



---

# Leitfaden für Klinische Studien zur Antragstellung im Rahmen der Fördermaßnahme: Technologie-Initiative Molekulare Bildgebung - MoBiTech

Im Rahmen der Fördermaßnahme 'Technologie-Initiative Molekulare Bildgebung' stellt das BMBF Fördermittel zur Verfügung, mit denen die industriegeführte anwendungsorientierte Forschung im Bereich der Molekularen Bildgebung mit dem Ziel gestärkt werden soll, die Umsetzung von Technologien zur Molekularen Bildgebung in marktfähige Produkte und Dienstleistungen voranzutreiben. Hierbei gilt es auch Ansätze im Hinblick auf Erfolg versprechende klinische Anwendungen weiterzuentwickeln. In Abhängigkeit vom jeweiligen Kenntnisstand kann daher zur klinischen Validierung einer Anwendung auch die Förderung von klinischen Studien der Phase I oder II beantragt werden.

Der nachfolgende Leitfaden dient als Leitlinie zur Antragstellung. Die Randbedingungen der Förderung sind in der Förderrichtlinie Technologie-Initiative Molekulare Bildgebung des BMBF dargestellt. Die Kenntnis der Förderrichtlinien wird vorausgesetzt.

Neben diesem Leitfaden gelten weiterhin die entsprechenden Merkblätter und Richtlinien des BMBF, soweit in diesem Leitfaden nicht ausdrücklich andere Regelungen getroffen sind. Weiterführende Links für die Antragstellung finden Sie auf den Internetseiten des BMBF<sup>1</sup>. Die dort veröffentlichten Anforderungen und Informationen werden regelmäßig aktualisiert. Eine Durchsicht vor dem Einreichen eines förmlichen Antrages (zweite Verfahrensstufe) wird dringend empfohlen.

## Allgemeine Hinweise

- In der ersten Verfahrensstufe ist bei Beantragung einer klinischen Studie mit der Vorlage der Projektskizze gemäß Nr. 7.2 der Bekanntmachung zusätzlich die Synopse des Studienprotokolls im Umfang von 7 Seiten nach den Vorgaben dieses Leitfadens einzureichen. Die Synopse ist vom Studienleiter und dem verantwortlichen Biostatistiker zu unterzeichnen. Synopsen von Studienprotokollen, die den Vorgaben dieses Leitfadens nicht entsprechen, können nicht berücksichtigt werden. **Insbesondere führen fehlende Unterschriften zu einem Ausschluss der klinischen Studie aus dem weiteren Antragsverfahren.**
- In der zweiten Verfahrensstufe ist bei Beantragung einer klinischen Studie mit dem Einreichen eines förmlichen Antrages neben der Beschreibung des Verbundes (Ge-

---

<sup>1</sup> <http://www.foerderportal.bund.de/>

samtverbundbeschreibung, Teilvorhabensbeschreibungen) zusätzlich **ein** Exemplar des vollständigen Studienprotokolls einzureichen. Studienprotokolle, die den Vorgaben entsprechender Richtlinien und Gesetze (insbesondere Deklaration von Helsinki, Arzneimittel-/Medizinproduktegesetz, Datenschutzgesetz, ICH Richtlinie zur Good Clinical Practice, andere relevante ICH Richtlinien) nicht entsprechen, können nicht berücksichtigt werden. **Insbesondere führen fehlende Unterschriften zu einem Ausschluss der klinischen Studie aus dem weiteren Antragsverfahren.**

- Vor Beginn der Patientenrekrutierung muss dem Förderer das uneingeschränkt positive Ethikvotum (für die vorliegende Version des Studienprotokolls), eine Bestätigung über die erfolgte Registrierung in einem öffentlich zugänglichem Register (wie z. B. [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) oder [controlled-trials.com/](http://controlled-trials.com/)) sowie die Sponsorenerklärung zur Verpflichtung auf die Leitlinien zur guten klinischen Praxis gemäß der Vorlage des Förderers ([http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/ media/ Sponsorerklaerung\\_07-07-05.pdf](http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/media/Sponsorerklaerung_07-07-05.pdf)) vorgelegt werden.

