DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 50, S. 1; Ausgabe 01 / 2016

Preisunterschiede bei onkologischen Arzneimitteln – neue Instrumente zur Preisregulierung sind gefragt

Zusammenfassung: In den letzten Jahren sind die Kosten für die medikamentöse Behandlung von Krebserkrankungen kontinuierlich gestiegen. Sie belasten in entwickelten Ländern zunehmend Budgets der Gesundheitssysteme und in einigen Ländern sogar die privaten Haushalte infolge hoher Zuzahlungen durch Patienten. Eine in Lancet Oncology im Dezember 2015 publizierte Studie hat jetzt erstmals die Fabrik-Abgabepreise im Jahr 2013 für 31 patentgeschützte neue onkologische Wirkstoffe in 16 europäischen Ländern, Australien und Neuseeland verglichen. Diese Untersuchung ergab beträchtliche Preisunterschiede zwischen den europäischen Ländern, wobei die Preise in Dänemark, Deutschland, Schweden und der Schweiz überdurchschnittlich hoch waren. Pharmazeutische Unternehmer (pU) haben bisher keine vernünftigen Erklärungen bzw. transparenten Berechnungen vorgelegt für die sehr unterschiedlichen Preise von onkologischen Arzneimitteln in Europa. Angesichts der demographischen Entwicklung, des weiterhin großen Bedarfs an besser wirksamen, gut verträglichen neuen onkologischen Wirkstoffen und der Kostenexplosion in der medikamentösen Therapie von Krebserkrankungen muss einer ausschließlich marktwirtschaftlich orientierten Preisgestaltung durch pU vonseiten der Politik wirksam begegnet werden. Es ist Aufgabe der gesundheitspolitischen Entscheidungsträger, durch geeignete Instrumente der Preisregulierung zu verhindern, dass durch überhöhte Preise die nachhaltige solidarische Finanzierung unseres Gesundheitssystems gefährdet wird bzw. angesichts begrenzter Ressourcen Rationierung erfolgt.

Die direkten Kosten für die Behandlung von Patienten mit Krebserkrankungen sind in den letzten Jahren rapide gestiegen und lagen in den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union (EU) im Jahr 2009 durchschnittlich bei 102 €/Einwohner (1). Seitdem sind die Kosten kontinuierlich weiter gestiegen und belasten in den Industrienationen, aber auch in Schwellenländern, zunehmend die Budgets der Gesundheitssysteme, aber auch der privaten Haushalte (z.B. infolge hoher Zuzahlungen durch Patienten in den USA). Dies überrascht nicht angesichts der (a) demographischen Entwicklung mit Anstieg der Prävalenz an Krebserkrankungen bei alternder Bevölkerung, (b) der zahlreichen fortgeschrittenen Krebserkrankungen mit weiterhin großem Bedarf an besser wirksamen medikamentösen Therapien, (c) dem deshalb sehr lukrativen Marktvolumen für pU und (d) der mit neuen onkologischen Wirkstoffen gut gefüllten Pipelines bei den pU (2, 3). Analysten des „IMS Institute for Healthcare Informatics“ prognostizieren in ihrem aktuellen Bericht zur Entwicklung der medikamentösen Therapie von Krebserkrankungen für das Jahr 2018 Ausgaben weltweit in Höhe 117-147 Mrd. US-$ mit einem jährlichen Umsatzwachstum von 6-8% gegenüber 2014 (3).

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Deutschland gehört in der EU zu den Ländern mit den höchsten Kosten für die Behandlung von Krebserkrankungen. Im Jahr 2009 wurden bei uns hierfür etwa 5% der gesamten Ausgaben im Gesundheitswesen aufgewendet (1). Dabei waren die Ausgaben für onkologische Arzneimittel – nach den Ausgaben für die stationäre Behandlung von Krebspatienten – der zweithöchste Kostenfaktor. Bereits heute verursachen onkologische Arzneimittel rund 15% der Gesamtkosten aller Arzneimittel und sind in Deutschland mit 4,7 Mrd. € im ambulanten Bereich die umsatzstärkste Wirkstoffgruppe im Arzneimittelmarkt der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV; 4).

