

universimed

EXPERTEN FORUM

Dezember
2024



Therapie und Betreuung bei
amyotropher Lateralsklerose (ALS)
**Perspektiven bei ALS:
Therapieoptionen und Hilfe
für Betroffene und deren
Angehörige**

IMPRESSUM: Herausgeber: Universimed Cross Media Content GmbH, Markgraf-Rüdiger-Strasse 6-8, 1150 Wien. office@universimed.com. Geschäftsführung: Dr. med. Bartosz Chłap, MBA. Tel.: +43 1 876 79 56. Fax: DW 20. Chefredaktion: Christian Fexa. E-Mail: christian.fexa@universimed.com. Redaktion: Dr. med. Bettina Janits. Projektleitung: Danijel Bebin. E-Mail: danijel.bebin@universimed.com. Grafik: Amir Taheri, Werner Ressi. Lektorat: DI Gerlinde Hinterhölzl, Dr. Patrizia Maurer, Mag. Sabine Wawerda. Produktion & Druck: Print Alliance HAV Produktions GmbH, 2540 Bad Vöslau. Gerichtsstand: Wien. Offenlegung: www.universimed.com/impressum. Medieninhaber: Universimed Cross Media Content GmbH. Publikation im Auftrag der Firma: Mitsubishi Tanabe Pharma GmbH. RAD2024/06/004

AUS DER SICHT EINES MUSKELZENTRUMS

Wir sehen derzeit Licht und Schatten in der ALS-Therapie

Prof. Dr. med. **Markus Weber**

Zentrumssleiter
Muskelzentrum/ALS Clinic
Kantonsspital St.Gallen

Herr Prof. Weber, wie beurteilen Sie die neusten Forschungsergebnisse bei amyotropher Lateralsklerose (ALS)?

M. Weber: Diese sind leider frustrierend! Seit Beginn dieses Jahres gab es drei grosse Studien: zu Edaravone, zu Phenylbutyrat/TUDCA sowie zu Tauro oder TUDCA alleine. Alle drei Studien hatten in der Phase II positive Resultate bzw. war Edavarone auch in der Phase III positiv, doch die folgenden grösseren Studien fielen negativ aus. Das ist für die gesamte ALS-Community, und in erster Linie natürlich für die Patient:innen, enttäuschend. Gut zeigt die Situation ein Artikel, der vor 5 Jahren publiziert wurde, mit dem Titel: «ALS Clinical Trials Review: 20 Years of Failure». Aus diesen 20 Jahren sind nun 25 Jahre geworden. Riluzol, der aktuelle Therapiestandard, wurde 1997 zugelassen. Seit 25 Jahren gibt es mit Ausnahme von Tofersen somit keine Fortschritte, wobei auch diese Substanz nur hinsichtlich der Biomarker, nicht aber in Bezug auf klinische Marker, einen Effekt zeigte. Es gibt Licht und Schatten bei der ALS-Therapie, leider stehen wir bei sporadischen ALS-Patient:innen da, wo wir bereits vor 25 Jahren

waren. Mit Ausnahme, dass Edaravone in der Schweiz seit 2019 durch Swiss-medic zugelassen ist.

Zu Edaravone gab es zu zunächst eine positive Phase-III-Studie. In den letzten Monaten wurde diese gefolgt von einer Phase-III-Studie mit negativen Ergebnissen, sowie einer Studie mit einem aktiven Vergleichsarm. Was können Sie dazu sagen?

M. Weber: Sowohl das Design von ALS-Studien als auch die Wahl der richtigen Outcome-Parameter ist schwierig. Die Heterogenität des Krankheitsverlaufs ist dabei das Hauptproblem. In der Phase-II-Studie untersucht man meist mit Biomarkern und klinischen Markern und versucht durch Selektion der Studienteilnehmer: innen die Heterogenität einzuschränken. Werden die Einschlusskriterien zwischen Phase II und Phase III geändert, nimmt die biologische Variabilität zu, wodurch beim Outcome die Signifikanz verloren gehen kann. Verwirrend ist jedoch, dass die Studien zu Edaravone und Phenylbutyrat/TUDCA in der Phase III nicht einmal einen unterschiedlichen Trend zwi-

