



Leitfaden für die Erstellung von Projektskizzen zur „Richtlinie zur Förderung von Projekten zu klinischen Studien mit hoher Relevanz für die Patientenversorgung“

Modul 1: Projektskizzen für explorative oder confirmatorische klinische Studien

Geänderte Fassung vom 24.11.2023
(Es wurden Verlinkungen aktualisiert und die Regelung zur Doppelseinreichung präzisiert)

Dieser Leitfaden stellt die Anforderungen für die Erstellung von beurteilungsfähigen Projektskizzen für explorative oder confirmatorische klinische Studien dar. Er ergänzt die am 09. November 2023 im Bundesanzeiger veröffentlichte o. g. Förderrichtlinie (<https://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/16473.php>). Er soll offene Fragen im Vorfeld der Einreichung klären.

Projektskizzen, 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. Ansprechpartnerinnen sind:

Frau Dr. Anna Jacobs
Frau Dr. Dorothea Bayer-Kusch
Frau Dr. Hella Lichtenberg
Frau Dr. Eva Müller-Fries
Frau Dr. Elise Radtke
Telefon: 0228-3821 2567; E-Mail: klinische-studien@dlr.de

Die Fördermaßnahme wird in enger Abstimmung mit dem Förderkonzept zu Klinischen Studien der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) durchgeführt. **Doppelseinreichungen in anderen Fördermaßnahmen, wie zum Beispiel dem Normalverfahren der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), und BMBF sind nicht zulässig und führen zum Ausschluss aus dem Verfahren.**

Bitte beachten Sie: für Modul 2 (systematische Übersichtsarbeiten) und Modul 3 (Patientenbeteiligung in der Konzeptphase) sind die Anforderungen an die jeweiligen Projektskizzen in separaten Leitfaden-Dokumenten beschrieben.

Inhaltliche Vorgaben für die Projektskizzen in Modul 1

Gefördert werden können:

Wissenschaftsinitiierte, multizentrische, prospektive, randomisierte, kontrollierte klinische Studien zum Wirksamkeitsnachweis von Therapiekonzepten. Jede Studie muss eine

Intervention an Patientinnen und Patienten beinhalten und eine konfirmatorische Zielsetzung aufweisen. Monozentrisch aufgebaute konfirmatorische Studien können nur in begründeten Ausnahmefällen gefördert werden.

Wissenschaftsinitiierte, prospektive, randomisierte, kontrollierte explorative klinische Studien mit geringen Patientenzahlen, die der direkten und unmittelbaren Vorbereitung von multizentrischen klinischen Studien mit hohen Patientenzahlen dienen (entspricht Studien der Phase IIb). Jede Studie muss eine Intervention an Patientinnen und Patienten beinhalten. In der Regel sollten wenigstens zwei Prüfzentren eingebunden sein.

Um die Ausrichtung der geförderten Forschung am Bedarf der Patientinnen und Patienten sicherzustellen und ihre Akzeptanz zu erhöhen, soll die Perspektive einschlägiger Interessengruppen aus Gesundheitswesen und Gesellschaft, allen voran der Patientinnen und Patienten, auf allen relevanten Ebenen und Prozessen einbezogen werden. Dies reicht von der Formulierung der Forschungsfragestellungen über die aktive Beteiligung am Forschungsprozess bis hin zur Verbreitung von Forschungsergebnissen. In die Planung und Ausgestaltung der Forschung sollen explizit bereits erkrankte Menschen oder ihre Vertretungen, andere für das Forschungsvorhaben wichtige Akteure und Gruppen aus dem Gesundheitswesen und darüber hinaus – wo möglich und sinnvoll – weitere Bürgerinnen und Bürger aktiv einbezogen werden. Partizipation in der Forschung kann in verschiedenen Abstufungen erfolgen, von einer Beratung durch Patientinnen und Patienten bis hin zu einer Zusammenarbeit bei der Planung, Durchführung und Ergebnisverwertung des Projekts.

Klinische Studien können für einen Zeitraum von maximal bis zu 5 Jahren gefördert werden.

Generell gibt es keine Einschränkung bezüglich der Art der Intervention in der geplanten klinischen Studie.

Hinweise zu digitalen Gesundheitsanwendungen (DiGA)

Wissenschaftsinitiierte klinische Studien zu digitalen Gesundheitsanwendungen sollten so konzipiert sein, dass sie bei erfolgreichem Nachweis des positiven Versorgungseffekts entsprechend § 33a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte in das [Verzeichnis für Digitale Gesundheitsanwendungen](https://diga.bfarm.de/de) (<https://diga.bfarm.de/de>) aufgenommen und damit in die Gesundheitsversorgung gelangen können. Programmierung, Sicherheits- und Leistungsanforderungen sowie weitere technische und sicherheitsrelevante Standards (z.B. Interoperabilität, Datenschutz, Datensicherheit, Funktionstauglichkeit, Benutzerfreundlichkeit) der DiGA sollten den jeweils gültigen gesetzlichen Vorgaben entsprechen. Insbesondere soll die Anwendung so konzipiert sein, dass nach Erbringung eines positiven Versorgungseffekts eine Aufnahme der DiGA in das DiGA-Verzeichnis des BfArM ohne grundlegende Veränderungen möglich ist („BfArM ready“). Zudem wird für solche Studien empfohlen, dass die Antragstellenden bereits vor Antragstellung ein Kick-off Meeting beim Innovationsbüro des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte durchgeführt haben. Zu Beginn der Laufzeit des Vorhabens ist eine frühe wissenschaftliche bzw. verfahrenstechnische Beratung einzuholen. Zusätzlich wird empfohlen, frühzeitig akademische Technologie-Transfer-Einheiten und/oder Patentkoordinatoren einzubeziehen, um die für die späteren Verwertungsmöglichkeiten der Ergebnisse erforderlichen Schritte möglichst schon bei der Planung der Studie in den Blick zu nehmen.

Formale Vorgaben für die Projektskizzen in Modul 1

a) Einreichen von Projektskizzen (outline proposals)

Eine Projektskizze besteht immer aus den zwei **separaten Teilen A und B**. Im Sinne der Vergleichbarkeit aller eingereichten Skizzen sind die Formatvorgaben des Leitfadens verbindlich einzuhalten. Bitte reichen Sie die Teile A und B verpflichtend als **zwei separate** PDF-Dokumente ein. Bitte verwenden Sie unbedingt die aktuellen Formatvorlagen des DLR Projektträgers, die darin vorgegebene Gliederung ist verbindlich.

Projektskizze Teil A (persönliche Informationen zur Projektleitung)

- https://projekttraeger.dlr.de/media/gesundheits/GF/Template_study_outline_Part_A_2023.docx

Projektskizze Teil B (verblindet):

- https://projekttraeger.dlr.de/media/gesundheits/GF/Template_confirmatory_study_outline_Part_B_2023.docx
- https://projekttraeger.dlr.de/media/gesundheits/GF/Template_exploratory_study_outline_Part_B_2023.docx

Bitte beachten Sie, dass Teil B keine persönlichen Informationen beinhalten darf, also verblindet sein muss. Alle Hinweise zur Verblindung in diesem Leitfaden sind mit lila Schriftfarbe markiert.

Die Projektskizzen sind ausschließlich elektronisch als zwei separate pdf-Dokumente einzureichen unter

<https://foerderportal.bund.de/easyonline/reflink.jsf?m=KG-REVIEWS&b=KG1SKIZZEN2023&t=SKI>.

Zusammenfassungen (deutsch/englisch)

Im Rahmen der elektronischen Einreichung sind **zwei Zusammenfassungen** der beantragten Studie einzugeben – eine **deutsche laienverständliche sowie eine englischsprachige laienverständliche Zusammenfassung**.

Die laienverständlichen Zusammenfassungen müssen klar und für ein breites Publikum leicht verständlich sein. Hoch wissenschaftliche bzw. wenig geläufige Begriffe sind zu vermeiden. Diese Zusammenfassungen können bei der Begutachtung der Projektskizze durch Patientenvertreterinnen und –vertreter genutzt werden. Deshalb sind hierin die Ziele, das Design, die erwarteten Ergebnisse und das Potenzial der Ergebnisse für die Umsetzung über das Forschungsfeld hinaus zusammenzufassen.

