



**Leitfaden für die Erstellung von Projektskizzen / Anträgen**  
**zur**  
**„Richtlinie zur Förderung von confirmatorischen präklinischen Studien - Qualität in der Gesundheitsforschung -“**

vom 10.12.2018

Dieser Leitfaden stellt die Anforderungen für die Erstellung von beurteilungsfähigen Projektanträgen dar. Er ergänzt die am 27. Dezember 2018 im Bundesanzeiger veröffentlichte o. g. Förderrichtlinie des BMBF (<https://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/8344.php>). Er soll offene Fragen im Vorfeld der Einreichung klären.

**Projektanträge, die den Vorgaben der Förderrichtlinie und des folgenden Leitfadens nicht entsprechen, können ohne weitere Prüfung abgelehnt werden.**

Es wird dringend empfohlen, zur Beratung mit dem DLR Projektträger Kontakt aufzunehmen. Ansprechpartnerin ist:

Dr. Marianne Kordel

Telefon: 0228-3821 1137; E-Mail: [praeklinische-studien@dlr.de](mailto:praeklinische-studien@dlr.de)

## **Allgemeine Informationen**

---

Gefördert werden können:

- **Wissenschaftsinitiierte, prospektive, kontrollierte präklinische Studien** zum Wirksamkeitsnachweis eines klinisch relevanten therapeutischen Ansatzes. Die Studien sollen möglichst als multizentrische Studien durchgeführt werden. Jede Studie muss eine confirmatorische Zielsetzung aufweisen, um die in explorativen Studien erzielten Erkenntnisse zu validieren.
- **Systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen von präklinischen Studien** nach internationalen Standards.
- **Ein wissenschaftliches Begleitprojekt**, das die Studien hinsichtlich ihrer methodischen Qualität unterstützt. Die Ergebnisse und Erfahrungen aus den geförderten Vorhaben sollen übergreifend ausgewertet und zur Weiterentwicklung der Methodik präklinischer confirmatorischer Studien genutzt werden.

## Entscheidungsverfahren

### 1. Projektskizzen für konfirmatorische präklinische Studien (Modul 1)

Für Projektskizzen zu konfirmatorischen präklinischen Studien sind zwei fachliche Begutachtungsschritte vorgesehen. Zunächst sind **Projektskizzen (outline proposals)** einzureichen, die von einem unabhängigen, internationalen Begutachtungsgremium geprüft werden. In diesem ersten Begutachtungsschritt werden die gesundheitspolitische Bedeutung und die Translationsrelevanz der Studien sowie die methodisch-wissenschaftliche Qualität bewertet. Einreichende, deren Skizzen durch dieses Gremium positiv bewertet werden, werden zur Vorlage von **ausführlichen Vorhabenbeschreibungen (full proposals)** aufgefordert. Diese werden in einem zweiten fachlichen Begutachtungsschritt wiederum durch ein unabhängiges, internationales Begutachtungsgremium bewertet.

### 2. Ausführliche Vorhabenbeschreibungen (full proposals) für systematische Übersichtsarbeiten (Modul 2) sowie für ein wissenschaftliches Begleitprojekt (Modul 3)

Für präklinische systematische Reviews sowie für ein wissenschaftliches Begleitprojekt ist nur ein fachlicher Begutachtungsschritt vorgesehen. Einreichende sind zur Vorlage von **ausführlichen Vorhabenbeschreibungen (full proposals)** aufgefordert. Diese werden von einem unabhängigen, internationalen Begutachtungsgremium bewertet.

## Formale Vorgaben für die Projektanträge

---

### 1. Projektskizzen für konfirmatorische präklinische Studien (outline proposals)

Im Sinne der Vergleichbarkeit aller eingereichten Skizzen sind die Formatvorgaben des Leitfadens verbindlich einzuhalten (s. Abschnitt „Outline Application – Preclinical Confirmatory Study“ und Abschnitt „Appendices“). Bitte verwenden Sie unbedingt die aktuellen Formatvorlagen des DLR Projektträgers, die darin vorgegebene Gliederung ist verbindlich:

- [http://www.dlr.de/pt/Portaldata/45/Resources/Dokumente/GF/Outline\\_Application\\_Preclinical\\_Confirmatory\\_Study\\_2018.docx](http://www.dlr.de/pt/Portaldata/45/Resources/Dokumente/GF/Outline_Application_Preclinical_Confirmatory_Study_2018.docx)

**Die englisch-sprachigen Projektskizzen sind ausschließlich elektronisch bis zum 28.03.2019 als ein einzelnes pdf-Dokument über das Internetportal <https://ptoutline.eu/app/praeklinstudien> einzureichen.** Im Rahmen der elektronischen Einreichung wird ein pdf-Dokument zur Authentifizierung der Einreichenden generiert („Projektblatt“). **Der Ausdruck dieses Dokuments ist von folgenden Personen handschriftlich zu unterzeichnen:**

- der oder dem Haupteinreichenden **und**
- der zuständigen Biometrikerin bzw. dem zuständigen Biometriker.

