

# 2018 / Jahresbericht



[www.ecfs.eu/ctn](http://www.ecfs.eu/ctn)  
[ecfs-ctn@uzleuven.be](mailto:ecfs-ctn@uzleuven.be)  
Tel : +32-479 983839

# Inhalt

<b>Botschaft der CTN-Direktorin</b>	<b>3</b>
<b>Klinische Studien und CTN</b>	<b>8</b>
Was sind klinische Studien?	
Wie gestaltet ein europäisches Netzwerk die Forschung?	
Wann wurde das ECFS-CTN gegründet?	
<b>CTN-Struktur und Steuerung</b>	<b>10</b>
Welche Zentren sind beteiligt und warum?	
Wie arbeitet das CTN?	
<b>Förderung</b>	<b>12</b>
<b>Aktivitäten des CTN</b>	<b>14</b>
Prüfung von Studienprotokollen	
Standardisierung von Verfahren und Messgrößen für klinische Studien	
Qualität und Weiterbildung	
Machbarkeitsstudien	
Fachkundige Beratung der Regulierungsbehörden	
Sicherheitsüberwachung in Studien	
Erhöhung der Forschungskapazität	
<b>Aktive klinische Studien im ECFS-CTN im Jahr 2018</b>	<b>22</b>
<b>Europäische Forschungsprojekte</b>	<b>24</b>
<b>HIT-CF</b>	<b>26</b>
<b>Finanzbericht 2018</b>	<b>30</b>
<b>Anhang - Vom ECFS-CTN unterstützte Studien</b>	<b>32</b>



## Botschaft der CTN-Direktorin



**Silke van Koningsbruggen-Rietschel**  
Direktorin ECFS-CTN

Liebe Freunde,

Wir freuen uns, Ihnen den Jahresbericht 2018 der European Cystic Fibrosis Society - Clinical Trial Network (ECFS-CTN) vorzustellen. Dieser Bericht gibt Ihnen einen Überblick über unsere Arbeit im Jahr 2018 mit allgemeinen Informationen über das CTN, Aktivitäten im Netzwerk, einer Liste klinischer Studien, einer Beschreibung der verschiedenen europäischen Forschungsprojekte sowie einem Überblick über das HIT-CF-Programm - um nur die wichtigsten Themen zu nennen.

Dieser Jahresbericht ist das Ergebnis einer ausgezeichneten Zusammenarbeit mit Patienten und Patientenorganisationen, die ihre hochgeschätzten Ideen eingebracht haben; die verschiedenen Zitate von Patienten unterstreichen die wichtige Arbeit, die innerhalb des CTN geleistet wurde. Vielen Dank an Sie alle für Ihr großes Engagement.

Unsere Mission innerhalb des CTN ist es, "die klinische Forschung im Bereich CF zu intensivieren und die Patienten so schnell wie möglich mit neuen Medikamenten zu versorgen".

Wir alle haben 2018 sehr hart gearbeitet und weitere Meilensteine unserer Mission erreicht: Wir haben die klinische Forschung im Bereich CF intensiviert und wir haben unseren Patienten wieder zu neuen Medikamenten verholfen!

2018 war ein sehr arbeitsreiches Jahr für das ECFS-CTN: 31 Studien wurden in unserem Netzwerk an 43 Zentren in 15 Ländern durchgeführt. Die meisten Studien waren Phase-III-Studien, die die Fortschritte widerspiegeln, die wir bei der Weiterentwicklung der Wirkstoffe in den letzten Jahren gemacht haben; wir haben auch eine zunehmende Zahl von Phase-I-Studien sowie hochkomplexe Phase-II-Studien erlebt.

Die Zahl der pädiatrischen bzw. Studien für Erwachsene und Kinder hat ebenfalls einen deutlichen Anstieg gezeigt, was auf die Fortschritte verweist, die wir bei der Entwicklung von Therapien für unsere jüngeren Patienten erzielen. Es wurden 11 Machbarkeitsstudien mit einer nahezu perfekten Rücklaufquote an allen Zentren durchgeführt. Die bevorstehende hohe Zahl klinischer Studien erfordert in naher Zukunft unsere volle Netzwerkkapazität, um neue Therapien für alle unsere Patienten weiterzuentwickeln: CFTR-Modulatoren mit höherer Wirksamkeit, Gen- und mRNA-Therapien, Read-Through-Agents, Antisense-Oligonukleotide (ASOs), ENaC-Blocker (epitheliale Natriumkanalblocker), antientzündliche Substanzen, Antibiotika, Biofilm zerstörende Mittel, etc.

Um diesen zukünftigen Herausforderungen gerecht zu werden,

wird unser Netzwerk im Jahr 2020 weiter ausgebaut: Wir begrüßen 15 neue, hochwertige Zentren. Bis dahin wird das CTN 58 Zentren in 17 Ländern repräsentieren, in denen 21.500 Patienten betreut werden.

Wir danken den folgenden Organisationen für die Finanzierung unserer Arbeit im Jahr 2018: ECFS, die US Cystic Fibrosis Foundation (CFF) sowie die europäischen Patientenorganisationen aus Frankreich, Großbritannien, Italien, Belgien, den Niederlanden, der Schweiz, Luxemburg und Deutschland.

Die Verwaltung komplexer Daten und die Entwicklung dieses ausgezeichneten Berichts dauert sehr lange. Wir alle möchten Fiona Dunlevy - Qualitätsmanagerin des CTN - für ihre hervorragende Arbeit in unserem Netzwerk danken.

**“Klinische Forschung im CF-Bereich intensivieren und neue Medikamente für die Patienten entwickeln.”**

Außerdem möchten wir uns bei Kate Hayes, der Koordinatorin des Standardisierungskomitees, für ihr großes Engagement und ihren hervorragenden Beitrag bedanken.

Unser Netzwerk hätte ohne ein sehr starkes Team nicht das heutige Maß an Erfolg erreichen können. Mein Dank gilt auch dem Koordinationsteam Veerle Bulteel, Anne Verbrugge und Katia Reeber für ihre hervorragende Arbeit sowie den Mitgliedern des Executive Committee Damian Downey, Lieven Dupont, Dorota Sands, Nick Simmonds, Nadine Dufeu und Paola de Carli für ihre unerschütterliche Unterstützung und Beratung.

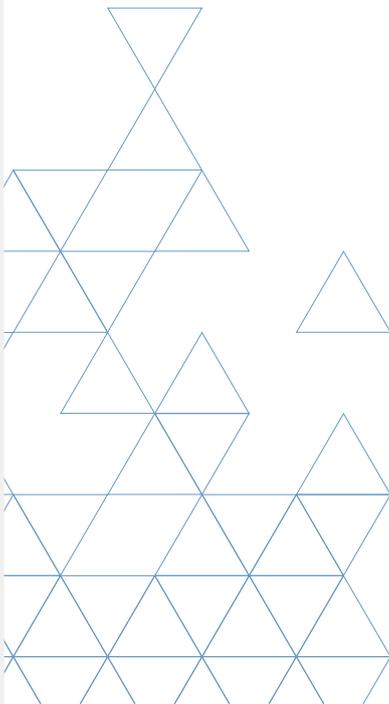
Lassen Sie uns diesen guten Weg und diese ausgezeichnete Teamarbeit beibehalten, um zukünftige Therapien für alle unsere Patienten zu entwickeln, unabhängig von Genotyp und Alter!

Bitte geben Sie uns Ihr Feedback zu diesem Bericht und kontaktieren Sie uns, wenn Sie Punkte haben, die Sie in zukünftige Geschäftsberichte aufgenommen sehen möchten.