## Antragsskizze Klinische Studie

### 1. SYNOPSIS DER STUDIE

<b>Antragsteller / Koordinator</b>	Name, Adresse, Telefon, Fax, e-mail <i>Im Falle mehrerer Antragsteller muss der Studienleiter<sup>2</sup> zuerst benannt werden.</i>
<b>Titel der Studie</b>	<i>Der Titel der Studie (nicht mehr als 140 Zeichen) sollte so präzise wie möglich gewählt werden. Im Falle der Förderung wird dieser Titel im Rahmen der Öffentlichkeitsarbeit der Förderorganisation veröffentlicht. Abkürzungen sind möglich.</i>
<b>Thema/Krankheitsbild</b>	Medizinisches Problem und Lösungsansatz
<b>Zielsetzung</b>	<i>Primäres Untersuchungsziel? Spezifizieren Sie die primäre Hypothese der Studie, die für die Stichprobenkalkulation herangezogen wurde.</i>
<b>Intervention(en)</b>	<i>Beschreiben Sie das geplante Diagnose(Therapie)verfahren und ggf. das Kontroll-Verfahren (Art der Diagnostik/Behandlung, Dosierungen, Behandlungsdauer etc.).</i>
<b>Patientenkollektiv</b>	<u>Einschlusskriterien:</u> <u>Ausschlusskriterien:</u>
<b>Endpunkte</b>	<u>Primäre Endpunkte:</u> <u>Sekundäre Endpunkte:</u>
<b>Studiendesign</b>	<i>Z. B. prospektiv, z. B. randomisierte/nicht-randomisierte, ggf. Art der Maskierung (einfach, doppelblind), Kontrolle (Placebo), Parallelgruppen/cross-over</i>
<b>Statistische Analyse</b>	<u>Beschreibung des statistischen Analyseverfahrens (Test):</u> <u>(Warum wurde dieses Verfahren gewählt, Vorteile/Nachteile?)</u>
<b>Fallzahlkalkulation Stichprobengröße</b>	<u>Notwendige Anzahl geeigneter Patienten(Probanden (n = ...))</u> <u>Notwendige Teilnehmer an der Studie (n = ...)</u> <u>Notwendige Anzahl geeigneter Datensätze (n = ...)</u>
<b>Studiendauer</b>	<u>Einschluss des ersten bis Abschluss des letzten Patienten/Probanden:</u> <u>Gesamtdauer der Studie:</u>
<b>Beteiligte Zentren</b>	Wie viele Zentren sind beteiligt?

<sup>2</sup> Der Studienleiter ist definiert als "Prüfer" in der "Leitlinie zur Guten Klinischen Praxis" der harmonisierten ICH (International Conference on Harmonisation), Leitlinie für die EU, Japan und die USA (ICH GCP) (<http://www.emea.eu.int>). Diese Definition sollte auch in Studien ohne Medikamentenanwendung verwendet werden (1.34 Prüfer): "Eine Person, die für die Durchführung einer klinischen Prüfung an einem Prüfzentrum verantwortlich ist. Wenn eine klinische Prüfung von einer Gruppe von Einzelpersonen an einem Prüfzentrum durchgeführt wird, ist der Prüfer der verantwortliche Leiter dieser Gruppe und kann als verantwortlicher Prüfer (Principle Investigator) bezeichnet werden." (1.19 Koordinierender Prüfer) "Ein Prüfer, dem die Verantwortung für die Koordinierung der Prüfer an verschiedenen an einer Multicenterstudie beteiligten Zentren übertragen wurde."

## **2. MEDIZINISCHE FRAGESTELLUNG**

Welche medizinische (medizintechnologische) Fragestellung wird bearbeitet? Was ist der neue Aspekt der Klinischen Studie? Listen Sie Ihre Ziele nach Bedeutung innerhalb der Studie auf.

### **2.1 HINWEISE / BELEGE FÜR DIE EVIDENZ**

Welche Klinische Studien wurden bereits zu diesem Thema (mit dieser Technologie) durchgeführt und von wem? Welche Relevanz haben die Ergebnisse bisheriger Studien? Listen Sie bitte relevante Übersichtsarbeiten (systematic review<sup>3</sup>) und/oder (eigene) Pilotstudien auf (Untersuchungen zur Durchführbarkeit, relevante laufende und abgeschlossene Studien, Einzelfalluntersuchungen und Messreihen). Sollten Sie der Auffassung sein, dass es bisher keine Klinischen Studien zur Fragestellung gibt, geben Sie bitte Details Ihrer Suchstrategie an. Beurteilen sie die Durchführbarkeit der Studie.