«Das Design von ALS-Studien und die Wahl der Outcome-Parameter ist wegen der Heterogenität des Krankheitsverlaufs schwierig. Vermutlich wird es in Richtung personalisierter Medizin gehen.»

schen Verum und Placebo zeigten. Dass weder die primären noch die sekundären Outcome-Parameter Tendenzen aufwiesen, gibt sehr zu denken. Deshalb muss man sich fragen: Was machen wir falsch? Welche klinischen Outcome-Parameter benutzen wir in einer Phase-II-Studie? Der ALSFRS-Score ist der Outcome-Parameter, der auch für Patient:innen relevant ist, für das Studiensempling und letztlich auch für das Generieren von relevanten Outcome-Daten scheint er aber zu grob zu sein. Auf der anderen Seite macht es wenig Sinn, einen empfindlichen Parameter heranzuziehen, der den Patient:innen im Alltag nichts bringt. Das negative Ergebnis von Edaravone in Phase III könnte auch durch die unterschiedliche Pharmakogenetik erklärt werden. Die M19-Studie fand nur in japanischen Zentren statt; die Populationen in Asien und Europa sind aber nicht vergleichbar. Auch die Studiendauer könnte ein Faktor sein – 6 Monate sind für die Phase III wahrscheinlich nicht ausreichend.

Was hat Mitsubishi Tanabe anders gemacht?

M. Weber: In einer Phase-II-Studie überzeugte Edaravone, da ein Biomarker und der ALSFRS-Score einen Unterschied zu Placebo zeigten. Die erste anschliessende Phase-III-Studie war jedoch negativ. Die Datenanalyse ergab: Je schwerer die Patient:innen betroffen waren, desto grösser war der Trend. Daher wurden für eine folgende Phase-III-Studie Patienten ausgewählt, die voraussichtlich von einer Behandlung mit Edaravone profitieren könnten. Diese Studie fiel

positiv aus. Das war ein genialer und, wie ich finde, guter Zugang. In der ersten Phase-III-Studie waren viele sogenannte Slow Progressors eingeslossen, 16 % der Population haben sich im Laufe von 6 Monaten überhaupt nicht verändert. In der zweiten Phase-III-Studie wurden diese Slow Progressors durch strengere Einschlusskriterien ausgeschlossen, was legitim ist, da langsame Verläufe für klinische Studien ungeeignet sind.

Inwiefern können Antioxidanzien oder antiinflammatorische Ansätze in der Behandlung der ALS relevant sein?

M. Weber: Meiner Meinung nach sind beide relevant. Bei ALS sind mindestens 20 verschiedene «Pathways» dysreguliert, die teilweise miteinander vernetzt sind. Es ist möglich, dass es viele Ursachen für ALS gibt. Dank moderner Technologien können wir einzelne «Pathways» klar darstellen und gezielt nach Molekülen suchen, die diese «Pathways» beeinflussen. Die Lösung für ALS ist komplexer, da «the most dirty drug» funktioniert. Das haben wir bei Riluzol gesehen, welches in viele der dysregulierten Stoffwechselvorgänge eingreift. Es stellt sich die Frage: Warum wirkt Riluzol und die anderen nicht? Es ist antiglutamaterg, antiinflammatorisch, fördert die GABA-Sekretion und das Nervenzellwachstum. Der Zugang, einzelne Pathways zu identifizieren und ein hochspezifisches Medikament für diese zu finden, wird bei ALS nicht zum Erfolg führen. Es wird vermutlich in Richtung «personalized medicine» gehen.

AUS DER SICHT DER SELBSTHILFE

Über das Netzwerk Myosuisse vernetzen sich Neurolog:innen und Patient:innenorganisationen

**Martin Knoblauch**

Ehemaliger Geschäftsführer Schweizerische Muskelgesellschaft

Vizepräsident kosek Schweiz

Vorstand ProRaris

Wie können Patient:innenorganisationen und Forschungsinstitute besser vernetzt werden, um die ALS-Forschung voranzutreiben?