Chancengleichheit/Verblindete Begutachtung

Alle Projektskizzen werden im ersten Begutachtungsschritt verblindet begutachtet. Dabei liegt der Fokus vor allem auf der Bewertung der Relevanz der Fragestellung. Erst in der zweiten Stufe des Begutachtungsverfahrens werden die ausführlichen Projektskizzen auch in Hinblick auf die Expertise des Studienteams sowie auf die persönlichen Voraussetzungen der antragstellenden Person bewertet.

Für den ersten Begutachtungsschritt bedeutet dies, dass Gutachterinnen und Gutachter weder Informationen über das Studienmanagement, noch über die Antragstellerinnen und Antragsteller erfahren. **Nur verblindete Skizzen werden für die Begutachtung zugelassen. Eingereichte Skizzen, die Informationen über die antragstellende Person oder das beteiligte Studienteam preisgeben, können von der Begutachtung ausgeschlossen werden. Bitte achten Sie deshalb bei der Antragstellung der Skizzen darauf keine Namen von Organisationen, Akronyme oder Namen von beteiligten Personen zu verwenden.** Auch indirekte Entblindungen durch die Angabe von z. B. Webseiten, Referenzen, etc. sind nicht zulässig und sollten beim Schreiben der Skizze zwingend mit beachtet werden.

Referenzangaben: Referenzangaben sind grundsätzlich gewünscht und notwendig, um die Evidenzlage und Relevanz der eingereichten Projektidee zu belegen. Auch Verweise auf

Publikationen der antragstellenden Person(en) sind grundsätzlich erlaubt, sofern nicht kenntlich gemacht wird, dass die Veröffentlichung von einer oder mehreren der an der Skizze beteiligten Personen stammt. Unzulässige Angaben lauten beispielsweise: In einer früheren von uns durchgeführten Studie (Name et al.); das größte Institut des Landes; wir haben als erste die Methode xy entwickelt.

Nähere Informationen und Hilfestellungen entnehmen Sie bitte den Informationen in den Mustervorlagen & Erläuterungen zu den jeweiligen Projektskizzen.

Unterschriftenblatt

In Teil A der jeweiligen Formatvorlagen zu konfirmatorischen und explorativen klinischen Studien (s.o.) befindet sich eine Vorlage für ein Unterschriftenblatt.

Das Unterschriftenblatt ist von folgenden Personen handschriftlich oder elektronisch (möglichst) mit einer qualifizierten Signatur zu unterzeichnen:

- der Projektleitung **und**
- der zuständigen Biometrikerin bzw. dem zuständigen Biometriker.

Das handschriftlich unterzeichnete Unterschriftenblatt als Scan oder das elektronisch unterzeichnete Unterschriftenblatt wird mit dem Teil A der Projektskizze hochgeladen.

Hinweis: Papierversionen der Projektskizzen-Teile A und B sowie Papier- oder elektronische Versionen des von Easy-Online generierten „Projektblatt zur Skizze“ müssen nicht eingereicht werden.

b) Einreichen von ausführlichen Projektskizzen (full proposals)

Einreichende, deren Skizzen im ersten Begutachtungsschritt positiv bewertet wurden, werden zur Vorlage von ausführlichen Projektskizzen aufgefordert. Die entsprechenden Word-Formatvorlagen werden zu einem späteren Zeitpunkt zur Verfügung gestellt.

Allgemeine Hinweise

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

➤ Wissenschaftliche Standards

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

- Deklaration von Helsinki,
- ICH-Leitlinie zur Guten Klinischen Praxis (ICH-GCP),
- EU-Verordnungen Nr. 536/2014 und Nr. 2017/745,
- CONSORT-, STARD-, und GRIPP2-Statements.

Bei Projektskizzen für klinische Studien zu digitalen Gesundheitsanwendungen sind zusätzlich die in §§ 3 bis 6a DiGAV genannten Anforderungen zu berücksichtigen.

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

https://projektraeger.dlr.de/media/gesundheit/GF/Grundsaeetze_Verantwortlichkeiten_Klinische_Studien.pdf

Es wird empfohlen, die Arbeitshilfen der TMF (Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e.V.) oder des Arbeitskreises der Ethikkommissionen zu verwenden, z. B. zu Datenschutz oder Patienteneinwilligung.

➤ **Registrierung**

Vom BMBF geförderte klinische Studien müssen vor Einschluss der ersten Patientin bzw. des ersten Patienten in einem WHO-kompatiblen Primär-Register registriert werden (z. B. Deutsches Register Klinischer Studien, DRKS) oder im Clinical Trials Information System (CTIS). Der hinterlegte Datensatz muss das Förderkennzeichen enthalten und ist im Verlauf des Vorhabens kontinuierlich zu aktualisieren. Der Registereintrag soll einen Verweis auf alle Publikationen zur Studie und ihren Ergebnissen beinhalten.

➤ **Zugänglichkeit des Studienprotokolls und der Forschungsergebnisse**

Um Transparenz über die durchgeführte Forschung zu erreichen, ist bei Förderung das Studienprotokoll vor Rekrutierungsbeginn in einer einschlägigen wissenschaftlichen Fachzeitschrift, in einem WHO-kompatiblen Primär-Register oder im Clinical Trials Information System (CTIS) zu veröffentlichen.

Des Weiteren müssen die Ergebnisse der Studie innerhalb von einem Jahr nach Schließen der Datenbank in einem WHO-kompatiblen Primär-Register (z. B. im Deutschen Register Klinischer Studien, DRKS) oder im Clinical Trials Information System, (CTIS) eingestellt werden, auch im Fall von Negativ-Ergebnissen (z. B. Nicht-Bestätigung einer Hypothese).

Zusätzlich müssen die Ergebnisse der Studie innerhalb eines weiteren Jahres publiziert werden. Dies beinhaltet mindestens die Präsentation der Ergebnisse auf einem wissenschaftlichen Kongress und die Publikation der Ergebnisse (auch negativer Ergebnisse) in einer einschlägigen wissenschaftlichen Fachzeitschrift. Die Veröffentlichungen der Ergebnisse sollen unter Berücksichtigung des CONSORT-Statements und des STARD-Statements (sofern zutreffend) sowie der FAIR Data Prinzipien erfolgen. Dies beinhaltet, dass die Originaldaten zu den Publikationen unter Verwendung aktueller internationaler Standards (z. B. HL7 FHIR) zum Austausch und zur Nachnutzung zur Verfügung gestellt werden sollen. Hierbei sind die Rechte Dritter, insbesondere Datenschutz und Urheberrecht zu wahren. Wo immer möglich, sollten Forschungsdaten bereits während der Laufzeit von geförderten Projekten zugänglich gemacht werden. Die Kriterien und der Zugangsweg zu den Daten zur Benutzung und Auswertung durch Dritte müssen dargestellt und im Fall der Förderung mit der Publikation veröffentlicht werden.

Die Veröffentlichung des Studienprotokolls sowie 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 Artikel unmittelbar mit Erscheinen über das Internet für Nutzer entgeltfrei zugänglich sind und die im jeweiligen Fach anerkannte, strenge Qualitätssicherungsverfahren anwenden. Publikationsgebühren für Open Access Publikationen sind zuwendungsfähig.

Neben der wissenschaftlichen Publikation ist auch eine laienverständliche Zusammenfassung der Studienergebnisse zu veröffentlichen. Informationen dazu finden sich in der Good Lay Summary Practice Guidance der EU-Kommission (https://ec.europa.eu/health/system/files/2021-10/gls_p_en_0.pdf).

➤ **Aktive Beteiligung von Betroffenen und / oder relevanter Zielgruppen**

Eine aktive Einbindung von betroffenen Patientinnen und Patienten, ihren Vertretungen bzw. anderer relevanter Zielgruppen kann die Relevanz und Qualität von Forschung erhöhen („Zielgruppenbeteiligung“).

Patientinnen und Patienten bringen eine einzigartige Sichtweise auf das Forschungsthema ein. Durch eine aktive Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. anderen relevanten Zielgruppen bei der Identifizierung und Priorisierung von Forschungsfragen und patienten-relevanten Endpunkten kann die durchgeführte Forschung näher an den tatsächlichen Bedürfnissen der Betroffenen ausgerichtet werden. Hierdurch kann sich die Akzeptanz und Unterstützung erhöhen, die die klinische Forschung von Betroffenen erfährt.

Durch die Gestaltung von teilnehmerfreundlichen Forschungsbedingungen und die gemeinschaftliche Entwicklung von laienverständlichen Studiendokumenten kann möglicherweise die Effektivität der Forschung und die Rekrutierung von Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern unterstützt werden.