Der wichtigen, bisher nicht untersuchten Frage, wie sich die Preise für onkologische Arzneimittel in Europa (und Australien, Neuseeland) unterscheiden, widmet sich eine im Dezember 2015 in Lancet Oncology publizierte Studie von Wissenschaftlern, u.a. des WHO „Collaborating Center“ und des österreichischen Bundesinstituts für Gesundheitswesen (GÖG/ÖBIG; 5). Die Erstautorin, Sabine Vogler, leitet das WHO-Kooperationszentrum für Arzneimittelpreisbildung und -erstattung. Verglichen wurden die Preise im Jahr 2013 für insgesamt 31 onkologische Arzneimittel, die im Zeitraum zwischen 2000 (Interferon alfa 2b, Trastuzumab) und 2011 (Abirateron) in Europa – meist zentral von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) – und Australien zugelassen wurden. Darunter befanden sich in Europa 10 Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden (Orphan drugs). Eine wesentliche Voraussetzung für die Auswahl dieser 31 onkologischen Arzneimittel war, dass sie in mindestens 10 der 16 ausgewählten europäischen Länder auf dem Markt verfügbar waren. Verglichen wurden ausschließlich Preise für patentgeschützte Arzneimittel, da sich für sie die Arzneimittelpreisbildung deutlich von der für Generika unterscheidet. Die Preise für die 16 europäischen Länder wurden vom GÖG/ÖBIG bereitgestellt. Nur die offiziellen Preise ohne Berücksichtigung der ohnehin meist vertraulichen Preisnachlässe bzw. Rabatte sind in die Analyse eingegangen. Als Maßeinheit wurde der Fabrik-Abgabepreis (FAP) pro Einheit (z.B. 1 Ampulle mit 100 mg oder 1 Tablette/Kapsel mit 10 mg) ausgewählt. Dies ist ein übliches Vorgehen bei Preisvergleichen, um Arzneimittel mit unterschiedlichen Packungsgrößen bewerten zu können. Für 20 der 31 ausgewählten onkologischen Arzneimittel waren Preisangaben in zumindest 15 Ländern verfügbar, darunter für 5 (Bortezomib, Erlotinib, Gefitinib, Imatinib, Trastuzumab) in allen 18 Ländern und für 4 (Bevacizumab, Lapatinib, Pemetrexed, Sunitinib) in 17 Ländern. Nur bei 2 Ländern waren für fast zwei Drittel der onkologischen Wirkstoffe keine Preisangaben vorhanden (Neuseeland, Portugal). Demgegenüber lagen in Dänemark, Deutschland, Finnland und Schweden Preisangaben für alle 31 Arzneimittel vor und in Großbritannien, Nordirland, Italien, Norwegen und Österreich für 30 Arzneimittel. Bei keinem der 31 onkologischen Arzneimittel lag der Preis pro gewählter Maßeinheit (d.h. Preis für 1 Tablette/Kapsel oder 1 Ampulle) niedriger als 10 € in den 18 Ländern. Für 4 onkologische Arzneimittel lag der durchschnittliche FAP pro Einheit zwischen 250 und 500 €, für 2 Arzneimittel zwischen 500 und 1000 € und für 7 Arzneimittel höher als 1.000 €, darunter für einen Wirkstoff (Plerixafor) sogar höher als 5.000 €.