Das unterzeichnete Dokument ist innerhalb von einer Woche nach Einreichungsfrist an die darauf angegebene Adresse zu senden. Zusätzlich bitten wir um die Vorlage von drei Druckexemplaren (DIN A 4, doppelseitig bedruckt), davon ein Exemplar ungebunden und kopierfähig, zwei Exemplare gebunden.

Entscheidend für die Fristwahrung ist die auf elektronischem Wege über das Internet-Portal „PT-Outline“ **bis zum 28.03.2019** verbindlich einzureichende Projektskizze. Verspätet eingehende Projektskizzen können aus Verfahrensgründen möglicherweise nicht mehr berücksichtigt werden. Eine Vorlage per E-Mail oder FAX ist nicht möglich.

### 2. Ausführliche Vorhabenbeschreibungen (full proposals) für die beiden Module „Systematische Übersichtsarbeiten“ sowie „wissenschaftliches Begleitprojekt“

Das Förderverfahren für diese beiden Module ist einstufig angelegt. Das bedeutet, dass die englischsprachige begutachtungsfähige ausführliche Vorhabenbeschreibung (full proposal) und der Formantrag **gleichzeitig** eingereicht werden müssen.

Es sind demzufolge folgende Unterlagen einzureichen:

- die **englischsprachige begutachtungsfähige ausführliche Vorhabenbeschreibung** (full proposal, s. unter 2.1.),
- der **Formantrag** bestehend aus:
  - dem förmlichen Förderantrag (AZA/AZAP/AZK),
  - einer deutschsprachigen Zusammenfassung der englischen Vorhabenbeschreibung (full proposal) mit detailliertem Arbeitsplan incl. vorhabenbezogener Ressourcenplanung ([http://www.dlr.de/pt/Portaldata/45/Resources/Dokumente/GF/Ressourcenbezogener\\_Arbeitsplan.xlsx](http://www.dlr.de/pt/Portaldata/45/Resources/Dokumente/GF/Ressourcenbezogener_Arbeitsplan.xlsx)) und Meilensteinplanung und detailliertem Finanzierungsplan des Vorhabens,
  - einem ausführlichen Verwertungsplan mit einer Darstellung der Notwendigkeit der Zuwendung ([http://www.dlr.de/pt/Portaldata/45/Resources/Dokumente/GF/Verwertungsplan\\_und\\_Notwendigkeit\\_der\\_Zuwendung.pdf](http://www.dlr.de/pt/Portaldata/45/Resources/Dokumente/GF/Verwertungsplan_und_Notwendigkeit_der_Zuwendung.pdf)).

### 2.1. Erstellung und Einreichung der englischsprachigen begutachtungsfähigen ausführlichen Vorhabenbeschreibung

Im Sinne der Vergleichbarkeit aller eingereichten Vorhabenbeschreibungen sind die Formatvorgaben des Leitfadens für Systematische Reviews verbindlich einzuhalten (s. Abschnitt „Application for a Systematic Review“). Bitte verwenden Sie unbedingt die aktuelle Formatvorlage des DLR Projektträgers, die darin vorgegebene Gliederung ist verbindlich:

[http://www.dlr.de/pt/Portaldata/45/Resources/Dokumente/GF/Full\\_Proposal\\_Preclinical\\_Systematic\\_Review\\_2018.docx](http://www.dlr.de/pt/Portaldata/45/Resources/Dokumente/GF/Full_Proposal_Preclinical_Systematic_Review_2018.docx).

Für die Vorhabenbeschreibung für ein wissenschaftliches Begleitprojekt gibt es keine Formatvorlage. Es sind die in der Bekanntmachung unter Punkt 2 für Modul 3 sowie die unter Punkt 4 und 7.4 genannten Anforderungen zu berücksichtigen.

**Die ausführlichen englischsprachigen Vorhabenbeschreibungen sind ausschließlich elektronisch bis zum 28.03.2019 als ein einzelnes pdf-Dokument über das Internetportal <https://ptoutline.eu/app/praeklinstudien> einzureichen.** Im Rahmen der elektronischen Einreichung wird ein pdf-Dokument zur Authentifizierung der Einreichenden generiert („Projektblatt“). Der Ausdruck dieses Dokuments ist nur von der oder dem Projektverantwortlichen handschriftlich zu unterzeichnen und innerhalb von einer Woche nach Einreichungsfrist an die darauf angegebene Adresse zu senden. Es gilt das Datum des Poststempels. Eine Unterschrift der Biometrikerin bzw. des Biometrikers ist nicht erforderlich.

Entscheidend für die Fristwahrung ist die auf elektronischem Wege über das Internet-Portal „PT-Outline“ **bis zum 28.03.2019** verbindlich einzureichende englischsprachige ausführliche Vorhabenbeschreibung. Verspätet eingehende Projektskizzen können aus Verfahrensgründen möglicherweise nicht mehr berücksichtigt werden. Eine Vorlage per E-Mail oder FAX ist nicht möglich.