Auch die Datenanalyse kann von einer Patientenbeteiligung profitieren. Beispielsweise können Fehlinterpretationen möglicherweise vermieden oder weitere relevante Zusammenhänge oder Themen identifiziert werden.

Nicht zuletzt kann die Einbindung von Betroffenen und anderer relevanter Zielgruppen bei der Dissemination der Ergebnisse die Kommunikation an relevante Zielgruppen unterstützen und dabei helfen, verständliche und wirkungsvolle Botschaften zu senden.

Je nach Forschungsthema kann es sinnvoll sein, Patientinnen und Patienten oder ggf. auch weitere Zielgruppen bereits in der Planungs- bzw. Konzeptionsphase klinischer Forschungsprojekte zu beteiligen, beispielsweise indem die Perspektive von Betroffenen in die Identifizierung prioritärer Forschungsfragen, der Auswahl der Interventionen und primären Endpunkte sowie die Entwicklung des späteren Forschungsdesigns einfließt.

Die folgenden, zum Teil internationalen Handreichungen, Leitfäden und Standards für Zielgruppenbeteiligung können wertvolle Hinweise liefern, wie die aktive Beteiligung von Patientinnen und Patienten gestaltet werden kann (keine abschließende Auswahl):

- Aktive Beteiligung von Patientinnen und Patienten in der Gesundheitsforschung – eine Heranführung für (klinisch) Forschende: <https://zenodo.org/record/7908077>
- Principles of Successful Patient Involvement in Cancer Research: https://www.bmbf.de/SharedDocs/Downloads/en/210907-unite-against-cancer.pdf?__blob=publicationFile&v=2
- Handreichung zur Patient*innenbeteiligung an klinischer Forschung (Jilani et al 2020): <http://dx.doi.org/10.26092/elib/229>
- INVOLVE, Briefing notes for researchers: https://www.nihr.ac.uk/documents/briefing-notes-for-researchers-public-involvement-in-nhs-health-and-social-care-research/27371#Disseminating_research
- Hilfestellung der Rising Tide Foundation zur Patientenbeteiligung in der Planung von Forschungsprojekten: https://maps.risingtide-foundation.org/fileadmin/CCR/Program/2021_06_22_Patient_Involvement_for_Applicants_v1.5.pdf
- A Researcher's Guide to Patient and Public Involvement: <https://oxfordbrc.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2017/03/A-Researchers-Guide-to-PPI.pdf>
- A central resource for Involvement in Health and Social Care: <https://engage.hscni.net/>
- Patient-Centered Outcomes Research Institute (PCORI) Engagement Resources: <https://www.pcori.org/engagement/engagement-resources#content-4029>
- Patient Involvement in Clinical Research - A guide for Patient Organisations and Patient Representatives: <https://www.geneticalliance.org.uk/media/1602/patientspartnerforpatientorgs.pdf>

➤ Zuwendungsfähige Ausgaben

Über die im Text der Förderrichtlinie gemachten Informationen hinaus ist insbesondere der studienbedingte Mehraufwand zuwendungsfähig, wie z. B. Personal- und Sachmittel für die

Studienzentrale, patientenbezogene Aufwandsentschädigungen für die Prüfzentren (Personal- und Sachmittel), für die Beratung bei genehmigenden Behörden bzw. Stellen, für die Beratung durch Personen mit Kenntnissen zu industriellen Standards und regulatorischen Anforderungen, Patientenversicherung und Patientenwegeversicherung, Registrierung der klinischen Studie, Qualitätssicherung der klinischen Studie (z. B. Monitoring), Reisen für Studienpersonal, Patienten sowie externe Experten, Reisen und Aufwandsentschädigungen oder Honorare für Mitglieder des Datenüberwachungskomitees und für die beteiligte Patientenvertretung. In begründeten Fällen sind auch projektbezogene Investitionen zuwendungsfähig, die nicht der Grundausstattung des oder der Antragstellenden zuzurechnen sind. Die Notwendigkeit der beantragten Mittel muss sich aus dem Antrag herleiten lassen.

Sofern die Teilnahme von Einrichtungen der Gesundheitsversorgung aus dem Ausland an klinischen Studien sinnvoll ist, sind Mittel für patientenbezogene Aufwandsentschädigungen im Ausland zuwendungsfähig.

Entscheidungsverfahren in Modul 1

Für Projektskizzen zu explorativen oder konfirmatorischen klinischen Studien sind jeweils zwei fachliche Begutachtungsschritte vorgesehen. Zunächst sind die in diesem Leitfaden spezifizierten **Projektskizzen (outline proposals)** einzureichen, die von einem unabhängigen Begutachtungsgremium geprüft werden. In diesem ersten Begutachtungsschritt werden die gesundheitspolitische Bedeutung und der patientenbezogene Nutzen der Studien vorrangig bewertet. Außerdem wird die methodisch-wissenschaftliche Qualität bewertet. Einreichende, deren Skizzen durch dieses Gremium positiv bewertet wurden, werden zur Vorlage von **ausführlichen Projektskizzen (full proposals)** aufgefordert. Ein entsprechender Leitfaden hierfür wird zu einem späteren Zeitpunkt zur Verfügung gestellt. Die ausführlichen Projektskizzen werden in einem zweiten fachlichen Begutachtungsschritt wiederum durch ein unabhängiges, internationales Begutachtungsgremium bewertet.

Mustervorlagen & Erläuterungen in Modul 1

Nachfolgend finden sich Mustervorlagen und Erläuterungen zu einer Projektskizze für eine konfirmatorische bzw. explorative klinische Studie:

[Projektskizze Teil A \(sowohl für konfirmatorische als auch für explorative Studien zu verwenden\): Mustervorlage & Erläuterungen für Teil A der Projektskizze](#)

Projektskizze Teil B:

[Mustervorlage & Erläuterungen für Projektskizze für konfirmatorische klinische Studie](#)

[Mustervorlage & Erläuterungen für Projektskizze für explorative klinische Studie](#)

Mustervorlage & Erläuterungen für Projektskizze Teil A

Projektskizze Teil A

Bitte reichen Sie die „Projektskizze Teil A“ als ein gesondertes PDF und zwingend getrennt von „Projektskizze Teil B“ ein!

Handschriftliche oder (möglichst) qualifizierte elektronische Signaturen der Projektleitung sowie der Biometrikerin bzw. des Biometrikers sind zwingend auf dem Unterschriftenblatt (s.u.) erforderlich.

Das handschriftlich unterzeichnete Unterschriftenblatt als Scan oder das elektronisch unterzeichnete Unterschriftenblatt wird zusammen mit Teil A der Projektskizze hochgeladen.

1. PERSÖNLICHE DATEN & INFORMATIONEN

PROJEKTLEITUNG	Name Projektleiter/in, Affiliation, Kontaktdaten Bei mehreren Antragstellenden ist die / der “principal investigator” zu nennen, die / der die Verantwortung für die Durchführung der klinischen Studie übernimmt.
VORHERIGE BMBF PROJEKTNUMMER	Falls es sich bei der eingereichten Skizze um eine Wiedereinreichung der gleichen Studienidee aus einer früheren Ausschreibungsrunde dieser BMBF-Fördermaßnahme handelt, geben Sie bitte die vorherige Projektnummer an (z.B. KS2022-...).
WEITERE EINREICHUNG DES PROJEKTS AN ANDERER STELLE	Bitte geben Sie an, ob dieser Antrag in gleicher oder ähnlicher Form bereits in einem anderen Förderprogramm eingereicht wurde, z.B. im DFG-Programm für klinische Studien.

2. STUDIENMANAGEMENT

2.1 WEITERE HAUPTAKTEURE

Bitte geben Sie die Personen an, die neben der Projektleitung für die Planung, Durchführung und Auswertung der Studie hauptsächlich verantwortlich sind.

#	Name	Zugehörigkeit/Affiliation	Verantwortung/Rolle
			Biometrikerin/Biometriker ¹
		

2.2 TEILNEHMENDE STUDIENZENTREN

STUDIENZENTREN	n = ... Wie viele Zentren werden mitwirken? Zentren/Städte: ... Bitte benennen Sie die Zentren und ggf. auch die Städte, sofern aus der Zentrumsbenennung nicht ersichtlich.
-----------------------	---

¹ Stellen Sie sicher, dass die Biometrikerin bzw. der Biometriker über das Fachwissen zur Durchführung klinischer Prüfungen verfügt, z. B: GMDS-Zertifikat (<https://www.gmds.de/ueber-uns/organisation/praesidiumskommissionen/zertifikat-biometrie-in-der-medizin/>), ICH-Leitfaden E9 "Statistical Principles of Clinical Trials".