Die Preisunterschiede zwischen dem Land mit den höchsten und dem mit den niedrigsten Preisen waren teilweise beträchtlich. Sie variierten zwischen 28% und 50% bei 10, zwischen 50% und 100% bei 16 und zwischen 100% und 200% bei 3 onkologischen Arzneimitteln. Der Preis für das patentgeschützte Arzneimittel des Zytostatikums Gemcitabin (Gemzar®) unterschied sich sogar um

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

388% und für Interferon alfa 2b (Intron A®, verschiedene Generika) um 223%, jeweils zwischen dem Land mit dem höchsten und dem niedrigsten Preis. Großbritannien, Griechenland, Portugal und Spanien hatten generell niedrigere Preise für die analysierten Arzneimittel. Demgegenüber fielen Dänemark, Deutschland, Schweden und die Schweiz als Ausreißer auf wegen überdurchschnittlich hoher Preise (s. Tab. 1). Bei Ländern mit nur wenigen Preisangaben bzw. auf dem Markt verfügbaren Arzneimitteln (z.B. Portugal) ist die Aussagekraft dieser Analyse natürlich eingeschränkt. Viele der in dieser Analyse berücksichtigten europäischen Länder – und teilweise auch Australien – benutzen heute die „externe Preisreferenzierung" als Strategie für die Regulierung der Preisbildung bei erstattungsfähigen, patentgeschützten Arzneimitteln (EPR; 6, 7). Dabei wird in einer Stichprobe eine unterschiedliche Anzahl an Referenzländern ausgewählt und meist der Durchschnitt der FAP als Bezugswert („benchmark") für die Referenzierung herangezogen (6). Drei der vier Länder mit besonders hohen Preisen für onkologische Arzneimittel (Dänemark, Deutschland, Schweden) – und hohem Bruttoinlandsprodukt (BIP) – werden häufig für die EPR herangezogen, wobei Deutschland als größter, sehr umsatzstarker Arzneimittelmarkt in Europa eine besondere Bedeutung zukommt. Die EPR wurde in Schweden im Jahr dieser Untersuchung (2013) nicht zur Regulierung der Preisbildung herangezogen.

Als Manko ihrer Auswertung erwähnten die Autoren vor allem die unzureichende Transparenz bei den häufig vertraulich ausgehandelten Preisnachlässen bzw. Preisrabatten (5). Als weitere Einschränkungen bei der Interpretation der Ergebnisse nannten die Autoren unter anderem die gewählte Maßeinheit, die nicht unbedingt die (auch vom Volumen abhängigen) Ausgaben für die öffentlich finanzierte Gesundheitsversorgung und die Kosten der Behandlungszyklen widerspiegeln. Darüber hinaus wurde die unterschiedliche ökonomische Situation der europäischen Länder nicht berücksichtigt, beispielweise durch Abwägen der Preisunterschiede im Hinblick auf das jeweilige BIP oder die Kaufkraftparität (5).

In einem Kommentar zu dieser Studie wurde eine weitere Auswertung zu den aktuellen Preisen onkologischer Arzneimittel in Europa mitgeteilt (8). Sie bestätigt die Ergebnisse des WHO-Kooperationszentrums und ergab ebenfalls deutliche Unterschiede in den offiziellen Preisen bzw. Listenpreisen zwischen 15 analysierten europäischen Ländern, darunter auch Deutschland. Die Autoren monieren zu Recht, dass pU bis heute keine vernünftigen Erklärungen bzw. transparente Berechnungen für diese derart unterschiedliche Preisbildung in Europa vorgelegt haben. Außerdem kritisieren sie, dass viel zu selten Vereinbarungen auf nationaler Ebene getroffen wurden, die echte therapeutische Fortschritte bei onkologischen Arzneimitteln belohnen und gegebenenfalls Preise bei steigendem Umsatz reduzieren.

Bei der Interpretation der teilweise enormen Preisunterschiede von onkologischen Arzneimitteln in Europa sind einige Aspekte zu berücksichtigen. Prinzipiell ist heute für die Zulassung und den Marktzugang von onkologischen Arzneimitteln der Nachweis von Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und pharmazeutischer Qualität ausreichend. Eine pharmakoökonomische Bewertung der Wirtschaftlichkeit eines Arzneimittels – d.h. zusätzlicher Nutzen im Verhältnis zu den zusätzlichen Kosten – erfolgt durch die EMA nicht. Die Preisbildung und -erstattung bei Arzneimitteln ist somit nationale Angelegenheit der jeweiligen EU-Mitgliedsstaaten (5, 6, 8, 9). Ein Arbeitspapier der

