

Leitfaden für die Erstellung von Projektskizzen zur „Richtlinie zur Förderung von frühen klinischen Studien“

Der vorliegende Leitfaden enthält Informationen für die Erstellung und Einreichung von beurteilungsfähigen Projektskizzen. Er ergänzt die am 27. Dezember 2018 im Bundesanzeiger veröffentlichte o.g. Förderrichtlinie (<http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/8359.php>).

Es wird dringend empfohlen, zur Beratung mit dem DLR Projektträger Kontakt aufzunehmen. Ansprechpartnerinnen und Ansprechpartner sind:

Frau Dr. Anna Jacobs
Frau Dr. Ute Preuß
Herr Dr. Alexander Grundmann

Telefon: 0228-3821 1210; E-Mail: early-trials@dlr.de

Entscheidungsverfahren

In beiden Modulen sind zwei fachliche Begutachtungsschritte vorgesehen. Zunächst sind **Projektskizzen** einzureichen, die von einem unabhängigen Begutachtungsgremium bewertet werden. Antragstellende, deren Projektskizzen durch dieses Gremium positiv bewertet werden, werden zur Einreichung von **ausführlichen Vorhabenbeschreibungen** aufgefordert. Diese werden in einem zweiten fachlichen Begutachtungsschritt durch ein unabhängiges Begutachtungsgremium bewertet.

Vorgaben für die Projektskizzen

Bitte verwenden Sie für Modul 1 und 2 die Mustervorlagen **“Description of Project“** und **„Description of Clinical Trial“**. (http://www.dlr.de/pt/Portaldata/45/Resources/Dokumente/GF/Mustervorlagen_fruhe_klinische_Studien.doc)

Die Projektskizzen müssen den Vorgaben und der Formatierung der Mustervorlagen (Schriftart Arial, Schriftgrad 11, Zeilenabstand 1,5 Zeilen) entsprechen und in englischer Sprache verfasst werden. Die vorgegebenen Seitenzahlen dürfen nicht überschritten werden. Die Kopfzeile soll das Akronym des Projektes enthalten. Anträge, die diese formalen Vorgaben nicht erfüllen, können von der Bewertung ausgeschlossen und ohne weitere Begründung abgelehnt werden.

Modul 1: Frühe klinische Studien für eine neue Anwendung bereits bekannter Arzneimittel (Repositionierung bzw. „repurposing“)

Gefördert werden wissenschafts-initiierte frühe klinische Studien der Phase I/II, die untersuchen, ob ein bereits bekanntes Arzneimittel in einem neuen Indikationsgebiet eingesetzt werden kann, für das es bisher nicht zugelassen ist. Hierbei sollte für das neue Indikationsgebiet ein merklicher Innovationsschritt erfolgen. Zuverlässige Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit des Arzneimittels müssen bereits vorliegen. Im Hinblick auf eine mögliche Indikationserweiterung bereits zugelassener Arzneimittel sollten die jeweiligen industriellen Partner frühzeitig ein-

gebunden werden. Die Projekte sollen darlegen, ob sie eigene Schutzrechte haben und ob „freedom to operate“ besteht auch in Hinblick auf die Durchführung des Projektes und die spätere Verwertung.

Die Projekte können in der Regel für einen Zeitraum von bis zu drei Jahren gefördert werden.

Modul 2: Frühe klinische Studien für neuartige Therapieansätze“

Gefördert werden wissenschafts-initiierte klinische Studien der Phasen I – IIb für neuartige Therapieansätze. Gegenstand der Förderung sind die Planung und Durchführung der Studien (Klinische Entwicklung) sowie ggf. zusätzlich notwendige Arbeiten zur Herstellung von Prüfpräparaten nach Good Manufacturing Practice (GMP) und pharmakologisch-toxikologische Prüfungen (Präklinische Forschung). Bei Durchführung der präklinischen Forschung muss der Arbeitsplan spätestens innerhalb von drei Jahren zur Beantragung der klinischen Studie führen.