M. Knoblauch: In der Schweiz gibt es das Netzwerk Myosuisse, das ist ein Zusammenschluss aus Patient:innenorganisationen, das sich im Bereich der neuromuskulären Krankheiten für die entsprechenden Patient:innen einsetzt. Zu diesem Zusammenschluss gehören auch ALS Schweiz und die aktuellen Muskelzentren in den neuromuskulären Zentren der Spitäler Bern, Zürich, St. Gallen, Base, Genf, Lausanne und EOC Ticino. Dort vernetzen sich bereits die Neurolog:innen und Patient:innenorganisationen und tauschen sich aus. Es gibt regelmässig Treffen, wenigstens einmal im Jahr. Die Schweizerische Stiftung für die Erforschung der Muskelkrankheiten (FSRMM) ist ebenfalls dabei, diese integriert klinische Trials und Grundlagenforschung. Myosuisse arbeitet als nationales Netzwerk, und wenn darüber hinaus weitere Vernetzungen aufgebaut werden sollen, wäre das über Myosuisse sicher am meisten Erfolg versprechend.

Welche Unterstützungsangebote für Patient:innen und ihre Familien halten Sie für besonders hilfreich? Wie sieht die Situation in der Schweiz aus? Und welchen Inhalt und Stellenwert haben diese Angebote?

M. Knoblauch: Früher hat die Muskelgesellschaft zusammen mit ALS Schweiz ALS Care Trainings angeboten. Es gab verschiedene Module, in denen Betroffene und Angehörige darüber aufgeklärt wurden, wie die Krankheit funktioniert und was sie zu erwarten haben. Seit diesem Jahr gibt es wieder ein Angebot von ALS Schweiz. Dabei geht es um Atmung, Kommunikation und den Krankheitsverlauf. Das sind unserer Erfahrung nach sehr wichtige Informationen für die betroffenen Patient:innen. Es ist wichtig, dass die Zentren landesweit einen ähnlichen Fokus haben und die Inhalte der Trainings dem aktuellen Stand der Forschung und Therapie entsprechen. Die Trainings sind gut und für Betroffene ein ausgezeichnetes Hilfsmittel, leider aber stellt die Finanzierung immer ein Problem dar.

**«Es ist wichtig,
sich in das Netzwerk Myosuisse zu
integrieren, dort findet man Kontakt zu
Ärzt:innen, Patient:innenorganisationen und
Care Management. Informationen, Massnahmen
und Initiativen sollten über dieses Netzwerk
kommuniziert werden.»**

**Welche Fortbildungsinitiativen halten Sie für
notwendig, um das Bewusstsein für ALS zu
erhöhen?**

M. Knoblauch: Bei den Care Trainings haben wir in der gesamten Schweiz gesehen, dass an diesen nicht nur Betroffene und ihre Angehörigen teilgenommen haben, sondern auch Care Professionals, Care-Manager:innen, Logopäd:innen und Spitex-Mitarbeiter:innen. Gerade das Wissen, das für die Pflege notwendig ist, ist leider zum Teil noch lückenhaft. Es sind seltene Krankheiten und manchmal Einzelfälle, wenn eine Person von einer Spitex in der Schweiz behandelt werden muss. Das ist auch finanziell ein schwieriges Thema. Ein regelmässiges Forum für Care Managing und die Ausbildung von Pflegefachleuten wäre sicher vorteilhaft. Oft hängen solche Initiativen ausschliesslich an einer Einzelperson.

**Denken Sie, dass das Bewusstsein für die
ALS-Erkrankung und deren Herausforderung
für Familie und Gesellschaft in der breiten
Bevölkerung genügend vorhanden ist?**

M. Knoblauch: Nein, das glaube ich nicht. Es ist meist nur bekannt, dass ALS-Erkrankung eine komplexe Erkrankung ist, mehr eher nicht. Wenn Personen mit ALS in Kontakt gekommen sind, ist punktuell Know-how vorhanden. Diese Personen werden sich immer daran erinnern. Die Ice Bucket Challenge hat die Krankheit ja grundsätzlich bekannt gemacht, aber was es bedeutet, ALS zu haben, was auf eine Person bzw. eine Familie zukommt, das ist schwierig zu vermitteln und der Bevölkerung, meiner Meinung nach, nicht bewusst.