Hochachtungsvoll



**Silke van Koningsbruggen-Rietschel**  
Direktor ECFS-CTN



DOWNLOAD des Reports  
als PDF unter  
[www.ecfs.eu/ctn](http://www.ecfs.eu/ctn)



„Als ich mich zum ersten Mal entschied, am Protokoll-Review-Prozess teilzunehmen, dachte ich, dass dies vielleicht nur eine Überprüfung sein wird, ob offensichtliche Dinge angesprochen werden. Als ich das erste Protokoll durchging, wurde mir klar, dass es für einen Patienten sinnvoll ist, Kommentare abzugeben, denn was für einen Patienten offensichtlich ist, ist für einen Protokollschreiber nicht unbedingt offensichtlich. Z.B. die Zeit, die für die Durchführung einer Routinekontrolle während der Studie benötigt wird und die damit verbundenen Auswirkungen auf die Lebensqualität. Es gibt viele Aspekte, von denen man weiß, dass sie wichtig sind, wenn man das Protokoll durchgeht, und die sonst gar nicht aufgefallen wären. Ich bin froh, dass ich dem Netzwerk zur Protokollbewertung beigetreten bin, und ich hoffe, dass ich einen nützlichen Beitrag zu diesem Prozess geleistet habe.“

Roberto, CF-Betroffener aus Italien

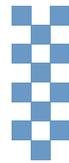
Ein Projekt der  
EUROPEAN CYSTIC  
FIBROSIS SOCIETY  
(ECFS)



# 2018 UNSER JAHR IN ZAHLEN

## HIT-CF-EUROPE

EU gefördertes Projekt gestartet



Unterstützung bei der  
**Erstellung**  
von Studientrainings für Kinderärzte



Fortsetzung der

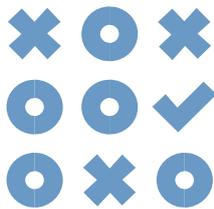
Arbeit zum

## PROMS

“Patient reported

outcome measures“ Projekt

**362** PATIENTEN neu in Studien eingeschlossen



Machbarkeits-  
prüfung für **11**  
Studien



**3**

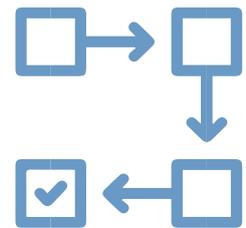


**EU-**  
geförderte Projekte  
laufen

Neues Forschungs-  
personal finanziert  
in



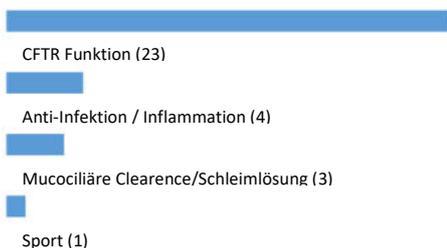
**19** Zentren



**20** Protokolle

von **10** Pharmaunternehmen  
geprüft durch CF-Betroffene,  
ihre Familien, Ärzte,  
Studienkoordinatoren und  
Statistiker

**31** aktive Studien unterstützt



# Klinische Studien und CTN

## Wie funktioniert es?

### Was sind klinische Studien?

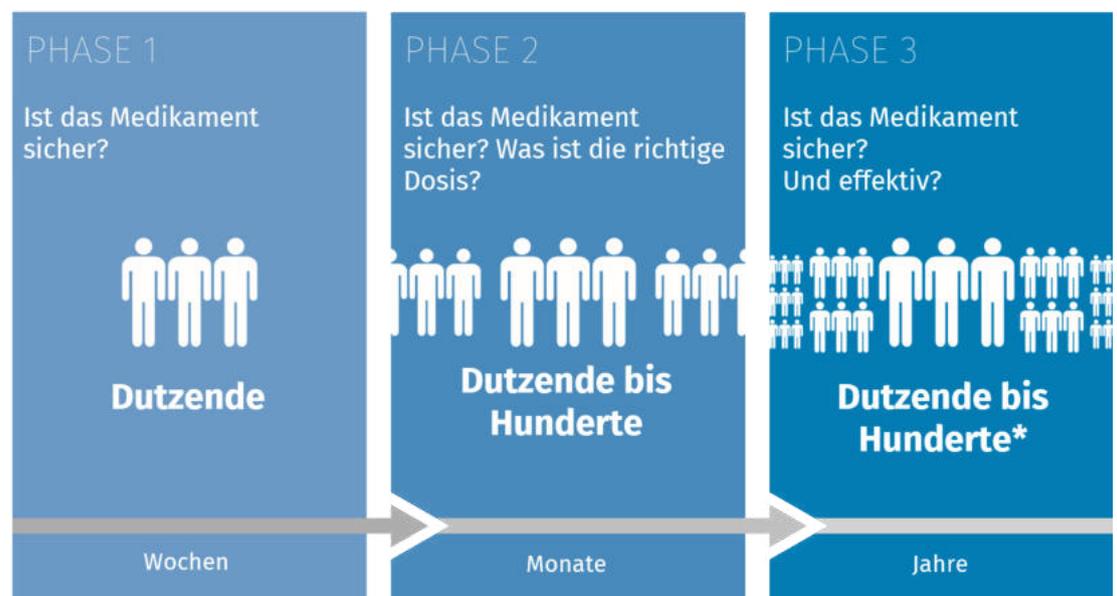
**In klinischen Studien nehmen gesunde Menschen und/oder Patienten ein neues Medikament ein, um den Forschern zu helfen, festzustellen, ob das Medikament sicher und wirksam bei der Behandlung der betreffenden Krankheit ist.**

Alle Medikamente, auch die für CF, werden in mehreren klinischen Studien von Phase 1 bis Phase 3 getestet. Nach der Zulassung werden weitere Sicherheitsprüfungen in Phase-4-Studien ("real world") fortgesetzt. Für Phase-4-Studien arbeiten wir mit dem ECFS-Patientenregister zusammen.

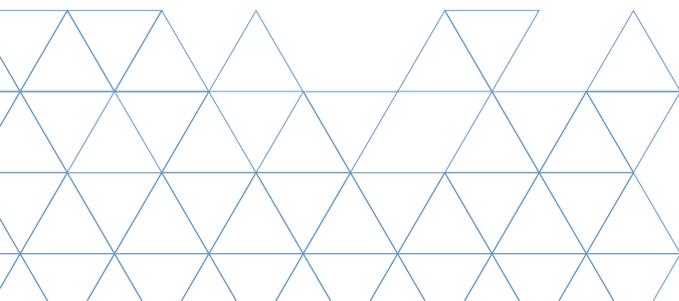
Wo finde ich mehr Informationen über klinische Studien?

Schauen Sie sich z.B. dieses Faltblatt des englischen CF Trust an: <https://www.cysticfibrosis.org.uk/get-involved/clinical-trials/taking-part-in-clinical-trials>

Fragen Sie Ihre nationale Patientenorganisation nach Informationen in Ihrer Sprache.



\*Da sich das Studiendesign für seltene Krankheiten verbessert, werden weniger Patienten benötigt, um Medikamente zu testen.



# ECFS-CTN

## Unsere Mission

### Wie gestaltet ein Europäisches Netzwerk die Forschung?

Ziel des ECFS-CTN ist es, die klinische Forschung im Bereich CF zu intensivieren und die Patienten so schnell wie möglich mit neuen Medikamenten zu versorgen.



Verstärkt die Zusammenarbeit zwischen der gesamten CF-Gemeinschaft (Patienten, Patientenorganisationen, Pharmaindustrie und akademische Forscher)



Austausch von Fachwissen in allen Ländern zur Standardisierung von Forschungsverfahren und -maßnahmen



Gibt den Mitgliedszentren eine stärkere Stimme bei Konflikten im Rahmen klinischer Studien



Fördert qualitativ hochwertige Forschung durch Ausbildung von Personal und Überwachung der Zentren-Performance

### Wann wurde das ECFS-CTN gegründet?

Das ECFS-CTN wurde 2008 durch die ECFS und EuroCareCF (durch die EU gefördertes Projekt) gegründet. Die Cystic Fibrosis Foundation (CFF) in den USA hatte bereits ein erfolgreiches Studiennetzwerk etabliert (CFF-Therapeutic Drug Development Network (CFF-TDN)) und sie gaben wichtige Hilfe beim Set-up der Verfahren.