UNTERSCHRIFTENBLATT

KS2023 – Projekte zu klinischen Studien mit hoher Relevanz für die Patientenversorgung

INFORMATIONEN ZUR STUDIE (entsprechend der eingereichten Projektskizze Teil B)

PROJEKTLEITUNG	<i>Name Projektleiter/in</i> <i>Bei mehreren Antragstellenden ist die / der “principal investigator” zu nennen, die / der die Verantwortung für die Durchführung der klinischen Studie übernimmt.</i>
ANTRAGSTELLENDEN INSTITUTION	<i>Bitte geben Sie die übergeordnete Institution (z. B. Universität, Universitätsklinikum) an.</i>
BETEILIGTE/R BIOMETRIKER/IN	<i>Name, Institution</i>
TITEL DER STUDIE	<i>[Title in English] Descriptive title identifying the study design, population, and interventions.</i>
AKRONYM DER STUDIE	

Wir bestätigen die Kenntnis und – nach unserem aktuellen Wissenstand – die Richtigkeit der Angaben in der Projektskizze zur oben genannten klinischen Studie.

Datum, Unterschrift Projektleiter/in

Datum, Unterschrift Biometriker/in

Mustervorlage & Erläuterungen für Projektskizze Teil B - für konfirmatorische klinische Studien

Clinical Study Outline Application Part B – Confirmatory Study –

Note that there are major differences as compared to the previous calls for clinical studies!

Note that his part needs to be blinded. No personal information is allowed.

Structure your application using the headings listed below. Make an entry under every heading/subheading. To ensure comparability of all submitted outline applications, please prepare your application in English **not exceeding 6 pages** (DIN A4; font size at least 11 point Arial, 10 point Arial in the synopsis and tables, and 9 point Arial for references; margins of at least 2 cm and single-spaced lines). The number of pages includes cited literature (Only in case of a resubmission of this study within this funding scheme, a total of 7 pages are permitted.).

Please use abbreviations only moderately. A list of abbreviations (max. ½ page) is to be included in the appendix. **Nevertheless, all abbreviations must be introduced at first use.**

Overall, several appendices are mandatory to be submitted (see section appendices).

Please note: your uploaded PDF document has to comprise the outline application itself and all mandatory appendices (for further information on appendices, please refer to the respective section below). Please do not include part A of your application in the same document!

1. STUDY SYNOPSIS

TITLE OF STUDY	<i>Descriptive title identifying the study design, population, and interventions.</i>
ACRONYM	<i>Please provide a brief acronym.</i>
CONDITION	<i>The medical condition being studied (e.g. asthma, myocardial infarction, depression)</i> Rare disease: <input type="checkbox"/> no; <input type="checkbox"/> yes <i>A rare disease is defined as a disease that affects no more than 1 person in 2,000.</i>
OBJECTIVE(S)	<i>Which principal research questions are to be addressed? Specify clearly the primary hypotheses of the study that determines sample size calculation.</i>
KEY INCLUSION AND EXCLUSION CRITERIA	<u>Key inclusion criteria:</u> <u>Key exclusion criteria:</u>
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>
OUTCOME(S)	<u>Primary efficacy endpoint:</u> <u>Key secondary endpoint(s):</u> <u>Assessment of safety:</u>
STUDY TYPE	<i>e.g. randomized, type of masking (single, double, observer blind), type of controls (active / placebo), parallel group / cross-over</i>
STATISTICAL ANALYSIS	<u>Efficacy:</u> <u>Description of the primary efficacy analysis and population:</u>
SAMPLE SIZE	<u>To be assessed for eligibility (n = ...)</u> <u>To be allocated to study (n = ...)</u> <u>To be analysed (n = ...)</u>
STUDY DURATION	<u>Time for preparation of the study (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 study (months):</u>
PARTICIPATING CENTERS	<u>To be involved (n):</u> <i>How many centers will be involved? Please do not name any centers/cities.</i>
PATENTS AND CERTIFICATION	Study drug under patent protection <input type="checkbox"/> no; <input type="checkbox"/> yes, until Date: Study intervention with a medical device: <input type="checkbox"/> no; <input type="checkbox"/> yes If yes: medical device is CE-certified: <input type="checkbox"/> no; <input type="checkbox"/> yes <i>If your medical device is a software qualifying as digital health application (DiGA), please note that appendix 4 is mandatory for your project proposal.</i>

2. RESPONSE TO REVIEWERS' COMMENTS ON A PREVIOUS VERSION OF THIS STUDY

To preserve the anonymity of the proposal, the description of this section should be provided in general terms only.

Only for a resubmission of this study within this specific BMBF funding scheme:

Please summarize in English the assessment of your previous application with the major recommendations given. Please respond with a short point-by-point reply separately to each recommendation citing the adjacent expert comment. Where necessary, refer to changes made in this outline application.

If the study is not a resubmission, please just write "Not applicable".

3. RELEVANCE

3.1 MEDICAL PROBLEM

Which medical problem is to be addressed? Which main research questions are to be addressed? Indicate major and minor motivations / starting hypotheses of the planned investigation.

3.2 PREVALENCE, INCIDENCE, MORTALITY

Please state the prevalence, e.g. per 100.000 residents, incidence, e. g. per 100.000 residents per year and mortality (case fatality rate) of the disease, according to most reliable data.

3.3 BURDEN OF DISEASE

Please provide suitable indicators to describe the burden of disease, e. g. DALYs (disability-adjusted life years). Please provide information on the socioeconomical burden of disease.

3.4 IMPROVEMENT OF THERAPY / IMPACT OF THE STUDY

Novelty: Which therapy options are available for treatment of the disease? What is the novel aspect of the proposed study? Does the study challenge existing paradigms?

Clinical impact: Provide information on the possible impact on the delivery of health care and on clinical practice. Which evidence gap is to be closed?

Patient benefit: Describe the possible clinical / real life benefit(s) for the patients. Detail the potential impact on relieving the burden of disease and / or treatment (e.g. dose reduction, avoiding adverse effects, shortening futile treatment times).

Socioeconomic impact: Reflect on the socioeconomic impact of the study.

3.5 PATIENT AND TARGET GROUP INVOLVEMENT PLAN

To preserve the anonymity of the proposal, the description of this section should be provided in general terms only. Please do not use specific names or cities, e.g. "well established patients' self-help group in hospital XY". If the group is very big and not restricted to a specific location in Germany, it is allowed to name it (e.g. ADHS Deutschland e. V., BRCA-Netzwerk e. V., Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe e. V., ...). In all other cases please use very general descriptions.

Please use **only** the table below to describe how affected patients and other relevant target groups (e.g. (caring) relatives, users and / or providers of medical services) were involved in the different phases of the research process. How will / were patients and other relevant target groups (be) involved in identifying research needs, the planning of the study, conduct of the study and exploitation of study results?^{2,3} **Please note:** Patient involvement is mandatory wherever feasible.

How? How have patient representative(s), patients' self-help group(s), patient advocacy group(s) or other relevant target groups been involved in identifying research needs and in the planning of the study? How did you assess the relevance of your research question for patients? How were the patients' needs, goals, concerns and preferences considered in the design of the study? How will patient representative(s), patients' self-help group(s), patient advocacy groups or other relevant target groups be engaged during the conduct of the study and dissemination of results? How will involvement be supported, resourced and funded?

Patient and target group involvement can be implemented in different stages of the study and to a different extent.

Phase of the Research Process	How is / was / were relevant group(s) involved?
Identification of research needs	
Planning of the clinical study	

² s. auch eine Einführung von INVOLVE zugehörig zum Britischen National Institute for Health Research, NHS „Briefing note for Researchers“:

³ Consider GRIPP2 reporting checklists: tools to improve reporting of patient and public involvement in research" for reporting of patient and public involvement.

<https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/gripp2-reporting-checklists-tools-to-improve-reporting-of-patient-and-public-involvement-in-research/>

Conduct of the clinical study	
Exploitation and dissemination of study results	

4. EVIDENCE

To preserve the anonymity of the proposal, the description of this section should be provided in general terms only.

Set your study into perspective. This section should detail the background of the starting hypotheses of the study. Also give evidence why a confirmatory study is justifiable at this stage.