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD; 10) sowie eine 2015 veröffentlichte Studie der Technischen Universität (TU) Berlin (5), basierend auf einer umfassenden Stichprobe von 16 europäischen Gesundheitssystemen, haben teilweise beträchtliche Unterschiede aufgezeigt hinsichtlich der regulatorischen Mechanismen, die die Arzneimittelversorgung in Europa prägen. Diese beziehen sich unter anderem auf die Erstattung von rezeptpflichtigen Arzneimitteln, die Verwendung von Kosten-Nutzen-Bewertungen bei Entscheidungsprozessen und das Ausmaß der Regulierung der von pU bei Markteintritt geforderten Preise. Die Arzneimittelversorgung in der deutschen GKV weist im Vergleich zu anderen europäischen Ländern – auch nach Umsetzung des Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes (AMNOG; 11) – eine sehr „geringe" Verzögerung auf zwischen Marktzulassung eines neuen Arzneimittels und seiner tatsächlichen, öffentlich finanzierten Anwendung (6). Eine Erstattungsfähigkeit besteht praktisch für alle neuen Arzneimittel. Diese vergleichsweise „großzügige" Erstattungsfähigkeit von rezeptpflichtigen Arzneimitteln, verbunden mit eher niedrigen Zuzahlungen durch die Versicherten, führt zu sehr hohen öffentlich finanzierten Arzneimittelausgaben pro Kopf im Vergleich zu anderen europäischen Ländern (6). Bei den meist kostspieligen onkologischen Arzneimitteln wirkt sich dies natürlich besonders stark auf die Arzneimittelausgaben aus. Da Deutschland – anders als es in Verlautbarungen der Verbände der pharmazeutischen Industrie häufig beklagt wird (12) – weder vor der Herausforderung steht, einen besseren Zugang zu neuen Arzneimitteln mit belegtem Zusatznutzen zu gewährleisten, noch niedrigere finanzielle Hürden einzuführen, verdienen Kosten und Qualitätsaspekte weiterhin die meiste Aufmerksamkeit (6). Dies gilt in besonderem Maße auch für patentgeschützte onkologische Arzneimittel, bei denen Rabattverträge oder Festbeträge zur Verbesserung der Wirtschaftlichkeit im ambulanten Bereich nur sehr selten existieren und im Krankenhaussektor bedeutsame Preisnachlässe bzw. günstige Konditionen bei großer Nachfrage in Verhandlungen zwischen Krankenhausapothekern und Großhändlern oder pU fast nie erzielt werden können.

Der Ansatz des „*value-based pricing*" (nutzenbasierte Preisbildung) gewinnt deshalb als alternative Strategie der Preisbestimmung heute zunehmend an Bedeutung (6). Leider existiert jedoch derzeit keine international eindeutige Definition des „Nutzens", obwohl die meisten europäischen Länder inzwischen als Instrument für die Preisbildung nutzenbasierte Elemente enthalten (6, 10).

In der Onkologie liegen zum Zeitpunkt der Zulassung neuer Wirkstoffe Erkenntnisse zum patientenorientierten Nutzen häufig nicht oder nur lückenhaft vor – aufgrund der bekannten und auch im ARZNEIMITTELBRIEF dargestellten Defizite in den für die Zulassung relevanten klinischen Studien („pivotal trials"; 2, 13, 14). Es ist deshalb häufig schwer zu entscheiden, ob ein neuer onkologischer Wirkstoff, der beispielsweise bei fortgeschrittenen soliden Tumoren zu einer Verkleinerung des Tumors oder Verlängerung des progressionsfreien Überlebens führt, dabei jedoch das Gesamtüberleben nicht oder nur wenige Wochen verlängert, als „ineffektiv", nur „marginal effektiv" oder „klinisch nützlich" zu bewerten ist. Auch deshalb sind nach Zulassung weitere klinische Studien unverzichtbar, die neue onkologische Wirkstoffe mit dem jeweiligen medikamentösen Versorgungsstandard vergleichen. Um aussagefähige Erkenntnisse für die „Regelversorgung" (im Alltag) zu erhalten, sollten sie möglichst unabhängig von den ökonomischen Interessen der pU konzipiert werden, eine hohe qualitative Ergebnissicherheit (geringes Verzerrungspotenzial)