# CTN Struktur und Steuerung

## Die Organisation

### Welche Zentren sind involviert und warum?

Was ist, wenn meine Stadt nicht auf der Karte steht? Kann ich trotzdem an Studien teilnehmen?

Fragen Sie Ihr CF-Team nach klinischen Studien in Ihrer Nähe!

Es gibt 43 CTN Zentren in 15 Ländern in Europa. Mitgliedszentren haben eine gute Erfolgsbilanz in klinischen Studien, hochqualifiziertes Personal und eine gute Infrastruktur. Die Karte auf der nächsten Seite zeigt, welche Zentren beteiligt sind.

Wir haben im Frühjahr 2018 einen Aufruf zur Aufnahme neuer Mitgliedszentren in das CTN gestartet und 22 Bewerbungen aus 16 Ländern erhalten. Die Bewerber werden durch ein Gremium aus internen und externen Experten bewertet. Die neuen Mitgliedszentren werden 2019 bekannt gegeben und werden 2020 aktive Mitglieder werden.

### Wie arbeitet das CTN?

Das ECFS-CTN ist ein ECFS Projekt und wird gesteuert durch:

- das „Executive Committee“ (6 Ärzte aus unterschiedlichen Ländern und 1 Vertreter der Patientenorganisationen), das sich zweimal pro Monat in einer Telefonkonferenz trifft. Sie entwickeln Netzwerkrichtlinien, steuern die Aktivitäten über verschiedene Komitees und genehmigen klinische Studien, die nach der Protokollprüfung in das CTN-Portfolio aufgenommen werden sollen.
- das „Steering Committee (Steerco)“ besteht aus einem Arzt von jedem Mitgliedszentrum, einem Vertreter der fördernden Patientenorganisationen, Mitgliedern des „Executive committees“ und CTN Personal. Steerco Mitglieder treffen sich persönlich zweimal jährlich, um CTN Aktivitäten, Strategien und gemeinsame Herausforderungen zu diskutieren. Das CTN Koordinierungszentrum hat 5 Mitarbeiter, die das Tagesgeschäft des CTN organisieren und die verschiedenen Ausschüsse bei der Erfüllung ihrer Aufgaben unterstützen.



# Unsere Zentren



# Finanzierung

## Unabhängigkeit bewahren

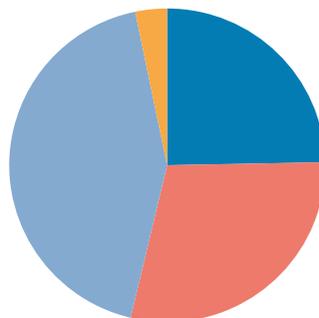
### Das ECFS-CTN wird gefördert durch Zuschüsse und durch die Erhebung von Gebühren für wissenschaftliche Dienstleistungen an Pharmaunternehmen.

ECFS-CTN hilft Pharmaunternehmen, das Design von klinischen Studien zu verbessern. Es ist wichtig, dass wir finanziell nicht von Pharmaunternehmen abhängig sind, so dass wir bei der wissenschaftlichen Beratung zu klinischen Studien keinen Interessenkonflikt haben. Deshalb beschränken wir unsere Einnahmen aus Dienstleistungen für Pharmaunternehmen und sind auf die großzügige Unterstützung von ECFS und Patientenorganisationen angewiesen, um das Defizit auszugleichen.

ECFS-CTN ist den folgenden Organisationen dankbar für die Finanzierung unserer Arbeit in 2018: ECFS, CFF und Europäische Patientenorganisationen (aus Frankreich, Deutschland, UK, Italien, Belgien, Niederlande, Luxemburg, und Schweiz).

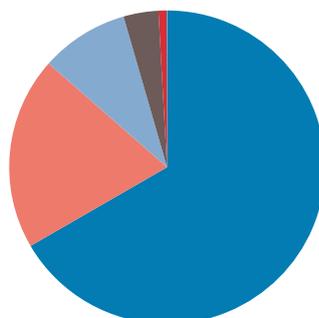
Sie finden den Finanzreport 2018 am Ende dieses Dokuments.

#### Einnahmen



- ECFS Unterstützung
- Nationale CF Patientenorganisationen
- Dienstleistungen an Pharmaunternehmen
- Andere Einnahmen

#### Ausgaben



- Personalmittel
- IT
- Ausrichtung von Meetings & Reisekosten
- Training/Fortbildung
- Veröffentlichungen

„Wenn das Medikament eines Tages bei den Patienten ankommt, werde ich gerne sagen, dass sie dank mir dieses Medikament haben. Ich habe den Eindruck, dass die Patienten seit einigen Jahren neue Medikamente kommen sehen und sie sagen: Was ist mit mir, was ist mit meiner Mutation? Also suchen sie nach Studien. Vor ein paar Jahren war das noch gar nicht so. Die Patienten warteten, bis das neue Medikament kam. Aber jetzt sind es eher die Patienten, die nach Informationen suchen. Sie sind im Moment sehr interessiert an klinischen Studien – sie wissen, dass die Dinge sich bewegen und sie wollen teilnehmen.“

Audrey, CF-Betroffene aus Frankreich

# CTN Aktivitäten

## Was wir tun

### Protokoll-Review

Unser Protokoll-Review System gibt den Patienten eine Stimme bei der Festlegung der Forschungsagenda und stellt sicher, dass Studien die Patientenerfahrung berücksichtigen.

**Eine klinische Studie sollte eine wissenschaftliche Frage beantworten (z.B. ist das Medikament sicher und wirksam?), gut geplant sein, damit das Krankenhauspersonal effizient arbeiten kann und vom Patienten nur verlangen, was angemessen ist.**



Das Protokoll ist das "Handbuch" für eine klinische Studie und beschreibt ausführlich, wie das Medikament getestet wird, wie Patienten einbezogen werden und wie die Daten analysiert werden. Das Pharmaunternehmen, das das Medikament entwickelt, ist für die Gestaltung der klinischen Studie und die Erstellung des Protokolls verantwortlich.

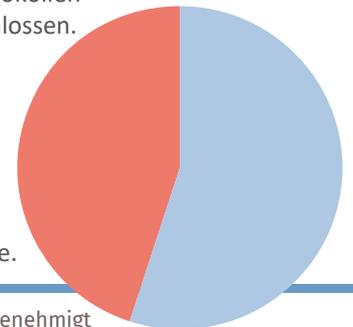


Die Gestaltung einer guten klinischen Studie ist ein Gemeinschaftsprojekt und erfordert den Input aller beteiligten Hauptakteure - also von Ärzten, Forschungskordinatoren, Statistikern und natürlich von Mukoviszidose-Betroffenen und ihren Familien.

Im Jahr 2018 haben wir die Überprüfung von 20 Protokollen von 10 verschiedenen Pharmaunternehmen abgeschlossen. Das ECFS-CTN hat für 9 Protokolle vor einer Genehmigung um Klarstellungen oder Änderungen gebeten. Für alle 20 Protokolle wurden die Genehmigungen schließlich ausgesprochen. Wenn ein Protokoll überprüft und genehmigt wird, informieren wir alle Mitgliedszentren im ECFS-CTN darüber, dass das Protokoll erfolgreich geprüft wurde.

■ 11 direkt genehmigt

■ 9 nach 2. Begutachtung genehmigt

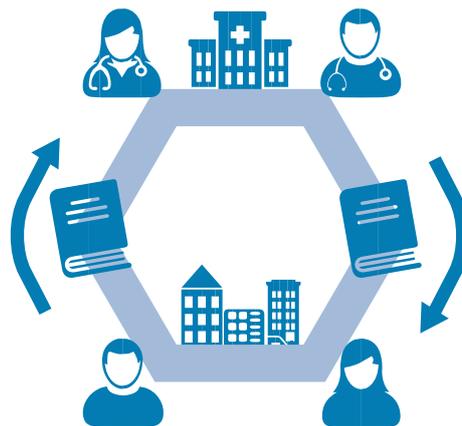


---

**Beim ECFS-CTN koordinieren wir die Überprüfung neuer klinischer Studienprotokolle durch Expertengruppen bestehend aus Mukoviszidose-Ärzten, Studienkoordinatoren, akademischen Forschern, Mukoviszidose-Betroffenen und deren Familien.**

Sie prüfen, ob sich die Fragestellung lohnt, der praktische Plan gut durchdacht ist und ob die Anforderungen an die Teilnahme an der Studie für die Patienten zumutbar sind.