Als neuartige Therapieansätze werden in dieser Förderrichtlinie vor allem Immun- und Gentherapeutika, somatische Zelltherapeutika sowie biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte definiert. Therapeutische Impfstoffe sind ebenfalls eingeschlossen. Neuartige Therapieansätze können auch in Kombination mit Medizinprodukten oder als Arzneimittelbehandlungen mit begleitenden Diagnostika (Theranostics) entwickelt werden. Im Hinblick auf eine spätere Verwertung sollten industrielle Partner, wo erforderlich, frühzeitig eingebunden werden.

Die Projekte können in der Regel für einen Zeitraum von bis zu drei Jahren gefördert werden (Klinische Entwicklung). Zusätzlich können bis zu drei Jahre für die präklinische Forschung beantragt werden. Die vorzulegenden wissenschaftlichen Konzepte können dementsprechend für einen Zeitraum von bis zu sechs Jahren ausgestaltet werden.

Einreichen von Projektskizzen

Die Projektskizzen sind elektronisch unter <https://ptoutline.eu/app/et2019> einzureichen. Eine vollständige Projektskizze umfasst eine Projektübersicht (ausgefülltes und verbindlich eingereichtes Internet-Formular) und die Projektbeschreibung (in einem PDF-Dokument zusammengefasste ausgefüllte Mustervorlagen).

Allgemeine Hinweise

Nachfolgende Hinweise sind bei der Planung und Einreichung aller Projektskizzen zu beachten.

Eine Person mit fundierten Kenntnissen zu industriellen Standards in der Arzneimittelentwicklung und regulatorischen Anforderungen soll das Projekt hinsichtlich der themenspezifischen industriellen Rahmenbedingungen beraten.

Wissenschaftliche Standards

Die Antragstellenden sind verpflichtet, nationale und internationale Standards zur Qualitätssicherung von präklinischer und klinischer Forschung einzuhalten. Bei Förderanträgen für klinische Studien sind die nachfolgenden Dokumente in der jeweils geltenden Fassung zu berücksichtigen:

- Deklaration von Helsinki,
- ICH-Leitlinie zur Guten Klinischen Praxis (ICH-GCP),
- EU-Richtlinie 2005/28/EG und EU-Verordnung Nr. 536/2014,
- CONSORT-, STARD- und PRISMA-Statements.

Bei Förderanträgen für Tierstudien sind die ARRIVE-Guidelines in der jeweils geltenden Fassung zugrunde zu legen.

Zudem sind die „Grundsätze und Verantwortlichkeiten bei der Durchführung klinischer Studien“ des BMBF verpflichtend zu beachten:

http://www.dlr.de/pt/Portaldata/45/Resources/Dokumente/GF/Grundsaeetze_Verantwortlichkeiten_Klinische_Studien.pdf .

Die Registrierung von klinischen Studien im nationalen oder in einem internationalen Studienregister ist vorzusehen und vor Beginn der Studie nachzuweisen.

Zugänglichkeit des Studienprotokolls und der Forschungsdaten und -ergebnisse

Um Transparenz über die durchgeführte Forschung zu erreichen, ist bei Förderung das Studienprotokoll inklusive aller Dokumentationsformulare (CRF) in einer einschlägigen wissenschaftlichen Fachzeitschrift zu veröffentlichen. Des Weiteren müssen die Ergebnisse der Studie innerhalb von einem Jahr nach Schließen der Datenbank im Deutschen Register Klinischer Studien (DRKS) eingestellt werden. Zusätzlich müssen die Ergebnisse der Studie innerhalb eines weiteren Jahres publiziert werden. Dies beinhaltet mindestens die Publikation der Ergebnisse auf einem wissenschaftlichen Kongress und die Publikation der Ergebnisse (auch negativer Ergebnisse) in einer einschlägigen wissenschaftlichen Fachzeitschrift.