A description of how you searched for the evidence (databases, search terms, limits) is mandatory: Please indicate the electronic databases searched. MEDLINE, Cochrane Central, the Cochrane library, Clinical Trial Information System (CTIS), clinicaltrials.gov, Deutsches Register Klinischer Studien (DRKS) and International Clinical Trials Search Portal (ICTRP) are recommended as a minimum, but other databases may be relevant in special occasions. Include search terms, limits, date of search and time period covered.

Provide a narrative summary: Which studies have been conducted? What is the relevance of their results? Give references to any relevant systematic review(s)⁴ and / or pilot studies, feasibility studies, relevant previous / ongoing studies, case reports / series. State what your planned study adds to the existing body of evidence. Also explain why a confirmatory study is justified in this case.

Examples for references:

Eligible: Evidence supporting the hypothesis was recently published by Mueller et al., 2023.

Not eligible: Evidence supporting the hypothesis was recently published by our research group (Mueller et al., 2023).

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 here: <https://www.cochrane.de/de/literaturrecherche>.

Please note that insufficient clinical evidence precludes funding.⁵

5. JUSTIFICATION OF DESIGN ASPECTS

5.1 INCLUSION / EXCLUSION CRITERIA

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

5.2 CONTROL(S) / COMPARATOR(S)

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

⁴ Eine Definition für einen systematischen Review finden Sie unter Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic Reviews: Synthesis of Best Evidence for Clinical Decisions. *Ann Intern Med* 1997; 126 (5): 376-380

⁵ vgl. hierzu Clark S and Horton R (2010). Putting research into context – revisited; *The Lancet*; 376(9734); 10-11

5.3 INTERVENTION(S)

Justify the choice of your planned intervention(s). Illustrate your intervention scheme graphically in the appendix (appendix 3). Please consider following the TIDieR checklist and guide for describing the intervention.⁶

5.4 OUTCOME MEASURES

Justify the endpoints chosen: Are the chosen endpoints relevant for the patients? Are there other studies 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?

5.5 METHODS AGAINST BIAS

Briefly describe the randomisation scheme. It is expected that the study is randomised.

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

5.6 PROPOSED SAMPLE SIZE / POWER CALCULATIONS

What is the proposed sample size? What are the assumptions underlying the power calculations? Describe the size of difference that the study is powered to detect, or in case of a non-inferiority or equivalence study, the size of difference that the study is powered to exclude. It is important that the sample size calculations take into account anticipated rates of non-compliance and losses to follow up.

6. STATISTICAL ANALYSIS

Please give brief descriptions on the following aspects: 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?

7. ETHICAL CONSIDERATIONS

Please provide a description of the ethics issues associated to your proposal. Discuss briefly the acceptability of the risk incurred by the individual participant versus the potential benefit for the participant / population concerned.

8. FINANCIAL SUMMARY

To preserve the anonymity of the proposal, the description of this section should be provided in general terms only.

Please give a rough estimation of the costs expected for the total duration of the study.

Item	Costs (€) Total study duration
Clinical Project Management	
Project Management: (e.g. Protocol, Case Report Form (CRF), Informed Consent, Submission, CRF printing)	
Case Payment	
Patient and Target Group Involvement (e.g. Workshops, Focus Groups, Questionnaires)	

⁶ 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

Data Management (e.g. Database Set-up and Validation Data Entry, Coding, Query Management)	
Biostatistics	
Pharmacovigilance	
Quality Assurance (e.g. Pre-Study Visits, On-Site Monitoring, Data Monitoring and Safety Committee)	
Travel (e.g. Study Committees, Meetings)	
Materials	
Study Drug	
Fees, Insurance	
Other	
TOTAL (without overhead / „Projektpauschale“)	

Important: In cases where subcontracts are foreseen, applicants should assess on a case-by-case basis whether value added tax must be considered and include this in their calculations.

Commercial interest:

Is a company involved: no; yes

If yes: Company registers as a SME (dt: *KMU*): no; yes

Commercial interest: no; yes

Describe any potential commercial interest of a company in the results of the study or explain why no such interest exists. Note that direct substantial commercial interest of a single company in the results of the study precludes funding.

Manufacturer/Supplier information:

If you are not the manufacturer/supplier of the therapeutic intervention:

Is the therapeutic intervention **only available at one manufacturer/supplier?**

no; yes; not applicable

References

For your references please use the Vancouver style (the full title of the publication must be displayed; please find further information here: International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts submitted to Biomedical Journals. NEJM 1997;336:309-15).

Font size: at least 9 point Arial

APPENDICES

Please note: your uploaded PDF document has to comprise the outline application itself and all mandatory appendices.

Mandatory appendices:

- List of abbreviations (appendix 1),
- Search Strategy (appendix 2),
- Intervention Scheme / Study Flow (appendix 3) and
- if applicable: Complimentary information for studies on digital health applications (appendix 4)

Do not submit any other appendices (e.g. letter of intent / letter of support by other parties).

APPENDIX 1: LIST OF ABBREVIATIONS (MANDATORY, MAX. 1/2 PAGE)

Please provide a list of abbreviations used. However, use abbreviations only moderately. Nevertheless, all abbreviations must be introduced at first use.

APPENDIX 2: SEARCH STRATEGY (MANDATORY)

To substantiate the evidence presented in section 4, please present the full search strategy for one electronic database (e.g. MEDLINE, the Cochrane library or clinicaltrials.gov) 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. Guidance concerning search techniques can be found here: <https://www.cochrane.de/de/literaturrecherche>. Example for a full search strategy in MEDLINE (conducted to identify randomized controlled, blinded studies of antipsychotic drugs in treatment resistant patients with schizophrenia):

Search strategy for Medline (30th June 2013)

```

1  exp Schizophrenia/ (86112)
2  exp Psychotic Disorders/ (38267)
3  schizo$.mp. (127884)
4  or/1-3 (153641)
5  ("treatment resist$" or "therapy resist$" or "drug resist$" or "chemical resist" or "treatment refract$" or "treatment fail$" or nonre-
spon$" or non-respon$" or "non respon$" or "not respon$" or "no respon$" or "partial respon$" or "partially respon$" or "incomplete
respon$" or "incompletely respon$" or unrespon$" or "failed to respond" or "failed to improve" or "failure to respon$" or "failure to
improve" or "failed medication$" or refractory or resistant or (inadequate$ adj3 respon$)).mp. (621509)
6  exp Drug Resistance/ (253660)
7  5 or 6 (667475)
8  exp Antipsychotic Agents/ (122182)
9  antipsychoti$.mp. (50055)
10 neurolept$.mp. (20926)
11 benperidol/ or chlorpromazine/ or chlorprothixene/ or clopenthixol/ or Clopenthixol/ or clozapine/ or droperidol/ or flupenthixol/
or fluphenazine/ or fluspirilene/ or haloperidol/ or iloperidone/ or loxapine/ or mesoridazine/ or Methotrimeprazine/ or molindone/ or
olanzapine/ or Penfluridol/ or Perazine/ or perphenazine/ or pimozide/ or prochlorperazine/ or promazine/ or promethazine/ or queti-
apine/ or Reserpine/ or risperidone/ or sulpiride/ or thioridazine/ or thiothixene/ or trifluoperazine/ or Trifluperidol/ or triflupromazine/
or Verapilide/ or Tiapride Hydrochloride/ (69795)
12 (acetophenazine or amisulpride or aripiprazole or asenapine or benperidol or bromperidol or butaperazine or carpipramine or
chlorproethazine or chlorpromazine or chlorprothixene or clocapramine or clopenthixol or clozapine or cyamemazine or dixyrazine
or droperidol or fluanisone or flupehenazine or flupenthixol or fluphenazine or fluspirilene or haloperidol or iloperidone or levome-
promazine or levosulpiride or loxapine or lurasidone or melperone or mesoridazine or molindone or moperone or mosapramine or
olanzapine or oxypertine or paliperidone or penfluridol or perazine or pericyazine or perphenazine or pimozide or pipamperone or
pipothiazine or prochlorperazine or promazine or promethazine or prothipendyl or quetiapine or remoxipiride or reserpine or risperi-
done or sertindole or stelazine or sulpiride or sultopride or thiopropazate or thioproperazine or thioridazine or thiothixene or tiapride
or trifluoperazine or trifluperidol or triflupromazine or veralipide or ziprasidone or zotepine or zuclopenthixol).mp. (93792)
13 or/8-12 (149852)
14 4 and 7 and 13 (3026)
15 exp clinical trial/ (785982)
16 exp randomized controlled trials/ (102420)
17 exp cross-over studies/ (35635)

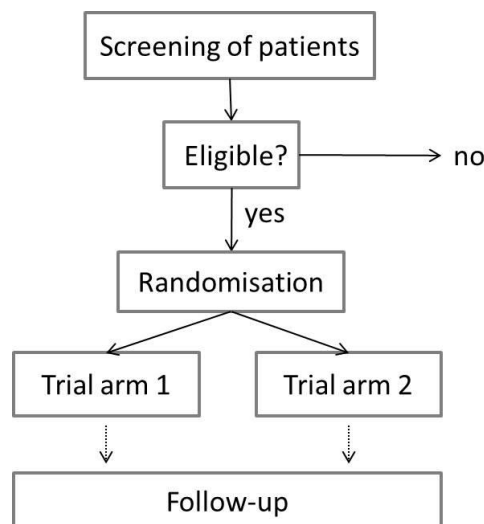
```