ECFS-CTN ermutigt die Sponsoren ausdrücklich, den Prüfplan auf der Grundlage der Empfehlungen aus der Überprüfung zu überarbeiten.



Klinische Studien bei Mukoviszidose schließen oft Patienten aus verschiedenen Städten, Ländern und sogar Kontinenten ein. Für Studien, die in Europa und den USA geplant sind, wird manchmal eine gemeinsame "globale" Protokollprüfung mit unseren amerikanischen Kollegen im CFF-TDN durchgeführt.

# CTN Aktivitäten

## Unsere Tätigkeiten

---

Standardisierung von Verfahren und Kennzahlen für klinische Studien

**In der Forschung ist es wichtig, dass wir alle nach den gleichen Verfahren und auf die gleiche klinische Art und Weise arbeiten, damit die Ergebnisse aus den klinischen Studien zuverlässige Messgrößen sind und wir die Ergebnisse aus verschiedenen klinische Studien vergleichen können.**

Das ECFS-CTN bringt Experten aus ganz Europa zusammen, um sich über die beste Art und Weise der Durchführung von klinischen Tests und Messungen in klinischen Studien abzustimmen. Bei einigen Projekten arbeiten wir auch mit unseren amerikanischen und kanadischen Kollegen zusammen.

Das ECFS-CTN-Standardisierungs-Komitee hat 37 Standardarbeitsanweisungen und 10 im Peer-Review Verfahren begutachtete Veröffentlichungen in wissenschaftlichen Zeitschriften erstellt, darunter eine Veröffentlichung im Jahr 2018 in JoVE - einer Zeitschrift im Videoformat -, die das Manuskript zur Erklärung ergänzen soll, um den in klinischen Studien häufig verwendeten Nasalpotenzialdifferenztest zu erklären (siehe [www.ecfs.eu/ctn/publications](http://www.ecfs.eu/ctn/publications)). Außerdem haben wir eine Informationsbroschüre für Patienten und Betreuer zum Thema Schweißtest (verfügbar in 16 Sprachen) und eine pädiatrische Ratgeberbroschüre zur Sputuminduktion (verfügbar in 4 Sprachen) erstellt.

Das ECFS-CTN unterstützt auch die Ausbildung und Zertifizierung des Personals vor Ort bei folgenden Untersuchungen für klinische Studien: Multiple Breath Washout (Gasauswaschtest), spirometergesteuerte Brust-CT, Nasenpotentialdifferenzmessungen, Schweißtest und Kurzstrommessungen im Darm (ICM).





# PROMS

Patientenberichtete  
Endpunkte: „Patient  
Reported Outcomes“

2018 Update

## **Im Jahr 2017 startete das ECFS-CTN ein Projekt zur Entwicklung von "Patient Reported Outcome Measures" (PROMs) in Zusammenarbeit mit den Patientenorganisationen.**

Die PROMs decken gesundheitliche Parameter ab, die für die Patienten von Bedeutung sind und können oft durch von den Patienten selbst ausgefüllte Fragebögen erhoben werden. Diese sind von besonderer Bedeutung, da sie wichtige patientenbezogene Informationen über das tägliche Leben liefern, die mit den üblichen Messungen nicht erfasst werden können. Dazu können Maße der Lebensqualität gehören, wie z.B. die Belastbarkeit der Patienten, Bewältigungsstrategien und die Wahrnehmung ihrer Zukunft und ihrer Krankheit. In klinischen Studien können sie eine zuverlässige Möglichkeit bieten, die Perspektive der Patienten hinsichtlich des Nutzens und der Grenzen einer bestimmten Behandlung zu erheben.

Das ECFS-CTN befragte über 120 französische und schwedische Patienten, um ihre Meinung zum bestehenden Fragebogen CFQ (Cystic Fibrosis Questionnaire) zu ermitteln. Die Patienten gaben an, dass sie mehr Fragen zur Behandlungsbelastung, zu den Auswirkungen auf die Sozial- und Freizeitgestaltung, zur Akzeptanz der Mukoviszidose durch Gleichaltrige, zur Stimmung und Schlafqualität, zur Familienplanung und zu den Auswirkungen der Krankheit auf das Familienleben haben wollten. Dies wurde auf der ECFS-Jahreskonferenz 2018 in Belgrad als Poster und Präsentation vorgestellt.

Im Jahr 2018 arbeitete das ECFS-CTN über CF Europe mit unseren Partnern in den Patientenorganisationen zusammen, um die Prioritäten der Patienten zu klären und die von den Patienten identifizierten Themen zu vertiefen. Zu diesem Zweck haben wir eine Beratungsgruppe gebildet, die sich aus Patienten, Familienmitgliedern und Vertretern von ECFS-CTN und CF Europe zusammensetzt. In monatlichen Telefonkonferenzen werden die vorhandenen Fragebögen zur Lebensqualität ausgewertet und Verbesserungsvorschläge diskutiert. Dieser praktische Ansatz soll zu Empfehlungen führen, wie die patientenberichteten Ergebnisse zunächst in klinischen Studien und schließlich auch bei routinemäßigen Klinikbesuchen ausgewertet werden können.



Wir suchen immer nach motivierten Betroffenen, die unsere Forschung unterstützen. Wenn Sie daran interessiert sind, sich an diesem patientenzentrierten Projekt zu beteiligen, wenden Sie sich bitte an Kate Hayes, eine unserer CTN Mitarbeiterinnen ([k.hayes@qub.ac.uk](mailto:k.hayes@qub.ac.uk)).

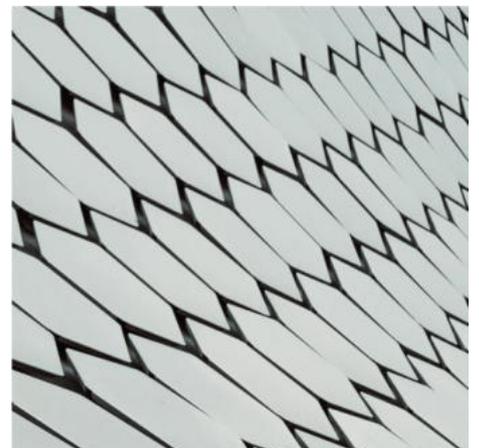
# CTN Aktivitäten

## Unsere Tätigkeiten

### Qualität und Weiterbildung

Wir überwachen (monitoren) Mitgliedszentren, die an ECFS-CTN genehmigten Studien teilnehmen, um zu prüfen, ob die Studien effizient aufgesetzt und durchgeführt werden. Wir geben das ganze Jahr über Feedback an die Mitgliedszentren und wir diskutieren die Zentrumsqualität und -leistung bei unseren halbjährlichen Treffen der Prüferärzte.

Das ECFS-CTN Weiterbildungs-Komitee organisiert einen jährlichen Trainingstag für Studienkoordinatoren und Prüferärzte.



"Als Patientin überprüfe ich Forschungsvorschläge vor allem deshalb, weil ich damit zu einer besseren Behandlung und Heilung der Mukoviszidose beitrage. Egal, wie mein Zustand ist, mein Verstand funktioniert gut und was in meiner Macht steht, tue ich gerne. Es freut mich zu wissen, dass meine Meinung geschätzt wird. Außerdem ergänzt sie meine Ausbildung als Masterstudentin in der Forschung. Ich lerne von den akademischen Grundlagen, auf denen die Vorschläge beruhen, und versuche, die Biochemie zu verstehen. Schließlich ist es schön, über die Entwicklung neuer Medikamente oder Behandlungen informiert zu sein."