### 2.2 Erstellung und Einreichung des Formantrags (förmlicher Förderantrag und ergänzende Unterlagen)

Hierzu finden Sie folgende „Hinweise und Checkliste zur Formantragstellung“ ([http://www.dlr.de/pt/Portaldata/45/Resources/Dokumente/GF/Checkliste\\_zum\\_Erstellen\\_des\\_Formantrages.docx](http://www.dlr.de/pt/Portaldata/45/Resources/Dokumente/GF/Checkliste_zum_Erstellen_des_Formantrages.docx))

Bitte verwenden Sie für die Erstellung des Formantrags das elektronische Online-Antragssystem easy-Online (<https://foerderportal.bund.de/easyonline/reflink.jsf?m=KB-PRAEKLINISCHESTU&b=KB-PRAEKLINISCHEREVI>). Bitte nehmen Sie hierzu Kontakt mit uns auf. Im „Formularschrank“ des BMBF, der ebenfalls über das Förderportal des Bundes zu erreichen ist, finden Sie die Richtlinien für Zuwendungsanträge auf Ausgabenbasis / Kostenbasis

sowie das Merkblatt Vorkalkulationen für Zuwendungen – Kostenbasis. Bitte vergewissern Sie sich, dass der Formantrag alle auf der Checkliste angegebenen Unterlagen enthält. Diese Unterlagen sind in deutscher Sprache vorzulegen. Bei Verbänden sind die förmlichen Förderanträge in Abstimmung mit der Verbundkoordination von jedem Verbundpartner einzureichen. Dabei ist zu beachten, welche Einrichtungen antragsberechtigt sind (siehe Punkt 3 der Förderbekanntmachung).

Bei Fragen zum Formantrag steht Ihnen

Frau Heike Manns

Telefon: 0228-3821 1495; E-Mail: Heike.Manns@DLR.de

als Ansprechpartnerin zur Verfügung.

Der Formantrag ist durch die Projektleitung elektronisch über das Internetportal von easy Online (<https://foerderportal.bund.de/easyonline/reflink.jsf?m=KB-PRAEKLINISCHESTU&b=KB-PRAEKLINISCHEREVI>) zu erstellen. Die deutschsprachige Zusammenfassung der englischen, begutachtungsfähigen Vorhabenbeschreibung und der ausführliche Verwertungsplan mit Darstellung der Notwendigkeit der Zuwendung sind als Anlagen beizufügen.

Die verbindliche Einreichung der förmlichen Förderanträge muss **bis spätestens zum 10.04.2019, 12:00 Uhr (MEZ)** elektronisch erfolgt sein. Zusätzlich ist die umgehende Vorlage eines rechtsverbindlich unterschriebenen Formantrags auf dem Postweg erforderlich.

Entscheidend für die Fristwahrung ist der auf elektronischem Wege über das Internet-Portal „easy Online“ verbindlich eingereichte Förderantrag mit allen ergänzenden Informationen. Eine Vorlage per E-Mail oder FAX ist nicht möglich. Aus der Vorlage des Förderantrags kann kein Rechtsanspruch auf Förderung abgeleitet werden.

**Einreichungsprozess des Formantrags:** Erstellen Sie die Endfassung des förmlichen Förderantrags und die beiden Anhänge. Bestätigen Sie in der Maske „Pflichtanlagen“, dass die beiden Anhänge hinzugefügt werden. Dann gehen Sie im Internet-Portal easyonline auf den Menüpunkt „**Endfassung einreichen**“. Dort werden Sie durch den Einreichungs-Prozess geführt. In einem eigenen Schritt werden Sie aufgefordert die Pflichtanlagen zum Formantrag hochzuladen.

## **Allgemeine Hinweise**

---

Die nachfolgenden Hinweise sind bei der Planung und Einreichung aller Projektskizzen und ausführlichen Vorhabenbeschreibungen zu beachten.

### Merkblätter und Richtlinien des BMBF

Neben diesem Leitfaden gelten die entsprechenden Merkblätter und Richtlinien des BMBF, soweit in diesem Leitfaden nicht ausdrücklich andere Regelungen getroffen werden. Weiterführende Links für die Antragstellung finden Sie auf den Internetseiten des BMBF ([www.foerderportal.bund.de](http://www.foerderportal.bund.de)). Die dort veröffentlichten Anforderungen /Informationen werden regelmäßig aktualisiert.

### Wissenschaftliche Standards

Die Antragstellenden sind verpflichtet, nationale und internationale Standards zur Qualitätssicherung der präklinischen Forschung einzuhalten. Hierzu sind die nachfolgenden Dokumente in der jeweils geltenden Fassung zu berücksichtigen:

- ARRIVE Guidelines
- Leitlinie zur Guten Zellkulturpraxis (Good Cell Culture Practice, GCCP)
- PRISMA-Statement.