Partizipation

Die Beteiligung und der Einbezug relevanter Akteure – allen voran von Vertreterinnen und Vertretern aus Patienten- und Bürgerschaft – erhöhen Qualität und Nutzen der Gesundheitsforschung. Deshalb sind partizipative Ansätze in der Planung, Durchführung und an der Verwertung der Ergebnisse des Vorhabens vorzunehmen bzw. einzuplanen. Ist eine Einbindung nicht oder nicht in allen o. g. Projektschritten möglich, sind die Gründe hierfür zu benennen. Wir weisen in diesem Zusammenhang auf Hinweise von INVOLVE, einer Organisation, die sich im Auftrag des National Institute for Health Research im Vereinigten Königreich intensiv mit der Einbindung von Öffentlichkeit und Patientinnen bzw. Patienten in die Forschung befasst („Briefing Notes for Researchers“; <http://www.invo.org.uk/resource-centre/resource-for-researchers/>).

Bonität

Unternehmen der gewerblichen Wirtschaft können nur dann gefördert werden, wenn die Bonität des Unternehmens gesichert ist. Der Förderer behält sich daher vor, geeignete Unterlagen (z. B. testierte Jahresabschlüsse, Lageberichte, Betriebswirtschaftliche Auswertung) bei Vorlage des förmlichen Förderantrages anzufordern, durch die nachzuweisen ist, dass die in den Vorhaben aufgeführten Ressourcen der Antragsteller für die gesamte Laufzeit der Förderung aufgebracht werden können.

Mustervorlagen für die Projektskizzen

Nachfolgend finden Sie die Mustervorlagen und die Erläuterungen für die Projektskizzen.

1. Description of Project

The description of the project should not exceed **5 pages** (including max. 1 page description of the exploitation).

1.1 GENERAL INFORMATION

1.1.1 Title of project

The title of the project (max. 140 characters) should be as precise as possible. In case of funding, this title will be quoted in the annual reports of the funding organisation. Please indicate an acronym (max. 40 characters) derived from the title of the project and change the header, accordingly.

1.1.2 Project coordinator

Name, Institution

1.2 MEDICAL ASPECTS OF INNOVATION AND RELEVANCE OF THE PROJECT

1.2.1 Medical problem

What is the medical problem? What is the medical need to be addressed? (e.g. burden of the disease, prevalence, incidence, reasons for the project)?

1.2.2 Objectives/Research goal

What is the objective? Which results are to be expected?

1.2.3 Novel aspect and future impact

What is the novel aspect of the proposed therapy? Describe the innovative approach, development stage of therapeutic concept, prior art/comparison with existing therapies, innovative character. Specify the clinical impact: therapeutic benefit, including improvement of health, life quality and/or life span of patient groups targeted. Reflect on the socioeconomic impact of the trial (e.g. potential cost reductions for health care, prospective pricing).

1.2.4 Evidence

Set your trial into perspective; substantiate your starting hypothesis. What is the rationale for the intervention? Give references to any relevant systematic review(s) and/or (own) pilot studies, feasibility studies, relevant previous/ongoing trials, case reports/series.

Please note: Prerequisite for funding of early clinical trials is the provision of relevant and reliable data concerning the potential clinical efficacy of the therapeutic approach in the respective disease area. Therefore, please describe in detail the strengths and weaknesses in the stringency of the previous research and provide evidence for your previous results.

1.2.5 Safety

Please provide reliable data on safety and tolerability of the therapy.

1.3 DESCRIPTION OF PROJECT ORGANIZATION AND WORK PROGRAMME

1.3.1 Summary of project structure

Example:

Partner	Function in the project
University of...	Project coordination and monitoring; Principal/coordinating investi-

„Acronym of Project“

	gator of the clinical trial
abc GmbH	Subcontractor of xyz GmbH for GMP production of XY
University of...	Trial statistician
XY	Consultant for industrial standards in drug development and regulatory requirements

Please note: Subcontractors have to be indicated in case of contract volume above 100.000 €

1.3.2 Scientific discipline and previous work

Please name your discipline and your special field of work. Describe the major findings of your previous work. Specify your most relevant 5 publications and indicate the public access links if possible. Ensure that the team of investigators has the necessary range of disciplines and expertise to carry out the study. For your references please use the Vancouver style (Further information: International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts submitted to Biomedical Journals. NEJM 1997; 336:309-15).