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

gewährleisten und den Einfluss auf wesentliche patientenrelevante Parameter wie Letalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität untersuchen (2, 13). Außerdem ist – da sich der Zusatznutzen neuer Arzneimittel zum Zeitpunkt der Markteinführung in der Regel noch nicht genau abschätzen lässt – gerade in der Onkologie neben der frühen besonders eine späte Nutzenbewertung (z.B. zwei bis drei Jahre nach Markteinführung des jeweiligen Wirkstoffs) anhand guter wissenschaftlicher Evidenz eine wichtige Voraussetzung für die am Zusatznutzen orientierte Festlegung eines angemessenen Preises (2). Dabei muss allerdings bedacht werden, dass die Frage nach dem angemessenen Preis neben empirischen Informationen über ein (möglichst gut untersuchtes und definiertes) Nutzen-Schaden-Profil auch eine Aussage zum „Wert" eines bestimmten Arzneimittels erfordert. Dieser Sachverhalt spiegelt sich auch in der aktuellen Debatte um das „*value-based pricing*" wider. Die Gesellschaft muss entscheiden, welchen (Gegen-) Wert sie für einen bestimmten Preis fordert. Die nutzenbasierten Bewertungen sind selbstverständlich abhängig von klinischen Kontextfaktoren (z.B. Art der Erkrankung, bestehende Therapiemöglichkeiten), aber auch von kulturell beeinflussten Präferenzen und Prioritäten einer Gesellschaft (2). Onkologen können diesen Prozess durch ihre fachliche Expertise und die Erfahrungen in der Behandlung von Patienten unterstützen. Sie sind aber, anders als bei ihren Entscheidungen am Krankenbett, dafür nicht verantwortlich. Entscheidungen über die Verteilung der Mittel müssen vielmehr von der Politik beziehungsweise demokratisch legitimierten Institutionen getroffen werden (15). Die Onkologie in Europa steht auch in den nächsten Jahren vor der Herausforderung, dass einerseits neue Wirkstoffe mit klinisch belegtem Nutzen für Patienten rasch verfügbar sein sollten, andererseits aber die nachhaltige solidarische Finanzierung unseres Gesundheitssystems nicht gefährdet werden darf durch exorbitante Preise für Arzneimittel. Sie korrelieren nämlich weder mit dem Innovationsgrad bzw. klinischen Nutzen dieser Wirkstoffe noch mit den Kosten für Forschung und Entwicklung sowie Herstellung (16-18).

Es ist erfreulich, dass vor dem Hintergrund einer stärker am klinischen Nutzen orientierten Preisbildung sowohl die American Society of Clinical Oncology (ASCO) als auch die European Society for Medical Oncology (ESMO) kürzlich Vorschläge unterbreitet haben, wie Ärzte anhand prospektiver randomisierter kontrollierter Studien (RCT) den klinischen Nutzen neuer onkologischer Wirkstoffe bzw. von Therapiestrategien quantitativ ermitteln können (19, 20). Beide Vorschläge basieren auf Scores, die für eine Punktwertung Parameter heranziehen wie Verlängerung von Gesamt- oder progressionsfreiem Überleben, Verbesserung der Lebensqualität bzw. der durch die Tumorkrankheit verursachten Symptome und/oder Verminderung der Toxizität der Behandlung. Das von der ASCO vorgeschlagene Instrument zur Beurteilung des Wertes medikamentöser Therapieoptionen in der Onkologie berücksichtigt auch die Kosten der Arzneimittel und gegebenenfalls die Zuzahlung der Patienten. Beide Scores sind als „work in progress" zu verstehen und müssen hinsichtlich Anwendbarkeit in onkologischen RCT weiter überprüft bzw. fortentwickelt werden.