Bei der Vorbereitung von Anträgen zu Systematischen Reviews sollen die Werkzeuge und Hinweise unter <https://www.radboudumc.nl/en/research/radboud-technology-centers/animal-research-facility/systematic-review-center-for-laboratory-animal-experimentation> oder auch

<http://syrf.org.uk/systematic-review/> berücksichtigt werden. Die Antragstellenden sollen sich außerdem im Vorfeld vergewissern, ob bereits systematische Reviews zu der von ihnen geplanten Fragestellung existieren oder derzeit erstellt werden.

Die Registrierung der präklinischen Studien sowie der systematischen Übersichtsarbeiten in geeigneten Registern wird empfohlen<sup>1</sup>.

#### Zugänglichkeit des Studienprotokolls und der Forschungsergebnisse

Um Transparenz über die durchgeführte Forschung zu erreichen, wird empfohlen bei Förderung das Studienprotokoll in einem öffentlich zugänglichen Register zu hinterlegen.

Die Veröffentlichung der aus dem Forschungsvorhaben resultierenden Ergebnisse soll in einer wissenschaftlichen Zeitschrift so erfolgen, dass der Öffentlichkeit der unentgeltliche elektronische Zugriff (Open Access) auf den Beitrag möglich ist. Für eine Open Access Veröffentlichung der Vorhabenergebnisse können nur solche Zeitschriften ausgewählt werden, deren Beiträge die im jeweiligen Fach anerkannte strenge Qualitätssicherungsverfahren anwenden. Es wird empfohlen solche Zeitschriften auszuwählen, die unmittelbar nach Erscheinen über das Internet für Nutzer entgeltfrei zugänglich sind. Publikationsgebühren für Open Access Publikationen sind zuwendungsfähig.

Weitere nützliche Arbeitshilfen sind zu finden in der QUEST-Toolbox<sup>2</sup> des Berliner Instituts für Gesundheitsforschung sowie in der Toolbox des Open Science Center der LMU München<sup>3</sup>.

## **Mustervorlagen & Erläuterungen**

---

### **1. Mustervorlagen und Erläuterungen zur Erstellung der englischsprachigen begutachtungsfähigen Projektanträge:**

[Mustervorlage & Erläuterungen für Projektskizzen für präklinische confirmatorische Studien](#)

[Mustervorlage & Erläuterungen für ausführliche Vorhabenbeschreibungen für systematische Übersichtsarbeiten](#)

### **2. Mustervorlagen und Erläuterungen zur Erstellung der Anlagen zum Formantrag**

Mustervorlage Vorhabenbezogener Ressourcenplanung:

[http://www.dlr.de/pt/Portaldata/45/Resources/Dokumente/GF/Ressourcenbezogener\\_Arbeitsplan.xlsx](http://www.dlr.de/pt/Portaldata/45/Resources/Dokumente/GF/Ressourcenbezogener_Arbeitsplan.xlsx)

Verwertung und Notwendigkeit der Zuwendung:

[http://www.dlr.de/pt/Portaldata/45/Resources/Dokumente/GF/Verwertungsplan\\_und\\_Notwendigkeit\\_der\\_Zuwendung.pdf](http://www.dlr.de/pt/Portaldata/45/Resources/Dokumente/GF/Verwertungsplan_und_Notwendigkeit_der_Zuwendung.pdf)

Checkliste zum Erstellen des Formantrages:

[http://www.dlr.de/pt/Portaldata/45/Resources/Dokumente/GF/Checkliste\\_zum\\_Erstellen\\_des\\_Formantrages.docx](http://www.dlr.de/pt/Portaldata/45/Resources/Dokumente/GF/Checkliste_zum_Erstellen_des_Formantrages.docx)

<sup>1</sup> Z.B. <https://www.preclinicaltrials.eu/> ; <https://cos.io/prereg/> . Präklinische confirmatorische Studien können auch über die Formate verschiedener Journale (z.B. CORTEX: Preregistered Study) oder auch PeerJ, PlosOne, BioRxiv, oder ScienceOpen) registriert werden. Systematische Reviews zu präklinischen Studien können z.B. bei <http://syrf.org.uk/protocols/> oder bei <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/#aboutregpage> registriert werden.

<sup>2</sup> <https://www.bihealth.org/en/quest-center/mission-approaches/englische-uebersetzung/the-quest-toolbox/>

<sup>3</sup> <https://www.osc.uni-muenchen.de/toolbox/index.html>

## Mustervorlage & Erläuterungen für Projektskizzen für präklinische konfirmatorische Studien

### **Outline Application – Preclinical Confirmatory Study (Module 1)**

To ensure comparability of all submitted outline applications please prepare your application in English **not exceeding 8 pages** (DIN A4, at least 11 point Arial and 10 point Arial for the synopsis and references, margins of at least 2 cm and single-spaced lines). The number of pages includes cited literature.

Structure your application using the headings listed below. Make an entry under each heading/subheading.

**Signatures of the applicant and the biometrician are mandatory** on the authentication sheet generated by PT-Outline (“Projektblatt”).

Additionally 2 appendices are to be submitted (one page each). **Do not** submit any other appendices.