18 randomized controlled trial.pt. (384946)
 19 clinical trial.pt. (501097)
 20 controlled clinical trial.pt. (89142)
 21 (clinic\$ adj2 trial).mp. (597724)
 22 (random\$ adj5 control\$ adj5 trial\$).mp. (507275)
 23 (crossover or cross-over).mp. (66025)
 24 ((singl\$ or double\$ or trebl\$ or tripl\$) adj (blind\$ or mask\$)).mp. (179088)
 25 randomi\$.mp. (582908)
 26 (random\$ adj5 (assign\$ or allocat\$ or assort\$ or reciev\$)).mp. (165555)
 27 or/15-26 (1088679)
 28 14 and 27 (1048)

APPENDIX 3: INTERVENTION SCHEME / STUDY FLOW (MANDATORY, MAX. 1 PAGE)

Provide a schematic diagram of the study design illustrating the study flow including interventions and procedures. **DO NOT** provide a visit schedule, procedure table, time table etc. or any other further explanations. Only abbreviations can be listed in a legend.

Basic example for a schematic diagram of the study design:



APPENDIX 4: DIGITAL HEALTH APPLICATION (MANDATORY FOR RESPECTIVE STUDIES, MAX. 1 PAGE)

To preserve the anonymity of the proposal, the description of this section should be provided in general terms only.

If you plan a clinical study on a digital health application, please answer the following questions.

DIGITAL HEALTH APPLICATION	<p>Application qualifies as a medical device according to MDR Art. 2: <input type="checkbox"/> no; <input type="checkbox"/> yes</p> <p>Application qualifies as a digital health application according to MDR and Section 33a of the German Social Code Book V (Fünftes Buch Sozialgesetzbuch, SGB V): <input type="checkbox"/> no; <input type="checkbox"/> yes</p> <p>Application is CE-certified: <input type="checkbox"/> no; <input type="checkbox"/> yes</p> <p>Medical device risk class: <input type="checkbox"/> I; <input type="checkbox"/> IIa</p> <p><i>Please note that Digital Health Applications cannot be rated in a higher risk class than IIa in order to be listed in the BfArM directive of reimbursable digital health applications</i></p> <p>Software complies with all requirements stated in §5 DiGAV and will allow listing of the application in the directory of reimbursable digital health</p>
-----------------------------------	--

	applications (DiGA directory) if a positive care effect can be shown: <input type="checkbox"/> no; <input type="checkbox"/> yes BfArM consultation: <input type="checkbox"/> planned; <input type="checkbox"/> completed
1. STRATEGY FOR LISTING OF THE APPLICATION IN THE DIGA DIRECTORY Please briefly describe how you are planning to achieve listing of the application in the BfArM directory of digital health applications. Did you already get in contact with BfArM? Are you aiming at a provisional or final listing of the application in the directory?	
2. ROLE OF COMPANY/CORPORATION PARTNERS INVOLVED (IF APPLICABLE) If you are cooperating with a local company, please abstain from naming the company in order to prevent unintentional unblinding of your application. Commercial interest: Describe any potential commercial interest of a company in the results of the study or explain why no such interest exists. Please describe the role and tasks of your corporation partners.	
3. NEXT STEPS Present follow-up options / next steps necessary for driving the project towards fruition for the benefit of patients: major planned milestones until listing in the BfArM directory.	

Mustervorlage & Erläuterungen für Projektskizze Teil B - für explorative klinische Studien

Clinical Study Outline Application Part B – Exploratory Study –

Note that there are major differences as compared to the previous calls for clinical studies!

Note that his part needs to be blinded. No personal information is allowed.

Structure your application using the headings listed below. Make an entry under every heading/subheading. To ensure comparability of all submitted outline applications, please prepare your application in English **not exceeding 6 pages** (DIN A4; font size at least 11 point Arial, 10 point Arial in the synopsis and tables, and 9 point Arial for references; margins of at least 2 cm and single-spaced lines). The number of pages includes cited literature (Only in case of a resubmission of this study within this funding scheme, a total of 7 pages are permitted.).

Please use abbreviations only moderately. A list of abbreviations (max. ½ page) is to be included in the appendix. **Nevertheless, all abbreviations must be introduced at first use.**

Overall, several appendices are mandatory to be submitted (see section appendices).

Please note: your uploaded PDF document has to comprise the outline application itself and all mandatory appendices (for further information on appendices, please refer to the respective section below). Please do not include part A of your application in the same document!

1. STUDY SYNOPSIS

TITLE OF STUDY	<i>Descriptive title identifying the study design, population, and interventions.</i>
ACRONYM	<i>Please provide a brief acronym.</i>
CONDITION	<i>The medical condition being studied (e.g. asthma, myocardial infarction, depression)</i> Rare disease: <input type="checkbox"/> no; <input type="checkbox"/> yes <i>A rare disease is defined as a disease that affects no more than 1 person in 2,000.</i>
OBJECTIVE(S)	<i>Which principal research questions are to be addressed? Specify clearly the primary hypotheses of the study that determines sample size calculation.</i>
KEY INCLUSION AND EXCLUSION CRITERIA	<u>Key inclusion criteria:</u> <u>Key exclusion criteria:</u>
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>

OUTCOME(S)	<u>Primary efficacy endpoint:</u> <u>Key secondary endpoint(s):</u> <u>Assessment of safety:</u>
STUDY TYPE	<i>e.g. randomized, type of masking (single, double, observer blind), type of controls (active / placebo), parallel group / cross-over</i>
STATISTICAL ANALYSIS	<u>Efficacy:</u> <u>Description of the primary efficacy analysis and population:</u>
SAMPLE SIZE	<u>To be assessed for eligibility (n = ...)</u> <u>To be allocated to study (n = ...)</u> <u>To be analysed (n = ...)</u>
STUDY DURATION	<u>Time for preparation of the study (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 study (months):</u>
PARTICIPATING CENTERS	<u>To be involved (n):</u> <i>How many centers will be involved? Please do not name any centers/cities.</i>
PATENTS AND CERTIFICATION	Study drug under patent protection <input type="checkbox"/> no; <input type="checkbox"/> yes, until Date: Study intervention with a medical device: <input type="checkbox"/> no; <input type="checkbox"/> yes If yes: medical device is CE-certified: <input type="checkbox"/> no; <input type="checkbox"/> yes <i>If your medical device is a software qualifying as digital health application (DiGA), please note that appendix 4 is mandatory for your project proposal.</i>

2. RESPONSE TO REVIEWERS' COMMENTS ON A PREVIOUS VERSION OF THIS STUDY

To preserve the anonymity of the proposal, the description of this section should be provided in general terms only.

Only for a resubmission of this study within this specific BMBF funding scheme:

Please summarize in English the assessment of your previous application with the major recommendations given. Please respond with a short point-by-point reply separately to each recommendation citing the adjacent expert comment. Where necessary, refer to changes made in this outline application.

If the study is not a resubmission, please just write "Not applicable".

3. RELEVANCE

3.1 MEDICAL PROBLEM

Which medical problem is to be addressed? Which main research questions are to be addressed? Indicate major and minor motivations / starting hypotheses of the planned investigation.

3.2 PREVALENCE, INCIDENCE, MORTALITY

Please state the prevalence, e.g. per 100.000 residents, incidence, e. g. per 100.000 residents per year and mortality (case fatality rate) of the disease, according to most reliable data.

3.3 BURDEN OF DISEASE

Please provide suitable indicators to describe the burden of disease, e. g. DALYs (disability-adjusted life years). Please provide information on the socioeconomical burden of disease.