Martine, CF-Betroffene aus den Niederlanden

# CTN Aktivitäten

## Unsere Tätigkeiten

### Machbarkeitsstudien

**Nachdem ein Protokoll im ECFS-CTN genehmigt wurde, helfen wir dem Pharmaunternehmen, geeignete Zentren für die Teilnahme an der Studie zu identifizieren.**

Das Protokoll der klinischen Prüfung enthält eine Liste der Ein- und Ausschlusskriterien, die definieren, welche Patienten für eine Studie in Frage kommen.

Das ECFS-CTN hilft dann den Pharmaunternehmen, sich mit den Zentren in Verbindung zu setzen, um zu prüfen, ob sie an den Studien teilnehmen können. Wir ermutigen die Pharmaunternehmen, alle in Frage kommenden Zentren zu kontaktieren und allen Zentren die Möglichkeit zur Teilnahme zu geben.

**Im Jahr 2018 koordinierten wir 11 Machbarkeitsprüfungen für 7 Sponsoren.**

### Beispiel

Eine klinische Studie soll Mädchen und Jungen mit CF im Alter von 11-17 Jahren mit der G551D-Mutation einschließen. Zentren müssen geschult werden, die Atemauswaschmethode MBW (auch LCI) durchzuführen.

Wir erstellen eine Vorauswahl der Zentren, die einige dieser Kriterien erfüllen und ermutigen den Sponsor, sich an alle in die engere Wahl genommenen Zentren zu wenden.

Wir versenden einen Fragebogen an die Zentren, die die Kriterien genau prüfen und uns mitteilen, ob sie teilnehmen möchten.

# CTN Aktivitäten

## Unsere Tätigkeiten

---

### Fachliche Beratung der Regulierungsbehörden

Die Mitglieder des ECFS-CTN beraten die Zulassungsbehörden fachlich über die verschiedenen Arten von klinischen Studien, die zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit neuer Medikamente für Erwachsene und Kinder mit Mukoviszidose erforderlich sind.

### Sicherheitsüberwachung in klinischen Studien

Bei einigen klinischen Studien werden die Daten an ein externes Gremium weitergeleitet, das die Daten während der laufenden Studie unabhängig überwacht. Wenn es Sicherheitsprobleme feststellt, kann dieses Gremium die Studie stoppen. Unternehmen können das dem ECFS-CTN angeschlossene "Data Safety Monitoring Board" mit Sitz in Lyon, Frankreich, nutzen.

### Ausbau der Forschungskapazitäten

Eine 2016 durchgeführte Umfrage unter den ECFS-CTN-Zentren ergab, dass der Mangel an Forschungspersonal ein großes Hindernis für die Teilnahme an klinischen Studien darstellt. Die CFF bot großzügig an, zusätzliches Forschungspersonal an qualifizierten Zentren teilweise zu finanzieren. Insgesamt wurden 19 ECFS-CTN-Zentren für die Einstellung von Forschungspersonal gefördert.

Wir sind der CFF sehr dankbar für die Unterstützung der Forschungskapazitäten in Europa, im Sinne unserer gemeinsamen Vision, den Patienten neue Behandlungsmöglichkeiten für Mukoviszidose zu ermöglichen. Die Finanzierung wurde 2018 fortgesetzt, und wir haben die Zentren befragt, um zu sehen, welche Auswirkungen die Finanzierung hat. Hier sind einige der Rückmeldungen:

*“Dank des neuen Personals kann unser Zentrum nun an frühen Studienphasen teilnehmen, die auch Übernachtungen erfordern“*

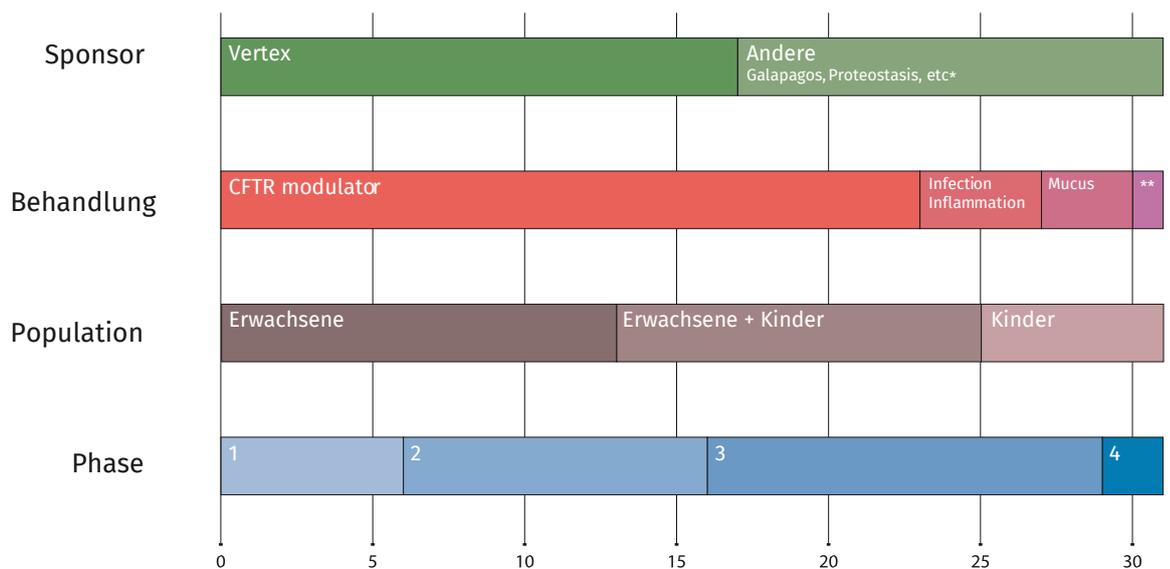
*“Es ist jetzt leichter an mehreren Studien gleichzeitig teilzunehmen.“*

# Aktive Klinische Studien

im ECFS-CTN 2018

## 2018 gab es 31 aktive Studien in ECFS-CTN Zentren.

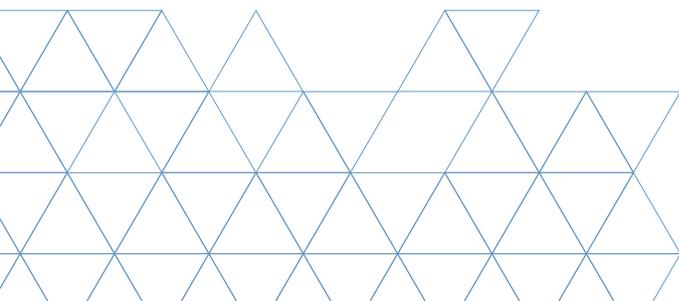
Es gab eine gute Mischung aus Studien in frühen und späten Phasen. Im Vergleich zu 2017 wurden mehr Studien für Kinder angeboten. Insgesamt wurden im Jahr 2018 362 Patienten neu in klinische Studien aufgenommen. Eine vollständige Liste aller unterstützten Studien s. Appendix (S. 32).



(\*) : Novartis, Corbus, Flatley, Spyryx, Celtaxsys, Würzburg Uni. Hospital, Brest Uni. Hospital, Bristol NHS/Uni, UMC Erasmus sponsorte je 1 Studie

(\*\*) : Conditioning programme

Details zu allen unterstützten Studien und Ergebnissen auf:  
[www.ecfs.eu/ctn/clinical-trials](http://www.ecfs.eu/ctn/clinical-trials)



"Als Mukoviszidose-Betroffene, die in den 50er Jahren des letzten Jahrhunderts geboren wurde, als es weder Wissen über Mukoviszidose noch eine evidenzbasierte Behandlung gab, bin ich fasziniert von der Geschwindigkeit, mit der sich die Prozessqualität in der Mukoviszidoseforschung entwickelt, mit dem Ziel, ausschließlich qualitätsgeprüfte klinische Studien durchzuführen. Ich schätze es sehr, dass die Sicht der Patienten auf die Studien ein integraler Bestandteil dieses Systems ist. Meiner Meinung nach ist der Review-Prozess der Patienten gut organisiert. Es besteht immer die Möglichkeit, die wissenschaftlichen Experten zu kontaktieren, wenn Fragen auftreten. Die Schulung der Patientengutachter zu Beginn hat wertvolle Einblicke in klinische Studien gegeben und war eine gute Vorbereitung. Es ist spannend zu erleben, wie klinische Studien funktionieren und aktiv zu einem guten Studiendesign beitragen zu können."