**Ist die Gesellschaft genügend informiert über
Anlaufstellen nach einer ALS-Diagnose?**

M. Knoblauch: Leider ist sie vermutlich nicht ausreichend informiert, aber wahrscheinlich ist es auch nicht notwendig, die ganze Gesellschaft dafür zu sensibilisieren. Normalerweise läuft die Diagnose über die spezialisierten Zentren, die in Myosuisse vertreten sind. Dort gibt es ein funktionierendes Netzwerk, sodass die Anlaufstellen eigentlich klar sind. Die Ärzt:innen in Spitätern kennen die Patient:innenorganisationen und Spezialist:innen, die hier integriert sind. Insofern ist den Behandelnden das Netzwerk zur ALS bekannt. Natürlich sind Verbesserungen immer möglich. Die Zusammenarbeit zwischen den Zentren St. Gallen, Zürich, Bern und Lausanne und den Patient:innenorganisationen ALS Schweiz und EOC Ticino funktioniert wirklich gut.

In allen Zentren gibt es Care Nurses, die Patient:innen die erste Zeit betreuen und begleiten, bis dann auch die anderen Netzwerkpartner unterstützen können. Gerade bei ALS ist es wichtig, dass nicht nur die Diagnose gestellt wird, sondern eine Weiterbetreuung durch die Care Nurses in den Zentren stattfindet.

Was ist Ihnen besonders wichtig?

M. Knoblauch: Wenn man im Bereich neuromuskulärer Krankheiten arbeitet, ist es wichtig, sich in das Netzwerk Myosuisse zu integrieren, denn dort findet man Kontaktdaten von Ärzt:innen, Patient:innenorganisationen und Care Management. Auch Informationen, Massnahmen und Initiativen sollen über dieses Netzwerk kommuniziert werden. So kann etwas Nachhaltiges für die gesamte Schweiz geschaffen werden.

AUS DER SICHT DER BETREUUNG

Wichtig ist es, ALS-Erkrankte und deren Familien aufzufangen und gut zu unterstützen

**Bea Goldman**

MSc, RN Intensive Care

ALS-Care-Expertin

Medical Cannabis Care

APN Medical Cannabis & Neuropalliation

Dozentin

Welche Strategie empfehlen Sie, um die Lebensqualität von ALS-Patient:innen zu verbessern?

B. Goldman: Die Einbindung der Betroffenen in ein multiprofessionelles Versorgungsteam ist essenziell. Diese Versorgungsteams gibt es in der Schweiz im Muskelzentrum, bestehend aus ärztlichen und therapeutischen Diensten, Seelsorge, Neuropsychologie und Nurses. Es sieht sich als im therapeutischen Bündnis stehend und ist auch mit entsprechenden interdisziplinären Strukturen ausgestattet.

Das Finanzieren von Muskelzentren ist allerdings sehr schwierig. In der Praxis erfolgt meist eine Querfinanzierung durch Studienarbeit, wobei da wiederum nötige Effizienzsteigerungen die tiefergehende pflegerische Beratungstätigkeit beeinträchtigen oder verunmöglichen. In den grossen ausländischen Zentren sind es meist Advanced Nurse Practitioners (ANP), das heisst Pflegende mit erweiterten Kompetenzen und langjähriger Erfahrung, die Betroffene und ihr Umfeld gezielt medizinisch und pflegerisch betreuen, um eine grösstmögliche Lebensqualität zu erreichen.

Das Beibringen von Pflegetechniken und Copingstrategien will in öffentlichen Institutionen niemand finanzieren. Und so suchen Betroffene immer noch Unterstützung in Selbsthilfegruppen und Betroffenenvereinigungen.

Eine wohlwollende Zusammenarbeit zwischen den therapeutischen Partnern wirkt sich positiv auf das Vertrauen und die Adhärenz der Patient:innen und Angehörigen aus. Aus meiner Erfahrung kann ich sagen, je besser Betroffene und auch Angehörige informiert sind, je schneller sie eine passende Copingstrategie gefunden haben, desto selbstständiger können sie mit ihrer Erkrankung umgehen und das kann sich wiederum positiv auf die Lebensqualität und auch auf die Kosten auswirken.

Wie wichtig ist die Rolle der Palliativpflege und wie kann sie optimal in den Behandlungsplan integriert werden?