Literatur

1. Luengo-Fernandez, R., etal.: Lancet Oncol. 2013,**14**, 1165. Link zur Quelle
2. Ludwig, W.-D., und Schildmann, J.:Onkologe 2015, **21**, 708. Link zur Quelle

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

3. IMS Institute forHealthcare Informatics: Develoments in Cancer Treatments, Market Dynmics,Patient Access and Value. Global Oncology Trend Report 2015. Link zur Quelle
4. Schwabe, U., und Paffrath, D.(Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2015. Springer-Verlag Berlin Heidelberg,2015. AMB 2015, **49**, 80DB01. Link zur Quelle
5. Vogler, S., et al.:Lancet Oncol. 2015, Published OnlineDecember 3, 2015. Link zur Quelle
6. Busse, R., et al.:Arzneimittelversorgung in der GKV und 15 anderen europäischenGesundheitssystemen. Ein systematischer Vergleich. Link zur Quelle
7. van Harten, W.H., et al.: Lancet Oncol. 2015, Published Online December 3, 2015. Link zur Quelle
8. AMB 2008, **42**, 25 Link zur Quelle . AMB2008, **42**, 65. Link zur Quelle
9. Aggarwal, A., et al.:J. Cancer Policy 2014, **2**, 1. Link zur Quelle
10. Paris, V., und Belloni, A. (2013): „Value in PharmaceuticalPricing“, *OECD Health Working Papers*, No. 63, OECD Publishing, Paris. DOI: Link zur Quelle
11. AMB 2010, **44**, 89. Link zur Quelle
12. http://www.bpi.de/fileadmin/media/ bpi/Downloads/Internet/Presse/Pressemitteilungen/2015-11-12_BPI_PM__Pharmadaten_ 2015_Ueberregulierung_macht_ Pharmaindustrie_zu_schaffen.pdf Link zur Quelle
13. Ludwig, W.-D., und Schott, G.: Onkologie 2013, **36Suppl. 2**, 17. Link zur Quelle
14. AMB 2014, **48**, 16DB01. Link zur Quelle
15. Ludwig W.-D., et al.: Onkologe 2009, **15**, 1004. Link zur Quelle
16. Experts in chronic myeloid leukemia:Blood 2013, **121**, 4439 Link zur Quelle . AMB 2013, **47**, 33. Link zur Quelle
17. Fojo, T., et al.: JAMA Otolaryngol.Head Neck Surg. 2014, **140**, 1225. Link zur Quelle AMB 2015, **49**,40DB01. Link zur Quelle
18. Mailankody, S., und Prasad, V.: JAMAOncol. 2015, **1**, 539 Link zur Quelle . Erratum: JAMA Oncol. 2015, **1**,544. AMB 2015, **49**, 40DB01. Link zur Quelle
19. Schnipper,L.E., et al.: J. Clin. Oncol. 2015, **33**, 2563. Link zur Quelle
20. Cherny, N.I., et al.: Ann. Oncol. 2015,**26**, 1547. Link zur Quelle

Tabelle 1
Bedeutung verschiedener Risikofaktoren für eine Aortendissektion im Alter zwischen 18 und 49 Jahren

Risikofaktor	Adjustierte Odds Ratio (CI)*	p
Amphetamin-Missbrauch	3,33 (2,37-4,69)	< 0,0001
Kokain-Missbrauch	1,60 (1,35-1,89)	< 0,0001
Rauchen	1,36 (1,23-1,49)	< 0,0001
Arterielle Hypertonie	7,68 (7,05-8,37)	< 0,0001
Autounfall (Trauma)	3,57 (2,67-4,76)	< 0,0001
Aortenisthmusstenose	4,57 (1,94-10,76)	0,0005
Bikuspide Aortenklappe	45,07 (32,76-62,00)	< 0,0001
Marfan Syndrom	374,71 (324,88-432,17)	< 0,0001

* = 95%-Konfidenzintervall

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.