1.3.3 Cooperation

Which structure is available, respectively will be implemented for an efficient cooperation within the project? How will the project be managed? What are the contributions of the individual partners?

1.3.4 Work Programme

Give a short overview of the work programme and the work packages planned with references to the following application section(s). Indicate which tasks will be taken over by whom in the different work packages. Describe the methods you intend to apply.

1.3.5 Milestone Plan

Indicate work packages into which the project is divided and schedule events that indicate the completion of major deliverable events. Milestones are measurable/observable events and serve as progress markers.

Example for clinical studies :

WP no.	Milestone (▼)	year 1	year 2	year 3
1	Study preparation completed (e.g. study protocol, submission to authorities)	▼		
2	First patient in		▼	
3	Last patient out			▼
4	Database clearing completed			▼
5	Data analysis completed			▼

„Acronym of Project“

1.3.6 Compliance with GLP and GMP

Please indicate how the research will be conducted in compliance with the requirements of GLP (good laboratory practice) and GMP (good manufacturing practice) standards where required.

1.3.7 Infrastructures

Please describe the facilities available to conduct the clinical trial (e.g. early clinical trial units, GMP facilities, if applicable).

1.4 EXPLOITATION

Funding is provided in order to accelerate the clinical development and the transfer into clinical practice of new therapies which are of high medical relevance. Your exploitation concept will be an essential basis for the funding decision.

The following list points out essential features which need to be adjusted according to the development status of your project.

1.4.1 Assessment of regulatory aspects

Assess the regulatory aspects of your scientific and clinical activities. Are industrial partners involved who will proceed authorization of the new therapeutic concept, if necessary? Have meetings with regulatory authorities already taken place?

1.4.2 Intellectual Property Rights

Freedom to operate in respect to patent and exploitation strategy.

1.4.3 Expertise for exploitation

Skills and expertise of the members of the management team to promote the therapeutic approach and to drive into medical practice, involvement of experts with respect to advice on industrial standards and regulatory aspects, cooperation with industrial partners.

1.4.4 Strategy for exploitation

Describe the key steps of your strategy for the introduction into medical practice.

1.5 OTHER FUNDING

1.5.1 Co-financing

Please indicate any additional co-financing of the project by industry or other sources.

1.5.2 Other funding

In case you have already submitted parts of the same request to other institutions or the BMBF, please mention this here. Indicate other sources which will provide funds, free services or consumables.

If this is not the case please declare:

"A request for funding of this project has not been submitted to any other addressee. In case I submit such a request I will inform the DLR Projektträger immediately.

2. Description of Clinical Trial

The description of the clinical trial should not exceed **5 pages**.

Please note: many applications fail because they are lacking substantial and conclusive information, especially with regard to the methodological challenges of clinical trials. Therefore please make sure to include an experienced biostatistician into the project team.

2.1 STUDY SYNOPSIS

APPLICANT/COORDINATING INVESTIGATOR	Name, address, telephone, fax, e-mail <i>In case of multiple applicants the principal investigator / coordinating investigator¹ of the trial who will assume responsibility for conducting the clinical trial, should be listed first.</i>
TITLE OF STUDY	<i>Descriptive title identifying the study design, population, and interventions. In case of funding this title shall be quoted in the annual reports of the BMBF. Acronym is optional.</i>
CONDITION	<i>The medical condition being studied (e.g. asthma, myocardial infarction, depression)</i>
OBJECTIVE(S)	<i>Which principal research questions are to be addressed? Specify clearly the primary hypotheses of the trial that determines sample size calculation.</i>
INTERVENTION(S)	<i>Description of the experimental and the control treatments or interventions as well as dose and mode of application.</i> <u>Experimental intervention:</u> <u>Control intervention:</u> <u>Duration of intervention per patient:</u> <u>Follow-up per patient:</u> <u>Accompanying measures:</u> (e.g. pharmacokinetic analyses) <u>Marketing authorization for control intervention:</u> <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no <u>Marketing authorization for tested substance (module 1):</u> <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
KEY INCLUSION AND EXCLUSION CRITERIA	<u>Key inclusion criteria:</u> <u>Key exclusion criteria:</u>
OUTCOME(S)	<u>Primary efficacy endpoint(s):</u> (e.g. for dose finding and/or for assessment of activity) <u>Key secondary endpoint(s):</u> <u>Assessment of safety:</u>
STUDY TYPE	<i>e.g. randomized / non-randomized, type of masking (single, double, observer blind), type of controls (active / placebo), parallel group / cross-over</i>