3.4 IMPROVEMENT OF THERAPY / IMPACT OF THE STUDY

Novelty: Which therapy options are available for treatment of the disease? What is the novel aspect of the proposed study? Does the study challenge existing paradigms?

Clinical impact: Provide information on the possible impact on the delivery of health care and on clinical practice. Which evidence gap is to be closed?

Patient benefit: Describe the possible clinical / real life benefit(s) for the patients. Detail the potential impact on relieving the burden of disease and / or treatment (e.g. dose reduction, avoiding adverse effects, shortening futile treatment times).

Socioeconomic impact: Reflect on the socioeconomic impact of the study.

3.5 PATIENT AND TARGET GROUP INVOLVEMENT PLAN

To preserve the anonymity of the proposal, the description of this section should be provided in general terms only. Please do not use specific names or cities, e.g. "well established patients' self-help group in hospital XY". If the group is very big and not restricted to a specific location in Germany, it is allowed to name it (e.g. ADHS Deutschland e. V., BRCA-Netzwerk e. V., Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe e. V., ...). In all other cases please use very general descriptions.

Please use **only** the table below to describe how affected patients and other relevant target groups (e.g. (caring) relatives, users and / or providers of medical services) were involved in the different phases of the research process. How will / were patients and other relevant target groups (be) involved in identifying research needs, the planning of the study, conduct of the study and exploitation of study results?^{7,8} **Please note:** Patient involvement is mandatory wherever feasible.

How? How have patient representative(s), patients' self-help group(s), patient advocacy group(s) or other relevant target groups been involved in identifying research needs and in the planning of the study? How did you assess the relevance of your research question for patients? How were the patients' needs, goals, concerns and preferences considered in the design of the study? How will patient representative(s), patients' self-help group(s), patient advocacy groups or other relevant target groups be engaged during the conduct of the study and dissemination of results? How will involvement be supported, resourced and funded?

Patient and target group involvement can be implemented in different stages of the study and to a different extent.

Phase of the Research Process	How is / was / were relevant group(s) involved?
Identification of research needs	
Planning of the clinical study	

⁷ s. auch eine Einführung von INVOLVE zugehörig zum Britischen National Institute for Health Research, NHS „Briefing note for Researchers“:

⁸ Consider GRIPP2 reporting checklists: tools to improve reporting of patient and public involvement in research" for reporting of patient and public involvement.

<https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/gripp2-reporting-checklists-tools-to-improve-reporting-of-patient-and-public-involvement-in-research/>

Conduct of the clinical study	
Exploitation and dissemination of study results	

4. EVIDENCE

To preserve the anonymity of the proposal, the description of this section should be provided in general terms only.

Set your study into perspective. This section should detail the background of the starting hypotheses of the study and the need for the study (e.g. operationalisation of a patient-relevant endpoint, feasibility of a patient-relevant therapy regimen). How does this study inform a subsequent confirmatory study? Describe the exploratory aspect of this study and how the outcome will be reflected in a confirmatory study.

How novel is the addressed question? A description of how you searched for the evidence (databases, search terms, limits) is mandatory: Please indicate the electronic databases searched. MEDLINE, Cochrane Central, the Cochrane library, Clinical Trial Information System (CTIS), clinicaltrials.gov, Deutsches Register Klinischer Studien (DRKS) and International Clinical Trials Search Portal (ICTRP) are recommended as a minimum, but other databases may be relevant in special occasions. Include search terms, limits, date of search and time period covered.

Provide a narrative summary: Which studies have been conducted? What is the relevance of their results? Give references to any relevant systematic review(s)⁹ and / or pilot studies, feasibility studies, relevant previous / ongoing studies, case reports / series. State what your planned study adds to the existing body of evidence.

Examples for references:

Eligible: Evidence supporting the hypothesis was recently published by Mueller et al., 2023.

Not eligible: Evidence supporting the hypothesis was recently published by our research group (Mueller et al., 2023).

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 here: <https://www.cochrane.de/de/literaturrecherche>.

Please note that insufficient clinical evidence precludes funding.¹⁰

5. JUSTIFICATION OF DESIGN ASPECTS

Please explain how certain design aspects inform the design of the subsequent confirmatory study.

5.1 INCLUSION / EXCLUSION CRITERIA

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

⁹ Eine Definition für einen systematischen Review finden Sie unter Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic Reviews: Synthesis of Best Evidence for Clinical Decisions. *Ann Intern Med* 1997; 126 (5): 376-380

¹⁰ vgl. hierzu Clark S and Horton R (2010). Putting research into context – revisited; *The Lancet*; 376(9734); 10-11

5.2 CONTROL(S) / COMPARATOR(S)

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

5.3 INTERVENTION(S)

Justify the choice of your planned intervention(s). Illustrate your intervention scheme graphically in the appendix 3. Please consider following the TIDieR checklist and guide for describing the intervention.¹¹

5.4 OUTCOME MEASURES

Justify the endpoints chosen. Have the measures been validated? Are there other studies that have utilized the primary endpoint? Are there any guidelines proposing this endpoint / these endpoints? What relevance does this endpoint have for the subsequent confirmatory clinical study? Discuss the clinical relevance of the outcome measures for the target population. Justify appropriateness and limitations of composite / surrogate endpoints, if applicable.

5.5 METHODS AGAINST BIAS

Briefly describe the randomisation scheme. It is expected that the study is randomised.

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

5.6 PROPOSED SAMPLE SIZE / POWER CALCULATIONS

What is the proposed sample size? What are the assumptions underlying the power calculations? How do the assumptions relate to the assumed effect size addressed in the subsequent confirmatory study? Describe the size of difference that the study is powered to detect, or in case of a non-inferiority or equivalence study, the size of difference that the study is powered to exclude. It is important that the sample size calculations take into account anticipated rates of non-compliance and losses to follow up.

Please note: various approaches may be eligible to perform a sample size calculation. In this exploratory study, sample size calculation must relate to the chosen endpoint, but not necessarily to a clinical endpoint.

If the proposed sample size is not based on statistical calculation, please describe why the proposed sample size will be adequate to answer the objective of the study.

5.7 CONDITIONS FOR PROCEEDING WITH A SUBSEQUENT CONFIRMATORY STUDY

The study has to be directly associated to a subsequent confirmatory study. How does the exploratory study match the design of the subsequent confirmatory study? Please define a criterion of success for the exploratory study (smaller effect sizes may be acceptable, i.e. if safety aspects are relevant for the new intervention). This criterion needs to be fulfilled for transferring the here proposed approach to a confirmatory study or for dismissing the proposed interventional approach.

6. STATISTICAL ANALYSIS

Please give brief descriptions on the following aspects: 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?

¹¹ 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

7. ETHICAL CONSIDERATIONS

Please provide a description of the ethics issues associated to your proposal. Discuss briefly the acceptability of the risk incurred by the individual participant versus the potential benefit for the participant / population concerned.

8. FINANCIAL SUMMARY

To preserve the anonymity of the proposal, the description of this section should be provided in general terms only.

Please give a rough estimation of the costs expected for the total duration of the study.

Item	Costs (€) Total study duration
Clinical Project Management	
Project Management: (e.g. Protocol, Case Report Form (CRF), Informed Consent, Submission, CRF printing)	
Case Payment	
Patient and Target Group Involvement (e.g. Workshops, Focus Groups, Questionnaires)	
Data management (e.g. Database Set-up and Validation Data Entry, Coding, Query Management)	
Biostatistics	
Pharmacovigilance	
Quality Assurance (e.g. Pre-Study Visits, On-Site Monitoring, Data Monitoring and Safety Committee)	
Travel (e.g. Study Committees, Meetings)	
Materials	
Study Drug	
Fees, Insurance	
Other	
TOTAL (without overhead / „Projektpauschale“)	

Important: In cases where subcontracts are foreseen, applicants should assess on a case-by-case basis whether value added tax must be considered and include this in their calculations.

Commercial interest:

Is a company involved: no; yes

If yes: Company registers as a SME (dt: *KMU*): no; yes

Commercial interest: no; yes

Describe any potential commercial interest of a company in the results of the study or explain why no such interest exists. Note that direct substantial commercial interest of a single company in the results of the study precludes funding.

Manufacturer/Supplier information:

If you are not the manufacturer/supplier of the therapeutic intervention:

Is the therapeutic intervention **only available at one manufacturer/supplier?**

no; yes; not applicable

References

For your references please use the Vancouver style (the full title of the publication must be displayed; please find further information here: International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts submitted to Biomedical Journals. NEJM 1997;336:309-15).