#### **STUDY SYNOPSIS<sup>4</sup>**

<b>APPLICANT/COORDINATING INVESTIGATOR</b>	<i>Name, address, telephone, fax, e-mail</i>  <i>In case of multiple applicants the principal investigator / coordinating investigator of the study who will assume responsibility for conducting the study should be listed first.</i>
<b>TITLE OF STUDY</b>	<i>Descriptive title identifying the study design, animals/cells/or other, and interventions. In case of funding this title shall be quoted in the annual reports of the BMBF. Acronym is optional.</i>
<b>ACRONYM</b>	
<b>MEDICAL CONDITION</b>	<i>Please describe the medical condition addressed</i>
<b>OBJECTIVE(S)</b>	<i>Which hypotheses are to be tested? Clearly specify the primary objective of the study that determines sample size calculation. Specify any secondary objectives.</i>
<b>PARTICIPANTS/SETTING</b>	<i>Animals, probes/samples of humans, cell cultures etc. to be used</i>
<b>INTERVENTION</b>	<i>Description of the experimental and the control treatments or interventions as well as dose and mode of application.</i>  <i>Intervention:</i>  <i>Control intervention (pos./neg.):</i>  <i>Duration of intervention:</i>  <i>Follow-up:</i>
<b>STUDY DESIGN</b>	<i>Please provide:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Number of experimental and control groups</i></li> <li>• <i>Key inclusion and exclusion criteria</i></li> <li>• <i>Consideration of external validity: age, sex of animals or samples, comorbidities, lab variety</i></li> <li>• <i>Outcome: define the primary efficacy endpoint; key secondary endpoint(s)</i></li> <li>• <i>Methods to reduce risk of bias: randomization and blinding, in/exclusion criteria, etc.</i></li> </ul>
<b>EXPERIMENTAL PROCEDURES</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Please outline the experimental procedures to be carried out.</i></li> </ul>

<sup>4</sup> In preparation of the application the following information related to study design is worth noting:

<https://www.nc3rs.org.uk/experimental-design>.

<https://www.nc3rs.org.uk/experimental-design-assistant-eda>.

<https://www.nc3rs.org.uk/arrive-guidelines>.

<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0023677217724823>

<b>SAMPLE SIZE CALCULATION, STATISTICAL ANALYSIS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Provide details of sample size calculation used (including rationale for the chosen effect size and statistical power). Motivate this by effect sizes from previous studies.</li> <li>• Specify the total number of animals / cell culture / samples to be used in each experiment, and the number of animals / cell culture / samples in each experimental group</li> <li>• Outline the statistical methods to be used for each analysis</li> </ul>
<b>QUALITY CONTROL</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Provide information on the precautions to secure validity of test procedures (also across labs), authentication of biological resources (animals, cells, antibodies, media etc.), skills needed, standardized protocols, data management, (pre)registration, reporting guidelines</li> </ul>
<b>TIME SCALE</b>	<p>Time for preparation of the study (months):</p> <p>Time for the study:</p> <p>Time for data clearance and analysis (months):</p> <p>Duration of the entire study (months):</p>
<b>PARTICIPATING LABS</b>	<p>To be involved (n):</p> <p>How many labs will be involved? Please also list the cities.</p>
<b>PREVIOUS BMBF PROJECT NUMBER</b>	<p>If applicable, the BMBF code number (Förderkennzeichen, FKZ) of any previous application(s) for project-funding concerning this study.</p>
<b>OTHER SUBMISSION OF PROPOSAL ELSEWHERE</b>	<p>Please state, if the same or a similar version of this proposal has been submitted in another funding programme</p>

Below, please substantiate and justify:

## 1. RELEVANCE

Which medical condition is to be addressed? Which principal research questions are to be addressed? How will your study affect the translational process?

### 1.1 IMPROVEMENT OF THERAPY / IMPACT OF THE STUDY

**Please describe the relevance of your approach in the context of answering the clinical question.**

**Novelty:** Which therapy options are available for treatment of the disease? What is the novel aspect of the proposed study?

**Exploitation of results:** Please describe possible results of the planned studies. What new evidence will be generated that goes beyond a confirmation? How will your results facilitate translation of the initial findings into improved therapies or diagnostics? What will be the next steps?

## 2. SCIENTIFIC PREMISE / PREVIOUS RESULTS

This section should detail the background of the starting hypotheses of the study.

**Scientific premise:** Please provide the scientific premises to understand the motivation and context for the study: Please describe how the existing literature was systematically reviewed, and provide your search strategy (data bases, search terms, operators, filters; time period covered; date of search, results). A full electronic search strategy for one database, including any limits used, has to be presented in appendix 2 (max. one page). Guidance concerning search techniques can be found at the following address: <http://syrf.org.uk/systematic-review/>.

**Previous (own) results directly related to the planned study:** Please describe previous results, e.g. explorative studies, triangulation, others. If they are published please provide the references.

Which is the central finding that is to be confirmed?

Also give evidence why a confirmatory study is justifiable at this stage.

