenib und Cetuximab nachgewiesen. **UAW:** *Sehr häufig:* Neuropathie, Kopfschmerzen, Blutungen, Abdominalschmerz, Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Obstipation, Hautausschlag, Pruritus, trockene Haut, Schmerzen in Extremitäten, Rückenschmerzen, Fatigue; *Melanom:* Anämie, Schwindelgefühl, Sehstörung, Ablösung des retinales Pigmentepithels, Hypertonie, Alopezie, Hyperkeratose, Arthralgie, Muskelerkrankungen/Myalgie, CK-Erhöhung im Blut, Fieber, peripheres Ödem, Transaminasen-, Gamma-Glutamyl-Transferase-Erhöhung; **CR:** Melanozytärer Nävus, verminderter Appetit, Schlaflosigkeit, akneiforme Dermatitis, Arthralgie/muskuloskeletale Schmerzen, Myopathie/Muskelerkrankungen, Pyrexie. *Liste A, SL (L: nur Melanom).*

Ausführliche Informationen unter www.swissmedicinfo.ch. Pierre Fabre Pharma AG, 4123 Allschwil. 12/2020 vs.01

Literatur

- [1] Kopetz S, Grothey A, Yaeger R et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381: 1632-1643
- [2] Fachinformation Braftovi®; <https://www.ema.europa.eu/en>; <https://www.swissmedicinfo.ch>
- [3] Taberero J, Grothey A, Van Cutsem E et al. Encorafenib Plus Cetuximab as a New Standard of Care for Previously Treated BRAF V600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: Updated Survival Results and Subgroup Analyses from the BEACON Study. *J Clin Oncol* 2021; 39: 273-284
- [4] Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016; 27: 1386-1422
- [5] S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1, 2019, AWMF Registrierungsnummer: 021/007OL, https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Kolorektales_Karzinom/Version_2/LL_KRK_Langversion_2.1.pdf (Abruf am: 4.11.2021)
- [6] G-BA-Beschluss vom 17.12.2020. Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Encorafenib (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes Kolorektalkarzinom mit BRAFV600E-Mutation nach systemischer Vortherapie; in Kombination mit Cetuximab), https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4609/2020-12-17_AM-RL-XII_Encorafenib_D-551_BAnz.pdf. (Letzter Zugriff: November 2021)

Ausführlicher Bericht:



Impressum

ONKO
INTERNETPORTAL
In Kooperation mit der
Deutschen Krebsgesellschaft e.V.
www.krebsgesellschaft.de

Die technische und redaktionelle Unterstützung wurde ermöglicht mit freundlicher Unterstützung von Pierre Fabre Pharma, 79111 Freiburg


Pierre Fabre
Pharma

AUTORIN: Anne Krampe-Scheidler
REDAKTION: Dr. Jeannette Haeri
HERAUSGEBER (VERANTWORTLICH):
dkg-web GmbH