Font size: at least 9 point Arial

APPENDICES

Please note: your uploaded PDF document has to comprise the outline application itself and all mandatory appendices.

Mandatory appendices:

- List of abbreviations (appendix 1),
- Search Strategy (appendix 2),
- Intervention Scheme / Study Flow (appendix 3),
- if applicable Complimentary information for studies on digital health applications (appendix 4)

Do not submit any other appendices (e.g. letter of intent / letter of support by other parties).

APPENDIX 1: LIST OF ABBREVIATIONS (MANDATORY, MAX. 1/2 PAGE)

Please provide a list of abbreviations used. However, use abbreviations only moderately. Nevertheless, all abbreviations must be introduced at first use.

APPENDIX 2: SEARCH STRATEGY (MANDATORY)

To substantiate the evidence presented in section 4, please present the full search strategy for one electronic database (e.g. MEDLINE, the Cochrane library or clinicaltrials.gov) 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. Guidance concerning search techniques can be found here: <https://www.cochrane.de/de/literaturrecherche>. Example for a full search strategy in MEDLINE (conducted to identify randomized controlled, blinded studies of antipsychotic drugs in treatment resistant patients with schizophrenia):
Search strategy for Medline (30th June 2013)

1 exp Schizophrenia/ (86112)

2 exp Psychotic Disorders/ (38267)

3 schizo\$.mp. (127884)

4 or/1-3 (153641)

5 ("treatment resist\$" or "therapy resist\$" or "drug resist\$" or "chemical resist" or "treatment refract\$" or "treatment fail\$" or nonrespon\$ or non-respon\$ or "non respon\$" or "not respon\$" or "no respon\$" or "partial respon\$" or "partially respon\$" or "incomplete

respon\$" or "incompletely respon\$" or unrespon\$" or "failed to respond" or "failed to improve" or "failure to respon\$" or "failure to improve" or "failed medication\$" or refractory or resistant or (inadequate\$ adj3 respon\$).mp. (621509)

6 exp Drug Resistance/ (253660)

7 5 or 6 (667475)

8 exp Antipsychotic Agents/ (122182)

9 antipsychoti\$.mp. (50055)

10 neurolept\$.mp. (20926)

11 benperidol/ or chlorpromazine/ or chlorprothixene/ or clopenthixol/ or Clopenthixol/ or clozapine/ or droperidol/ or flupenthixol/ or fluphenazine/ or fluspirilene/ or haloperidol/ or iloperidone/ or loxapine/ or mesoridazine/ or Methotrimeprazine/ or molindone/ or olanzapine/ or Penfluridol/ or Perazine/ or perphenazine/ or pimozide/ or prochlorperazine/ or promazine/ or promethazine/ or quetiapine/ or Reserpine/ or risperidone/ or sulpiride/ or thioridazine/ or thiothixene/ or trifluoperazine/ or Trifluperidol/ or triflupromazine/ or Verapipide/ or Tiapride Hydrochloride/ (69795)

12 (acetophenazine or amisulpride or aripiprazole or asenapine or benperidol or bromperidol or butaperazine or carpipramine or chlorproethazine or chlorpromazine or chlorprothixene or clocapramine or clopenthixol or clozapine or cyamemazine or dixyrazine or droperidol or fluanisone or flupehenazine or flupenthixol or fluphenazine or fluspirilene or haloperidol or iloperidone or levomepromazine or levosulpiride or loxapine or lurasidone or melperone or mesoridazine or molindone or moperone or mosapramine or olanzapine or oxypertine or paliperidone or penfluridol or perazine or pericyazine or perphenazine or pimozide or pipamperone or pipothiazine or prochlorperazine or promazine or promethazine or prothipendyl or quetiapine or remoxipiride or reserpine or risperidone or sertindole or stelazine or sulpiride or sultopride or thiopropazate or thioproperazine or thioridazine or thiothixene or tiapride or trifluoperazine or trifluperidol or triflupromazine or veralipide or ziprasidone or zotepine or zuclopenthixol).mp. (93792)

13 or/8-12 (149852)

14 4 and 7 and 13 (3026)

15 exp clinical trial/ (785982)

16 exp randomized controlled trials/ (102420)

17 exp cross-over studies/ (35635)

18 randomized controlled trial.pt. (384946)

19 clinical trial.pt. (501097)

20 controlled clinical trial.pt. (89142)

21 (clinic\$ adj2 trial).mp. (597724)

22 (random\$ adj5 control\$ adj5 trial\$).mp. (507275)

23 (crossover or cross-over).mp. (66025)

24 ((singl\$ or double\$ or trebl\$ or tripl\$) adj (blind\$ or mask\$)).mp. (179088)

25 randomi\$.mp. (582908)

26 (random\$ adj5 (assign\$ or allocat\$ or assort\$ or reciev\$)).mp. (165555)

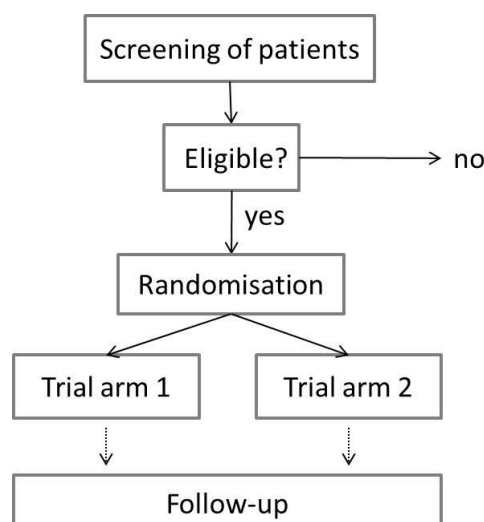
27 or/15-26 (1088679)

28 14 and 27 (1048)

APPENDIX 3: INTERVENTION SCHEME / STUDY FLOW (MANDATORY, MAX. 1 PAGE)

Provide a schematic diagram of the study design illustrating the study flow including interventions and procedures. **DO NOT** provide a visit schedule, procedure table, time table etc. or any other further explanations. Only abbreviations can be listed in a legend.

Basic example for a schematic diagram of the study design:



APPENDIX 4: DIGITAL HEALTH APPLICATION (MANDATORY FOR RESPECTIVE STUDIES, MAX. 1 PAGE)

To preserve the anonymity of the proposal, the description of this section should be provided in general terms only.

If you plan a clinical study on a digital health application, please answer the following questions.

DIGITAL HEALTH APPLICATION	<p>Application qualifies as a medical device according to MDR Art. 2: <input type="checkbox"/> no; <input type="checkbox"/> yes</p> <p>Application qualifies as a digital health application according to MDR and Section 33a of the German Social Code Book V (Fünftes Buch Sozialgesetzbuch, SGB V): <input type="checkbox"/> no; <input type="checkbox"/> yes</p> <p>Application is CE-certified: <input type="checkbox"/> no; <input type="checkbox"/> yes</p> <p>Medical device risk class: <input type="checkbox"/> I; <input type="checkbox"/> IIa <i>Please note that Digital Health Applications cannot be rated in a higher risk class than IIa in order to be listed in the BfArM directive of reimbursable digital health applications</i></p> <p>Software complies with all requirements stated in §5 DiGAV and will allow listing of the application in the directory of reimbursable digital health applications (DiGA directory) if a positive care effect can be shown: <input type="checkbox"/> no; <input type="checkbox"/> yes</p> <p>BfArM consultation: <input type="checkbox"/> planned; <input type="checkbox"/> completed</p>
<p>1. STRATEGY FOR LISTING OF THE APPLICATION IN THE DIGA DIRECTORY</p> <p>Please briefly describe how you are planning to achieve listing of the application in the BfArM directory of digital health applications. Did you already get in contact with BfArM? Are you aiming at a provisional or final listing of the application in the directory?</p> <p>2. ROLE OF COMPANY/CORPORATION PARTNERS INVOLVED (IF APPLICABLE)</p> <p>If you are cooperating with a local company, please abstain from naming the company in order to prevent unintentional unblinding of your application.</p> <p>Commercial interest: Describe any potential commercial interest of a company in the results of the study or explain why no such interest exists.</p> <p>Please describe the role and tasks of your corporation partners.</p> <p>3. NEXT STEPS</p> <p>Present follow-up options / next steps necessary for driving the project towards fruition for the benefit of patients: major planned milestones until listing in the BfArM directory.</p>	