## 3. RELEVANCE OF THE MODEL

Which model is to be used? Please provide details for animal species / cell model, cell source / samples, age, sex,

Please provide sound scientific reasoning why the chosen model can address the scientific objectives and the study's relevance to human biology.

In case animal studies are planned please explain:

- why there are no realistic non-animal alternatives
- how and why the animal species being used can address the scientific objectives and the relevance to human biology.
- Is the (animal)model different from the previous/to be confirmed studies? If yes, why?

#### **4. JUSTIFICATION OF DESIGN ASPECTS**

Please provide justifications and do not only list the respective information.

##### **4.1 CONTROL(S) / COMPARATOR(S)**

Justify the choice of control(s) / comparison(s). Which studies establish efficacy of the chosen positive control regimen?

##### **4.2 INCLUSION / EXCLUSION CRITERIA**

Justify the population to be studied, include reflections on generalisability and representativeness (external validity).

##### **4.3 INTERVENTION(S)**

Justify the choice of your planned intervention(s)/treatment(s). Illustrate your intervention scheme graphically in appendix 1.

##### **4.4 OUTCOME MEASURES**

Justify the endpoints chosen (primary, secondary): Are the chosen endpoints relevant? Are there other studies that have utilized these endpoints?

##### **4.5 METHODS TO REDUCE RISK OF BIAS**

Describe possible risk of bias in your methods, conduct and analysis of your proposed study. Address risk of reporting bias, too.

Describe e.g.

- Procedures for randomization and blinding
- In- and exclusion criteria
- Use of reporting guidelines
- Reporting of all results

If randomization or blinding is not possible please explain why and give details of alternative methods to avoid biased assessment of results.

##### **4.6 PROPOSED SAMPLE SIZE / POWER CALCULATIONS**

Justify: What is the proposed sample size? This should be deduced from the previous study that is to be confirmed. What is the minimum clinically relevant effect size based on the previous results that is planned to be achieved with this confirmatory study? The minimum power for the confirmatory study should be > 90%. Also, clearly outline independence / dependence of experimental units (and nesting, if applicable). 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, as appropriate. It is important that the sample size calculations take into account anticipated rates of losses.

##### **4.7 FEASIBILITY**

What is the evidence that the intended sample size is achievable?

Comment on the access to animals/samples in labs of partner institutions and their willingness to cooperate in the study.

#### **5. STATISTICAL ANALYSIS**



What is the 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?

How does the analysis parallel/deviate analysis strategies from the studies that are to be confirmed?

## 6. QUALITY CONTROL

Comment on the precautions planned to secure validity of test procedures (also across labs), authentication of biological resources (animals, cells, antibodies, media etc.), skills needed, standardized protocols, (pre-)registration, data management, maintenance and long-term accessibility for future reuse of your results (also by third parties, taking into account privacy rules and proprietary data). (To ensure that your research data are soundly managed please follow the principle of FAIR data<sup>5</sup>. Please use existing standards and data repositories.). Also mention at which stage data sharing will be ensured.

## 7. ETHICAL CONSIDERATIONS

If applicable:

Discuss briefly the acceptability of the harm incurred by the animals versus the potential benefit for the patients.

## 8. STUDY MANAGEMENT

### 8.1 MAJOR PARTICIPANTS

Please indicate persons responsible for design, management and analysis of the study.

#	Name	Affiliation	Responsibility/Role
			Principal/Coordinating Investigator
			Data management /Study Analysis
			Statistician
			.....

### 8.2 STUDY EXPERTISE

Please indicate study expertise of all above-mentioned participants by citing relevant publications and / or specifying major role in ongoing study(s) (to be identified; max. 5 publications of the last 5 years per person). Ensure that the team of investigators has the necessary expertise to carry out the study.

## 9. FINANCIAL SUMMARY

Please give a rough estimation of the costs expected for the total duration of the study showing the overall financial structure of the project. Please make sure that all overhead costs (e.g., "Projektpauschale" for universities and university clinics) are properly considered. Inclusion of overhead costs must be clearly visible. In addition, also consider the added value tax (Mehrwertsteuer) for commissions, if applicable.

Item	Costs (€)
Personnel (position, task)	
e.g. PI / Project Management	
Scientists (e.g. study design and execution, biostatistics, documentation and data management, quality assurance, cooperation with the accompanying research project)	
Technicians	
Materials (e.g. consumables, lab expenses)	

<sup>5</sup> [http://www.forschungsdaten.org/index.php/FAIR\\_data\\_principles](http://www.forschungsdaten.org/index.php/FAIR_data_principles)

Equipment (> 410 €)	
Commissions (incl. 19 % tax)	
Travel (e.g. lab visits, meetings)	
Other (e.g. animal costs)	
<b>Total Budget</b>	
<b>Institutional Overhead:</b> e.g. "Projektpauschale" for universities / university clinics	
<b>Requested Budget (Sum)</b>	

## APPENDICES

The following documents (each NOT exceeding one page) have to be submitted with the outline application. Both appendices are to complement the information given in the respective sections.