Birgit, CF-Betroffene aus Deutschland

# Europäische Forschungsprojekte

ECFS-CTN ist Partner in mehreren laufenden EU-Projekten



## Die Europäische Kommission fördert eine klinische Studie mit dem Medikament für seltene Erkrankungen (orphan drug) OligoG CF-5/20 bei CF.

In der ersten Hälfte des Jahres 2018 überprüfte das CTN das Protokoll der klinischen Studie und führte eine Machbarkeitsstudie durch, um die Suche nach CF-Zentren zur Teilnahme an der Studie zu erleichtern. Während der ECFS-Konferenz im Juni in Belgrad, Serbien, fand ein Konsortiumstreffen statt, um die Logistik der Studie zu planen. Der Start der klinischen Studie ist für Herbst 2019 geplant.



## Kooperationsnetzwerk für europäische klinische Studien für Kinder

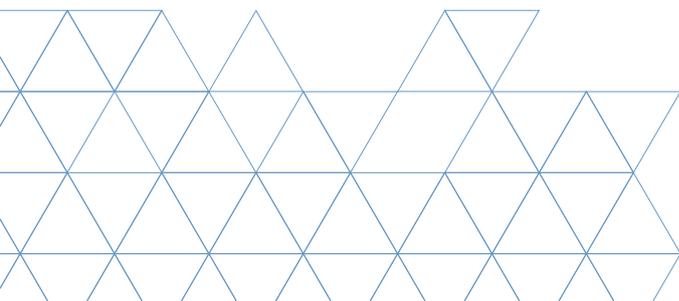
c4c erleichtert die Entwicklung neuer und sichererer Arzneimittel für Kinder durch den Aufbau eines europäischen Netzwerks für pädiatrische klinische Studien (bei allen Krankheiten, nicht nur bei Mukoviszidose).

Unsere Rolle in diesem umfangreichen Projekt liegt im Arbeitspaket zu Schulungen. Wir haben pädiatrische klinische Studienzentren in ganz Europa über ihren Bedarf an Schulungen zur Durchführung von pädiatrischen klinischen Studien befragt und dabei geholfen, einige allgemeine Schulungsmaterialien für klinische Studien zu überarbeiten, um sie auf pädiatrische Studien zuzuschneiden.

Wir überprüften auch eine vorgeschlagene Studie, die die Aspergillus-Behandlung bei Kindern mit Mukoviszidose untersuchen soll, und führten eine Machbarkeitsprüfung durch. Diese Studie (cASPerCF) wurde von c4c als Teil des Forschungsportfolios ausgewählt und wird innerhalb der neuen c4c Infrastruktur durchgeführt.

<https://www.imi.europa.eu/>

<https://conect4children.org/>



# Europäische Forschungsprojekte

ECFS-CTN ist Partner in mehreren laufenden EU-Projekten



## Europäisches Referenz-Netzwerk-LUNG

Wir haben im November 2018 ein Webinar für Mitglieder von ERN-Lung gehalten, um unsere Expertise beim Aufbau und der erfolgreichen Durchführung eines Netzwerks für klinische Studien zu vermitteln. Fünf Mitglieder des CTN referierten bei diesem Webinar, mit großem positiven Feedback.

Das Webinar kann man hier anschauen: <https://cloud.ern-lung.eu/index.php/s/TgCohGyVvz3kHFJ>



## Die Europäische Kommission finanzierte zwei klinische Studien mit Eluforsen, das auf RNA (ein Zwischenprodukt zwischen DNA und Protein) abzielt.

Das CTN hat die Protokolle für diese Studien überprüft. Das Projekt endete offiziell 2018 und die Ergebnisse liegen für die zwei Studien vor (<https://www.ecfs.eu/ctn/clinical-trials>).

Lesen Sie über die Ergebnisse auf S.52 des Magazins unter diesem Link: <https://impact.pub/June2018digitaledition/>



## Das Projekt HIT-CF-Europe startete 2018. Laboruntersuchungen von Gewebe von Patienten mit seltenen Mutationen sollen das richtige Medikament für die Patienten finden.

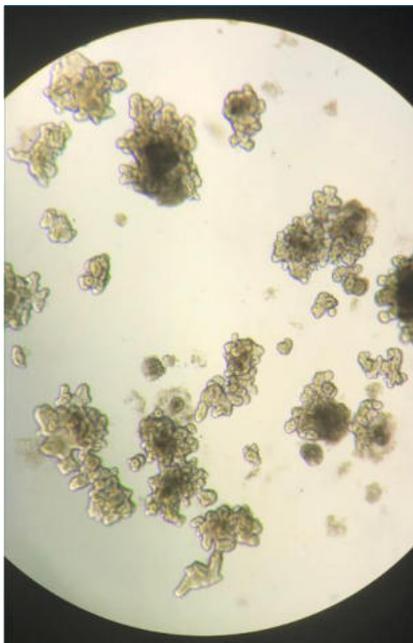
Unsere Aufgabe ist es, das Protokoll zu überprüfen, die Durchführbarkeit zu koordinieren und bei der Verbreitung von Informationsmaterial zu helfen.

# Hit-CF



Seltene Formen der Mukoviszidose wurden von den Entwicklungsprogrammen für Medikamente bislang nicht berücksichtigt, so dass für bis zu 10 % der Mukoviszidose-Patienten keine CFTR-Modulator-Medikamente in Sicht sind. Diese Lücke will das HIT-CF-Konsortium füllen. Nicht durch die Herstellung neuer Medikamente, sondern dadurch, dass überprüft wird, ob vorhandene Medikamente auf seltene CF-Mutationen wirken - zunächst durch Screening von Patientengewebe im Labor, dann in personalisierten klinischen Studien auf der Basis von Laborergebnissen.





Annelotte Vonk dimmt das Licht, zieht ihren Stuhl zum Mikroskop und richtet die Schale unter der Linse aus. Seit der Kurier das Gewebe der Rektalbiopsie in ihr Labor in Utrecht gebracht hat, hat Annelotte Stammzellen im Gewebe dazu gebracht, zu „Mini-Därmen“ zu wachsen, die dieselbe seltenen Mutation haben wie die Gewebespenderin. Diese "Organoide" könnten der Schlüssel dazu sein, ein Medikament zu finden, das die seltene Form der Mukoviszidose dieses Patienten behandelt. Am Morgen zuvor hatte Annelotte eine winzige Dosis eines zu testenden Mukoviszidose-Medikaments auf die Organoide pipettiert. Jetzt will sie sehen, ob das Medikament das fehlerhafte CFTR-Protein repariert hat. Mit ruhiger Hand pipettiert sie ein paar Tropfen eines Mittels ein, um die Organoide zu stimulieren. "Wir sagen dem Mikroskop, es soll alle zehn Minuten ein Bild machen, und das eine Stunde lang", sagt Annelotte, „dann haben Sie ein Mini-Video von dem, was in dieser Stunde mit den Organoiden passiert."

### Organoide – der erste Erfolg

Forscher haben über 2000 CF verursachende Mutationen identifiziert, aber bisher hat sich die Medikamentenentwicklung nur auf die häufigsten Mutationen, wie *ΔF508*, konzentriert.

**Etwa 10% der Patienten haben so seltene Mutationen, dass teilweise nur ein oder zwei Patienten weltweit sie ebenfalls tragen.**

Nur wenige Pharmaunternehmen haben die Ressourcen oder die wirtschaftliche Motivation, Medikamente speziell für diese Patienten zu entwickeln.