¹ Zur Definition des "Investigator" siehe "Guideline for Good Clinical Practice" der International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH GCP) (http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf).

„Acronym of Project“

STATISTICAL ANALYSIS	<u>Efficacy:</u> <u>Description of the primary efficacy analysis and population:</u> <u>Safety:</u> <i>Please describe the strategy for assessment of safety issues in the study. Which are relevant safety variables?</i> <u>Secondary endpoints:</u>
SAMPLE SIZE	<u>To be assessed for eligibility (n = ...)</u> <u>To be allocated to trial (n = ...)</u> <u>To be analysed (n = ...)</u>
TRIAL DURATION	<u>Time for preparation of the trial (months):</u> <u>Recruitment period (months):</u> <u>First patient in to last patient out (months):</u> <u>Time for data clearance and analysis (months):</u> <u>Duration of the entire trial (months):</u>
PARTICIPATING CENTERS	<u>To be involved (n):</u> <i>if applicable</i> <i>How many centers will be involved? Please also list the cities.</i>
OTHER SUBMISSION OF PROPOSAL ELSEWHERE	<i>Please state, if the same or a similar version of this proposal has been submitted in another funding programme, e.g. DFG clinical trials programme.</i>

2.2 PATIENT INVOLVEMENT

Please describe how patient involvement is implemented in the planning, conduct and exploitation of results of the trial²: How were the patients' needs, goals, concerns and preferences considered, e.g. in developing the main question of the trial and defining the outcomes? Have patient representative(s), patients' self-help group(s) or patient advocacy group(s) been involved in the planning of the trial? How will patient representative(s), patients' self-help group(s) or patient advocacy groups be engaged during the conduct of the trial and dissemination of results?

Patient involvement can be implemented in different stages of the trial and to a different extent. Please justify why your concept is adequate for the planned trial.

2.3 JUSTIFICATION OF DESIGN ASPECTS

Please provide justifications. It is not sufficient to list respective parameters only.

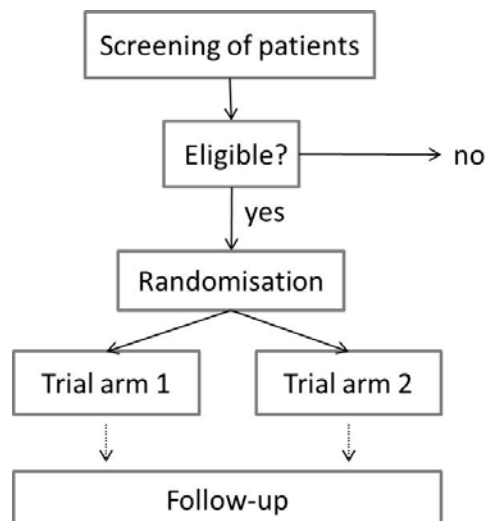
2.3.1 SCHEMATIC DIAGRAM OF THE TRIAL

Provide a schematic diagram of the trial design illustrating the trial flow including interventions and procedures. **DO NOT** provide a visit schedule, procedure table, time table etc.