### 1. INTERVENTION SCHEME / STUDY FLOW

Provide a schematic diagram of the intervention

### 2. SEARCH STRATEGY

To substantiate the scientific premise presented in section 2, please present the full search strategy for the electronic database including any limits used, such that it could be repeated. Indicate filters used. Present the search strategy only, do not provide further explanations. The narrative of the results is to be presented under section 2. For guidance refer to <http://syrf.org.uk/systematic-review/>

## Mustervorlage & Erläuterungen für Ausführliche Vorhabenbeschreibungen für systematische Übersichtsarbeiten

### Full Proposal for a Preclinical Systematic Review (Module 2)

To ensure comparability of all submitted outline applications please prepare your application in English **not exceeding 12 pages** (DIN A4, at least 11 point Arial and 10 point Arial for the table, margins of at least 2 cm and single-spaced lines).

Structure your application using the headings listed below. Make an entry under each heading/subheading.

**A signature of the applicant is mandatory** on the authentication sheet generated by PT-Outline ("Projektblatt"). A signature of the biometrician is not necessary. However, please ensure that the team of participating investigators has the necessary range of disciplines and expertise to carry out the systematic review.

Additionally 2 appendices are to be submitted. Do not submit any other appendices.

#### SYSTEMATIC REVIEW PROTOCOL (Format according to SYRCLE (www.syrcl.nl))<sup>6</sup>

Item #	Section / Item	Description
<b>A. General</b>		
1	Title of the review	
2	Applicant (name, affiliation)	
3	Other contributors (names, affiliations)	
4	Contact person (name, address, telephone, fax, e-mail)	
5	Conflicts of interest	
6	Date and location of protocol registration <sup>7</sup>	
7	Registration number <sup>2</sup>	
8	Stage of review at time of registration <sup>3</sup>	
<b>B. Objectives</b>		
<b>Background</b>		
9	What is already known about this disease, models of the disease, intervention? Did you search for already existing systematic reviews in your field of interest?	
<b>Need for the systematic review</b>		
10	Why is it important to do this systematic review? What is the novel aspect of this review? What is the relevance of the results? Discuss	

<sup>6</sup> In preparation of the application the following information related to systematic reviews is worth noting: <http://syrf.org.uk/systematic-review/> or: <https://www.radboudumc.nl/en/research/technology-centers/animal-research-facility/systematic-review-center-for-laboratory-animal-experimentation>. Please use analogous strategies for in vitro studies.

<sup>7</sup> can be given later

	potential impact and relevance for translational aspects.	
<b>Research question</b>		
11	Specify the disease/health problem/indication areas of interest	
12	Specify the population/species/cell culture/ etc. studied	
13	Specify the intervention/exposure	
14	Specify the controls	
15	Specify the outcome measures /effects	
16	State your research question (based on items 11-15)	
<b>C. Methods</b>		
<b>Search strategy and study identification (see Appendix 1)</b>		
17	Identify literature databases to search (e.g. Pubmed, Embase, Web of science)	<input type="checkbox"/> MEDLINE via PubMed <input type="checkbox"/> Web of Science <input type="checkbox"/> SCOPUS <input type="checkbox"/> EMBASE <input type="checkbox"/> Other, namely: <input type="checkbox"/> Specific journal(s), namely:
18	Define electronic search strategies (e.g. use the step by step search guide <sup>8</sup> and animal search filters <sup>9</sup> , <sup>10</sup> or analogous strategies for in vitro studies	When available please add a supplementary file containing your search strategy:
19	Identify other sources for study identification	<input type="checkbox"/> Reference lists of included studies <input type="checkbox"/> Books <input type="checkbox"/> Reference lists of relevant reviews <input type="checkbox"/> Conference proceedings, namely: <input type="checkbox"/> Contacting authors, organisations, namely: <input type="checkbox"/> Other, namely:
20	Define search strategy for these other sources	
<b>Study selection</b>		
21	Define screening phases (e.g. pre-screening based on title/abstract, full text screening, both)	
22	Specify (a) the number of reviewers per screening phase and (b) how discrepancies will be resolved	
23	<i>Define all inclusion and exclusion criteria based on:</i>	
24	Type of study (design)	Inclusion criteria: Exclusion criteria:
25	Type of animals/cells/population (e.g. age, gender, disease model)	Inclusion criteria: Exclusion criteria:

<sup>8</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3265183/pdf/LA-11-087.pdf>

<sup>9</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3104815/pdf/LA-09-117.pdf>

<sup>10</sup> <http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/0023677213494374>