B. Goldman: ALS ist eine klassische neuropalliative Erkrankung. Daher sollte die Palliation von Anfang an integriert werden, was nicht immer so einfach ist und

«Support beim Coping und beim psychischen Überleben der ALS-Betroffenen sollte den gleichen Stellenwert bekommen wie die Fokussierung auf Verlaufsbeobachtungen, Datenerfassung und Symptomkontrolle.»

auch stark von der Art der Kommunikation aller Beteiligten abhängt. Die erfolgreichste Pflege war immer jene mit frühem Einbezug des Palliative-Care-Teams, wenn die Palliativ-Nurses ein Stand-by-Teil des Unterstützernetzwerkes und keine Unbekannten waren. Wichtig ist das Besprechen des Lebensendes und damit einhergehender Ängste, Wünsche, Unsicherheiten, aber auch von nötigen Planungsmassnahmen.

Welche Tipps können Sie generell Ihren Patient:innen mitgeben, damit sie mit der Erkrankung besser umgehen können?

B. Goldman: Betroffene müssen ihre eigene ALS-Form verstehen, Hilfe zulassen und lernen, trotz der aussichtslosen Situation Vertrauen und Hoffnung zu finden. Was hält die Betroffenen am Leben? Was ist ihnen wichtig? Was möchten sie noch erleben? Über diese Fragen nachzudenken und zu reden, ist wichtig. Eigene Copingstrategien zu entwickeln, End-of-life-Regelungen festzulegen und vorausschauend ein Netzwerk aufzubauen, kann ich ebenfalls raten. Neben den Angehörigen und der Palliativmedizin ist für mich persönlich Medizinalcannabis einer der drei Schlüssel für ein erfolgreiches ALS-Management. Sein Einsatz zur Neuroprotektion, Reduktion der Symptomlast, Verbesserung der Lebensqualität von Betroffenen und sekundär auch der Angehörigen verdient, wie ich finde, angesichts des grossen Benefitpotenzials bei vergleichsweise geringer Toxizität mehr Beachtung.

Was sind die grössten Herausforderungen in der Betreuung von ALS-Patient:innen? Dass die Patient:innen so unterschiedlich sind? Oder gibt es andere Punkte, die wichtig sind?

B. Goldman: Es gibt so unglaublich viele Herausforderungen, aber bedeutend ist, die Familien bzw. jene, die den Erkrankten am nächsten stehen, als Ganzes aufzufangen und sie so gut wie möglich zu unterstützen. Geht es den engsten Bezugspersonen gut, fühlen sie sich gesehen, wertgeschätzt und unterstützt, kann eine Pflege zu Hause machbar und v. a. erträglich sein. Je besser sich die Hauptpflegenden fühlen, desto besser geht es Betroffenen.

Herausfordernd für die Patient:innen sind die empfundene Hoffnungslosigkeit, die Gefühle der Sinnlosigkeit durch den Verlust der Kontrolle über das eigene Leben, die Gefühle der Inkohärenz und die kognitiven Einschränkungen, die sich vorrangig bei exekutiven Funktionen zeigen.

Schwierig für Angehörige und das medizinische Team sind Wahrnehmungs einschränkungen und Selbstüberschätzung der Betroffenen, ihre emotionale Abflachung sowie die Fixierung auf futile Strategien. Veränderungen der Persönlichkeit oder des Verhaltens sind mit grossem Leidensdruck und verminderter Lebensqualität der Angehörigen verbunden.

**Radicava® (Edaravone) bei amyotropher Lateralsklerose (ALS),
verlangsamt den Abbau der Körperfunktionen und verlängert die Überlebenszeit. [1,2]**

FÜR DIE GROSSEN UND KLEINEN MOMENTE DES LEBENS



¹Writing Group; Edaravone (MCI-186) ALS 19 Study Group. Lancet Neurol. 2017; 16(7): 505-512.
doi: 10.1016/S1474-4422(17)30115-1.

²Brooks et al. EClinicalMedicine. 2022 Aug 4; 52: 101590. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101590. eCollection 2022 Oct.