Example:

² s. auch eine Einführung von INVOLVE zugehörig zum Britischen National Institute for Health Research, NHS „Briefing note for Researchers“: <http://www.invo.org.uk/resource-centre/resource-for-researchers/>

„Acronym of Project“



2.3.2 CONTROL(S) / COMPARATOR(S)

Justify the choice of control(s) / comparison(s): Is placebo acceptable? Which trials establish efficacy and safety of the chosen control regimen?

2.3.3 INCLUSION / EXCLUSION CRITERIA

Justify the population to be studied, include reflections on generalisability and representativeness.

2.3.4 INTERVENTION(S)

Justify the choice of your planned intervention(s). Illustrate your intervention scheme graphically in the appendix. Please consider following the TIDieR checklist and guide for describing the intervention.³ Will the trial drugs be readily available for the trial?

2.3.5 OUTCOME MEASURES

Justify the endpoints chosen: Are the chosen endpoints relevant for the patients? Are there other trials that have utilized this endpoint? Are there any guidelines proposing this endpoint / these endpoints? Discuss the clinical relevance of the outcome measures for the target population. Have the measures been validated?

2.3.6 METHODS AGAINST BIAS

Is randomisation feasible? Which prognostic factors need to be regarded in the randomisation scheme and the analysis? What are the proposed practical arrangements for allocating participants to trial groups? Will trial-site effects be considered in randomization?

Is blinding possible? If blinding is not possible please explain why and give details of alternative methods to avoid biased assessment of results (e.g. blinded assessment of outcome).

2.3.7 PROPOSED SAMPLE SIZE / POWER CALCULATIONS

What is the proposed sample size and what is the justification for the assumptions underlying the power calculations? Include a comprehensible, checkable description of the power calculations and sample sizes detailing the outcome measures on which these have been based for both control and experimental groups; give event rates, means and medians, the software used for sample size calculation etc., as appropriate. Justify the size of difference that the trial is powered to detect, or in case of a non-inferiority or equivalence study, the size of difference that

³ Hoffmann T, Glasziou P, Boutron I, Milne R, Perera R, Moher D, et al. Better reporting of interventions: template for intervention description and replication (TIDieR) checklist and guide. *BMJ*. 2014;348:g1687

„Acronym of Project“

the trial is powered to exclude. Give evidence / references for the estimated effect size. It is important that the sample size calculations take into account anticipated rates of non-compliance and losses to follow up.

If the proposed sample size is not based on statistical calculation, please justify why another approach has been chosen and why the proposed sample size will be adequate to answer the objective of the trial.

2.3.8 FEASIBILITY OF RECRUITMENT

What is the evidence that the intended recruitment rate is achievable (e.g. pilot study)? Describe from what data you assessed the potential for recruiting the required number of suitable subjects.

2.4 STATISTICAL ANALYSIS

What is the proposed strategy of statistical analysis? What is the strategy for analysing the primary outcome? If interim analyses are planned, please specify. Are there any subgroup analyses?

2.5 ETHICAL CONSIDERATIONS

Discuss briefly the acceptability of the risk incurred by the individual participant versus the potential benefit for the participant / population concerned.

2.6 STRATEGIES FOR DATA HANDLING

Describe what measures will be implemented to ensure data management, maintenance and long-term accessibility for future reuse of your data (also by third parties, taking into account privacy rules and proprietary data). Please mention at which stage data sharing will be ensured. Please use existing standards and data repositories where appropriate. Further information can be found under:
http://www.dfg.de/download/pdf/foerderung/antragstellung/forschungsdaten/guidelines_research_data.pdf.

2.7 CONFLICT OF INTEREST

Any potential conflicts of interest must be disclosed.

The rules set forth in the “Guidelines for avoiding conflicts of interest” by the German Research Foundation (http://www.dfg.de/formulare/10_201e/10_201e.pdf) for advisory boards/trial steering committees/DMSB have to be observed. In case of (co-)financing by industry or other third parties assure that the coordinating investigator is independent, in particular with regard to the analysis of the trial and the publication of its results. For guidance please refer to the statement of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) <http://download.thelancet.com/flatcontentassets/authors/icmje-statement.pdf>.