Im Jahr 2015 gingen dem Mukoviszidose-Team in Utrecht, Niederlande, bei der Behandlung eines sehr kranken Teenagers mit einer extrem seltenen Form von Mukoviszidose die Behandlungsmöglichkeiten aus. Mit Hilfe einer neu entwickelten Organoidtechnologie konnten sie zeigen, dass ein kürzlich zugelassenes CF-Medikament erfolgreich die aus der Rektalbiopsie des Jungen gewachsenen Darmorganoide aktivierte. Das Medikament erwies sich in der Praxis als ebenso wirksam, und die niederländische Versicherung erklärte sich bereit, das Medikament auf der Grundlage der Kombination aus Organoiduntersuchungen und Ergebnissen beim Patienten zu bezahlen.

Um an diesen Erfolg anzuknüpfen, wurde das Projekt HIT-CF ins Leben gerufen, das nur wenige Jahre später, 2018, mit über 6 Millionen Euro Förderung aus dem EU-Forschungsprogramm "Horizont 2020" gestartet wurde.

**CF Organoide unter dem Mikroskop**  
nach 7 Tagen Kultur im Labor



**Dr Peter van Mourik**  
Arzt und CF-Forscher am UMC  
Utrecht und Studienkoordinator des  
HIT-CF

## Keinen Patienten zurücklassen

“Das Ziel von HIT-CF ist es, sich auf Patienten zu konzentrieren, die derzeit von den großen Medikamentenentwicklungsprogrammen ausgeschlossen sind, und ihnen den Zugang zu neuen Behandlungen zu erleichtern“, sagt Dr. Peter van Mourik, Arzt und CF-Forscher am UMC Utrecht und Studienkoordinator des HIT-CF. Vier Pharmaunternehmen werden Medikamentenkandidaten zur Verfügung stellen, die zunächst auf Organoiden und später in personalisierten klinischen Studien an Patienten selbst getestet werden sollen. Je mehr Pharmaunternehmen teilnehmen, desto besser, so van Mourik, denn “die Patienten haben eine bessere Chance, auf eines der zu testenden Medikamente anzusprechen.“

## 2018 – ein arbeitsreiches Jahr für den Set-up

In der ersten Phase von HIT-CF werden aus Proben von 500 Patienten Organoide gezüchtet und auf ihr Ansprechen auf verschiedene CF-Medikamente untersucht. Es erfordert eine Menge Papierkram und logistische Planung, um CF-Zentren für die Teilnahme an HIT-CF vorzubereiten. “Im Moment [im April] haben wir mindestens 5 Länder mit der entsprechenden Genehmigung“, sagt van Mourik, “aber wir sind dabei, uns in mindestens 12 Ländern zu etablieren. Wir wollen Patienten in ganz Europa einbeziehen können“. Die in den örtlichen CF-Kliniken entnommenen Biopsien werden auf Eis an das Fachlabor in Utrecht geschickt, um dort zu Organoiden heranzuwachsen. “Jetzt geht es darum, die Organoide zu züchten und einzufrieren“, erklärt van Mourik, “dann schicken wir sie in Chargen an die verschiedenen Labors zum Wirkstoffscreening.“

*“Wir möchten Patienten aus ganz Europa einschließen“*

## Vorbereitung für die klinischen Studien

In der Phase 2 von HIT-CF, die 2020 beginnen soll, werden Patienten, deren Organoide stark ansprechen, dieses Medikament in einer realen klinischen Studie erhalten. Diese personalisierten Studien unterscheiden sich stark von den traditionellen klinischen Studien, bei denen die Medikamente in Patientengruppen getestet werden. Das Design einer solchen innovativen Studie mit mehreren Pharmapartnern ist eine große Herausforderung. “Das ECFS-CTN ist hier wichtig, um einen Beitrag zum Prüfplan zu leisten - zu sehen, was sinnvoll und klug ist“, sagt van Mourik, “es ist auch wichtig, dass die Patienten daran beteiligt werden, um zu sehen, was ihrer Meinung nach machbar ist.“

*“Das ECFS-CTN ist wichtig um Input in das Protokoll zu geben. Wichtig ist auch zu sehen, was die Patienten für machbar halten.“*



## Patienten auf dem Laufenden halten



CF Europe, die europäische Dachorganisation der Patienten, ist der Partner, der die Kommunikation über den Projektfortschritt übernimmt. "Die Information und Kommunikation mit Mukoviszidose-Betroffenen ist eine der obersten Prioritäten des Konsortiums", sagt Elise Lammertyn, Forschungsleiterin von CF Europe.

"Wir veröffentlichen regelmäßig Updates über HIT-CF auf unserer Facebook-Seite, und auf der HIT-CF-Website gibt es eine Seite, die den neuesten Nachrichten gewidmet ist. Alle sechs Monate fügen wir einen Newsletter auf der Website hinzu, der an die nationalen Patientenorganisationen verteilt wird. Wir investieren auch in die Aufklärung von Patientenvertretern über HIT-CF; wir haben HIT-CF während der Jahreshauptversammlung 2018 von CF Europe einen Workshop gewidmet".  
[www.hitcf.org](http://www.hitcf.org)

## Alle an Bord

Niemanden zurückzulassen bedeutet, alle an Bord zu holen, auch die Regulierungsbehörden, wie die Europäische Arzneimittelagentur (EMA). Dies ist besonders wichtig bei personalisierten Medikamenten für seltene Krankheiten, bei denen die randomisierten klinischen Studien nach dem Goldstandard aufgrund der begrenzten Anzahl von Patienten einfach unmöglich sind. "Einer der größten Fortschritte im Jahr 2018 war, dass wir mit der EMA darüber gesprochen haben, was wir brauchen, um die Medikamente zugelassen zu bekommen", sagt van Mourik.

## Medizin auf der letzten Meile

Viele Projekte erheben den Anspruch, "bench to bedside" zu sein - dass sie neue Medikamente vom Labortisch über die Versuche bis zum Patientenbett bringen. HIT-CF plant, dem Anspruch "bench to bedside" gerecht zu werden, indem sie den Medikamenten helfen, die letzte große Hürde zu nehmen - die Rückerstattung durch nationale Zahlungsagenturen. Die EMA und andere Aufsichtsbehörden wollen wissen, ob das Medikament sicher und wirksam ist, aber die Kostenträger benötigen zusätzliche Beweise, die zeigen, dass das Medikament ein gutes Preis-Leistungs-Verhältnis bietet - oft wird dies anhand von Patientenberichten nachgewiesen.

Durch die Planung von Studien, die sowohl den Behörden als auch den Kostenträgern die erforderlichen Nachweise liefern, kann der Weg der Medikamente vom Prüfstand zum Krankenbett beschleunigt werden. Das HIT-CF-Team hat Gespräche mit den Erstattungsbehörden aufgenommen, "von denen wir hören werden, was für die Erstattung der Medikamente notwendig ist", sagt van Mourik, "wir haben auch mit der europäischen Arbeitsgruppe MOCA - dem Mechanismus des koordinierten Zugangs zu Arzneimitteln für seltene Krankheiten - gesprochen, die die Kostenträger in ihrem Ausschuss haben"