26	Type of intervention (e.g. dosage, timing, frequency)	Inclusion criteria: Exclusion criteria:
27	Outcome measures/effect	Inclusion criteria: Exclusion criteria:
28	Language restrictions	Inclusion criteria: Exclusion criteria:
29	Publication date restrictions	Inclusion criteria: Exclusion criteria:
30	Other	Inclusion criteria: Exclusion criteria:
31	Sort and prioritize your exclusion criteria per selection phase	Selection phase: 1. 2. etc.  Selection phase: 1. 2. etc.
<b>Data extraction / Study characteristics to be extracted</b> (for assessment of external validity, reporting quality)		
32	Study ID (e.g. authors, year)	
33	Study design characteristics (e.g. experimental groups, number of animals/samples )	
34	(Animal) model characteristics (e.g. species, gender, disease induction)	
35	Intervention characteristics (e.g. intervention, timing, duration)	
36	Outcome measures	
37	Other (e.g. drop outs)	
<b>Assessment risk of bias (internal validity) or study quality assessment<sup>11</sup></b>		
38	Specify (a) the number of reviewers assessing the risk of bias/study quality in each study and (b) how discrepancies will be resolved	
39	Define criteria to assess (a) the internal validity of included studies (e.g. selection, performance, detection and attrition bias) and/or (b) other study quality measures (e.g. reporting quality, power)	<input type="checkbox"/> By use of <a href="#">SYRCLE's Risk of Bias tool<sup>12</sup></a> <input type="checkbox"/> By use of SYRCLE's Risk of Bias tool, adapted as follows: <input type="checkbox"/> By use of <a href="#">CAMARADES' study quality checklist, e.g.<sup>13</sup></a> <input type="checkbox"/> By use of CAMARADES' study quality checklist, adapted as follows: <input type="checkbox"/> Other criteria, namely:
<b>Collection of outcome data</b>		
40	For each outcome measure, define the type of data to be extracted (e.g. continuous/dichotomous, unit of	

<sup>11</sup> <https://bmcmredsmethodol.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1471-2288-14-43?site=bmcmredsmethodol.biomedcentral.com>

<sup>12</sup> <https://bmcmredsmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2288-14-43>

<sup>13</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15060322>

	measurement	
41	Methods for data extraction/retrieval (e.g. first extraction from graphs using a digital screen ruler, then contacting authors)	
42	Specify (a) number of reviewers extracting data and (b) how discrepancies will be resolved	
<b>Data synthesis and statistical analysis plan</b>		
43	Specify (per outcome measure) how you are planning to combine/compare the data (e.g. descriptive summary, meta-analysis)	
44	Specify (per outcome measure) how it will be decided whether a meta-analysis will be performed	
<i>If a meta-analysis seems feasible/sensible, specify (for each measure):</i>		
45	The effect measure to be used (e.g. mean difference, standardized mean difference, risk ratio, odds ratio)	
46	The statistical model of analysis (e.g. random or fixed effects model)	
46	The statistical methods to assess heterogeneity (e.g. $I^2$ , $Q$ )	
47	Which study characteristics will be examined as potential source of heterogeneity (subgroup analysis)	
48	Any sensitivity analyses you propose to perform	
49	Other details meta-analysis (e.g. correction for multiple testing, correction for multiple use of control group)	
50	The method for assessment of publication bias	
<b>D. Strategies for data management, data sharing and dissemination of results<sup>14</sup></b>		
51	What will be your strategies for the dissemination of results especially beyond regular journal publication? Indicate how the expected results of the systematic review will be used.	
52	Describe what measures will be taken to ensure data management, maintenance and long-term accessibility of your results for future updates and reuse (also by third parties). Please use existing internationally accepted standards and data repositories where appropriate.	
<b>Final approval by (names, affiliations, date):</b>		

<sup>14</sup> For results and data publication the following page is recommended for reading: <http://syrf.org.uk/systematic-review/step-9-final-publication/>

	Date:
	Date

### E. Expertise of applicants

#	Name	Affiliation	Role
			Expertise with the experimental model
			Methodological expertise
			....
			....

### F. Financial and Time Plan

#### Duration:

#### Financial Plan:

Please calculate specifically and give all requested details.

The expenses should be explained.

Item <sup>a</sup>	Costs	Number	Sum in €
Staff: <i>qualification, tasks</i>	<i>salary group<sup>b</sup></i>	<i>Number and man months</i>	
Consumables <sup>c</sup> : <i>detail</i>			
Travel <sup>d</sup> :	1.500		
Commissions (incl. 19 % tax): <i>detail</i>			
Other: <i>detail</i>			
<b>Budget requested</b>			
<b>Institutional Overhead</b> (e.g. 20 % Projektpauschale for universities / university clinics)			
<b><u>Requested Budget (SUM)</u></b>			

<sup>a</sup> Delete / add lines as needed

<sup>b</sup> Please calculate incl. employer's contribution and negotiated special payments.

<sup>c</sup> Publication costs can only be funded if an open access publication is planned.

<sup>d</sup> Travel expenses can be applied for as flat rate: 1.500 € per full position of academic personnel (PhD student=1 position)

Time plan	

## APPENDICES

1. **Search Strategy**

Provide a sketch of your search strategy (max. one page).

2. **References**

Please indicate review/meta-analysis expertise of all above-mentioned participants by citing relevant publications and / or specifying major role in ongoing review(s) (to be identified; max. 5 publications of the last 5 years per person). Ensure that the team of investigators has the necessary expertise to carry out the review/meta-analysis.