Radicava® Orale Suspension
(edaravone) 105 mg/5 mL

Kurzfachinformation, Stand der Informationen: Dezember 2022

RADICAVA® Infusionslösung 30 mg/100 ml. Zusammensetzung: Edaravone 0,3 mg/ml, Antiox. Natriumhydrogensulfit (E222); **Indikation:** Zur Behandlung der amyotrophen Lateralsklerose (ALS). **Dosierung:** RADICAVA Infusionslösung ist nur zur intravenösen Infusion bestimmt. Die empfohlene Dosis RADICAVA beträgt 60 mg und wird als intravenöse Infusion über einen 60-minütigen Zeitraum nach dem folgenden Schema verabreicht: Initialer Behandlungszyklus: 14 Tage tägliche intravenöse Gabe von 60 mg, gefolgt von einem 14-tägigen behandlungsfreien Zeitraum. Darauffolgende Behandlungszyklen: 10 Tage über einen Zeitraum von 14 Tagen verteilt intravenöse Gabe von 60 mg, jeweils gefolgt von einem 14-tägigen behandlungsfreien Zeitraum. **RADICAVA Suspension zum Einnehmen 105 mg/5 mL. Zusammensetzung:** Edaravone 105 mg/5 mL, Antiox. Natriumhydrogensulfit (E222). **Indikation:** Zur Behandlung der amyotrophen Lateralsklerose (ALS). **Dosierung:** RADICAVA Suspension zum Einnehmen ist nur zum Einnehmen bestimmt. Initialer Behandlungszyklus: 14 Tage tägliche orale Gabe von 5 ml (105 mg), gefolgt von einem 14-tägigen behandlungsfreien Zeitraum. Hierzu ist die Starterpackung zu verwenden. Darauffolgende Behandlungszyklen: 10 Tage über einen Zeitraum von 14 Tagen verteilt orale Gabe von 5 ml (105 mg), jeweils gefolgt von 14-tägigen behandlungsfreien Zeiträumen. **RADICAVA Infusionslösung und RADICAVA Suspension zum Einnehmen. Kontraindikationen:** RADICAVA ist bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber Edaravone oder einem seiner Bestandteile in der Krankengeschichte kontraindiziert. **Warnhinweise/Vorsichtsmassnahmen:** Wenn Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, ist die Behandlung mit RADICAVA sofort abzusetzen, eine Standardbehandlung einzuleiten und der Patient zu überwachen, bis die Komplikation abgeklungen ist. RADICAVA enthält Natriumhydrogensulfit, ein Sulfit, das allergische Reaktionen, einschließlich schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen und Bronchialkrämpfe (Bronchospasmen), anaphylaktischer Symptome und lebensbedrohlicher oder weniger schwerwiegender Asthmaepisoden hervorrufen kann. **Unerwünschte Wirkungen:** sehr häufig: Kontusion (15 %), Gehstörungen (13 %), Kopfschmerzen (10 %); häufig: Tinea-Infektion, Kopfweh, Ateminsuffizienz, Atemwegserkrankungen, Hypoxie, Ekzem, Dermatitis, Glykosurie. **Zusätzlich bei RADICAVA Suspension zum Einnehmen:** In einer unverblindeten Studie mit ALS-Patienten (n = 185), die 6 Monate lang mit Suspension zum Einnehmen behandelt wurden, traten Erschöpfung (7,6 %), Schwindelgefühl (3,8 %), Übelkeit (3,2 %), verminderter Appetit (2,7 %) und trockene Haut (2,2 %) auf. **Spontanberichte zu RADICAVA Infusionslösung:** Überempfindlichkeitsreaktionen (Rötungen, Quaddeln, Erythema multiforme) sowie Fälle von Anaphylaxie (Urtikaria, niedriger Blutdruck, Dyspnoe). **Interaktionen:** Pharmakokinetische Wechselwirkungen mit CYP-Enzymen, UGT oder wichtigen Transportern sind nicht zu erwarten. **Packungen:** RADICAVA Infusionslösung: 2 x 30 mg/100 ml Infusionsbeutel pro Packung; RADICAVA Suspension zum Einnehmen: Starterpackung mit 2 Mehrdosenflaschen zu 35 ml und Packung mit 1 Mehrdosenflasche zu 50 ml. **Verkaufskategorie:** B. **Zulassungsinhaberin:** Mitsubishi Tanabe Pharma GmbH, Düsseldorf. Zweigniederlassung Lenzburg, Hardstrasse 5, 5600 Lenzburg, Schweiz. Ausführliche Informationen sind der vollständigen Fachinformation zu entnehmen, abrufbar unter www.swissmedicinfo.ch. Vor einer Verschreibung ist die Fachinformation zu konsultieren.

RAD2024/05/0005



Mitsubishi Tanabe Pharma



MITSUBISHI
CHEMICAL
GROUP