## Nächste Schritte

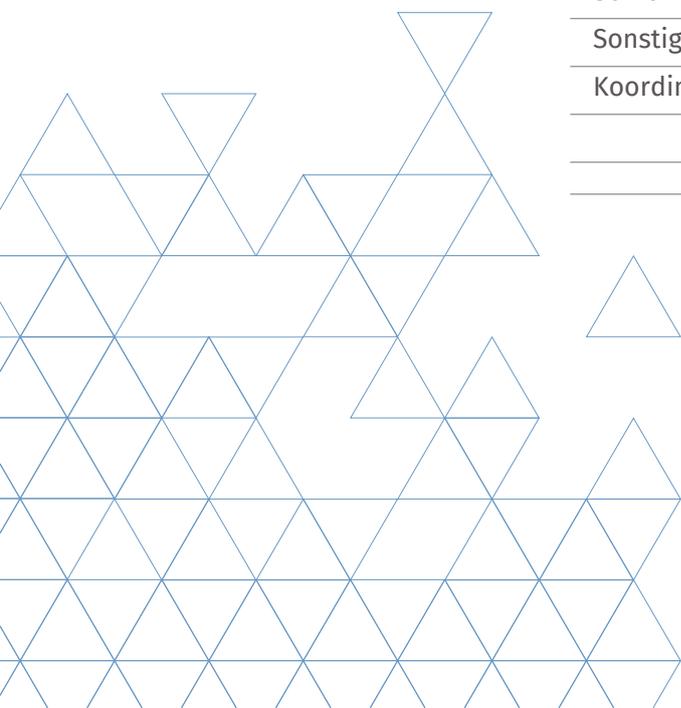
Das Team des HIT-CF arbeitet hart daran, von den 500 Patienten, die in der ersten Phase des Projekts benötigt werden, Biopsien zu erhalten. Wenn Sie eine seltene CF-Mutation haben und an dem Projekt teilnehmen möchten, wenden Sie sich bitte an Ihr lokales CF-Versorgungsteam oder an Ihre nationale Patientenorganisation. Weitere Informationen finden Sie auf der Website des Projekts: [www.hitcf.org](http://www.hitcf.org)

# Finanzbericht 2018

## Unser Budget

Entspricht dem Buchhaltungsjahr 1. Januar - 31. Dezember 2018:

CTN - Budget 2018	Euro €
ECFS Unterstützung	100.000,00
Nationale CF Patientenorganisationen	117.499,00
Dienstleistungen an Pharmaunternehmen	174.258,00
Andere Einkommen	13.138,00
<i>Gesamteinkünfte</i>	<b>404.895,00</b>
Reisekosten / Treffen	24.999,00
Personalmittel	239.322,00
Büroausstattung	1.285,00
Veröffentlichungen	2.285,00
Telekommunikation	689,00
Schulung – Unterstützung Studienkoordinatoren	9.879,00
Software Entwicklung / Wartung	42.674,00
Server	10.268,00
Sonstiges	116,00
Koordinierung ARC Programm	55.340,00
<i>Gesamtausgaben</i>	<b>276.175,00</b>
Jahresergebnis	128.719,00



## CFF-Zuschuss für zusätzliche Forschungskapazität (“ARC”)

Wir danken der US Cystic Fibrosis Foundation für die finanzielle Unterstützung, die ECFS-CTN für den Zeitraum 2017-2019 gewährt wurde, für Folgendes:

1. Teilfinanzierung zur Einstellung von zusätzlichem Forschungspersonal für maximal 22 ausgewählte Zentren
2. Finanzierung eines Administrators im CTN-Koordinierungszentrum
3. Unterstützung der Zentren bei der Eingabe von Daten in das Trial Management System (2.600€ pro Jahr)

Im Jahr 2018 betrug der Höchstbetrag für diese Förderung 961.212 \$.



# Appendix

## 2018 durch das ECFS-CTN unterstützte Studien



Phase 1b safety and drug behaviour testing of GLPG2451 and GLPG2222 combination treatment with or without GLPG2737 in adults with 1 or 2  $\Delta F508$  mutations (GLPG2737-CL-105)

Pharmacokinetics of GLPG3067 in Male Subjects With Cystic Fibrosis (GLPG3067-CL-104)

Phase 2 testing of GLPG2737 in people with 2  $\Delta F508$  mutations, being treated with Orkambi (GLPG2737-CL-202)

Early testing of FDL169 in people with 2  $\Delta F508$  mutations (FDL169-2015-04)



Phase 1 safety and drug behaviour testing of PTI-801 in healthy volunteers and in adults with CF (PTI-801-01)



Phase 1 safety and drug behaviour testing of PTI 808 in adults with and without CF (PTI-808-01)

Phase 2 testing of VX-659 combination therapy in adults (VX16-659-101)



Phase 3 testing of VX-659 in combination with ivacaftor and tezacaftor in people aged 12 years and older with the  $\Delta F508$  mutation and a minimal function mutation (VX17-659-102)



Phase 3 testing of VX-659 in combination with ivacaftor and/or tezacaftor in people aged 12 years and older with 1 or 2  $\Delta F508$  mutations (VX17-659-103)



Phase 3 open-label testing of VX-659 in triple combination with ivacaftor and tezacaftor in people aged 12 years and older with 1 or 2  $\Delta F508$  mutations (VX17-659-105)



Phase 3 testing of tezacaftor in combination with ivacaftor in children aged 6-11 years with 1 or 2  $\Delta F508$  mutations (VX16-661-115)



Phase 3 open-label extension observation of long-term treatment with tezacaftor in combination with ivacaftor in children aged 6 years and older with 1 or 2  $\Delta F508$  mutations (VX16-661-116; parent studies: VX16-661-113 and VX16-661-115)

Long term rollover testing of VX-661 in combination with ivacaftor in people aged 12 years and older with 1 or 2  $\Delta F508$  mutations (VX14-661-110)



Phase 3 testing of VX-445 in combination with ivacaftor and tezacaftor in people aged 12 years and older with  $\Delta F508$  mutation and a minimal function mutation (VX17-445-102)



Phase 3 testing of VX-445 in combination with ivacaftor and tezacaftor in people aged 12 years and older with 2  $\Delta F508$  mutations (VX17-445-103)



Phase 3 open-label extension testing of VX-445 in combination with ivacaftor and tezacaftor in people aged 12 years and older with 1 or 2  $\Delta F508$  mutations (VX17-445-105; parent studies: VX17-445-102 and VX17-445-103)



---

 **RESTORE CFTR FUNCTION**

---

Long term rollover testing of Orkambi (Lumacaftor/Ivacaftor) in people aged 6 years and older with 2  $\Delta F508$  mutations (VX15-809-110)



Phase 2 open-label long-term observation of Orkambi's (Lumacaftor/Ivacaftor) effect on CF progression in children aged 2-5 years with 2  $\Delta F508$  mutations (VX16-809-121)

Phase 3 testing of ivacaftor in children with CF aged under 2 years with a gating mutation (VX15-770-124)

Phase 3 testing of ivacaftor in children with CF aged under 2 years with a gating mutation (VX15-770-126)

Early testing of VX-445 in people with and without CF (VX16-445-001)

# Appendix

## 2018 durch das ECFS-CTN unterstützte Studien



### ANTI-INFLAMMATORY



### ANTI-INFECTIVE

Optimising eradication of Pseudomonas (TORPEDO-CF)

New

Phase 2 testing of lenabasum in people aged 12 years and older with recent antibiotic treatment for pulmonary exacerbation (JBT101-CF-002)

Phase 2 testing of CTX-4430 in adults with CF (CTX-4430-CF-201)

Phase 2 testing of (R)-Roscovitine in adults with 1 or 2  $\Delta$ F508 mutations and chronic Pseudomonas infection (ROSCO-CF-1)



### MUCOCILIARY CLEARANCE

Inhaled hypertonic saline in preschoolers (UMC Erasmus SHIP-002)

Phase 2 testing of inhaled SPX-101 (SPX-101-CF-201)

Early testing of inhaled QBW276 in adults (CQBW276X2201)



### EXERCISE

ACTIVATE-CF: exercise programme (Würzburg University Hospital ACTIVATE-CF)



# WORKING TOGETHER TO FIGHT CYSTIC FIBROSIS

And get new medicines to patients faster



Since 2009, European Cystic Fibrosis Society Clinical Trials Network



Deutsche Version übersetzt durch



Mukoviszidose Institut gGmbH

In den Dauen 6

53117 Bonn

[cfctn@muko.info](mailto:cfctn@muko.info)

[www.muko.info](http://www.muko.info)

[www.ecfs.eu/ctn](http://www.ecfs.eu/ctn)  
[ecfs-ctn@uzleuven.be](mailto:ecfs-ctn@uzleuven.be)  
Tel : +32-479 983839