### **2.2 NOTWENDIGKEIT DER STUDIE**

Welchen Beitrag leistet die Studie im Rahmen der geplanten Forschungsaktivitäten (Verbundprojekt, Teilprojekt)?

Welche Auswirkungen werden die Ergebnisse auf das Diagnose(Therapie)verfahren und die klinische Praxis haben?

## **3. BEGRÜNDUNG DER METHODE / DES DESIGNS**

### **3.1 KONTROLLE / VERGLEICHE**

Begründen Sie bitte die Wahl der Kontrollen/Vergleiche/Golden Standard: Wie werden die Effektivität und die Sicherheit der Kontrollen überprüft?

### **3.2 EINSCHLUSS- / AUSSCHLUSSKRITERIEN**

Begründen Sie bitte die gewählte Stichprobe/Population. Wie generalisierbar und repräsentativ sind die erzielten Ergebnisse?

### **3.3 ENDPUNKTE**

Begründen Sie bitte die gewählten Endpunkte. Wurden die Endpunkte bereits in anderen Studien gewählt? Gibt es Richtlinien, in denen die gewählten Endpunkte vorgeschlagen werden? Beschreiben Sie bitte die klinische Relevanz der „Outcome“-Variablen für die Zielpopulation. Wurden die Messungen validiert?

### **3.4 KONTROLLE SYSTEMATISCHER FEHLER**

Ist eine Randomisierung möglich? Welche prognostischen Faktoren müssen bei der Randomisierung und der Analyse berücksichtigt werden? Wie ist die praktische Vorgehensweise für die Zuordnung der Teilnehmerinnen und Teilnehmer auf die Gruppen?

Ist eine Verbindung möglich? Falls nicht, erklären Sie bitte warum und beschreiben Sie detailliert alternative Methoden, um systematische Fehler zu vermeiden.

### **3.5 VORGESCHLAGENE STICHPROBENGRÖÖE / POWER-KALKULATION**

Wie hoch ist die vorgeschlagene Stichprobengröße und wie wird diese begründet? Bitte fügen Sie eine verständliche und überprüfbare Beschreibung der Power-Kalkulationen und Stichproben bei, aus der hervorgeht, wie die Stichprobengröße der Gruppen (Experimental- und Kontrollgruppen) berechnet wurde. Geben Sie bitte alle entsprechenden Fallzahlen, Mittelwerte und Mediane etc. an. Begründen Sie bitte angenommene Effektstärken und die gewünschte Power der Klinischen Prüfung. Bitte geben Sie die minimale Gruppendifferenz an,

<sup>3</sup> For definition of a systematic review, see Oxman, AD (1994). Checklists for review articles, BMJ; 309; 648-51.

die in einer Prüfung entdeckt werden soll bzw. im Falle einer Äquivalenzstudie die maximale Gruppendifferenz, die ausgeschlossen werden soll. Für die Berechnung der Power-Kalkulationen sind die voraussichtlichen Ausfallquoten zu berücksichtigen.

### 3.6 REKRUTIERUNG / DURCHFÜHRBARKEIT

Welche Belege liegen für die geplante Rekrutierungsrate vor (z. B. Pilotstudie)? Beschreiben Sie bitte, aus welchen Zahlen Sie auf die mögliche Anzahl an geeigneten Teilnehmerinnen und Teilnehmer schließen. Abschätzung der drop-outs?

## 4. STATISTISCHE ANALYSEN

Beschreiben Sie bitte die vorgeschlagene Strategie der statistischen Analyse. Welche Tests sollen durchgeführt werden? Wie soll der primäre Effekt analysiert werden? Sollte eine Zwischenauswertung vorgesehen sein, beschreiben Sie diese bitte. Werden Subgruppen analysiert?

## 5. ETHISCHE GESICHTSPUNKTE

Beschreiben Sie bitte kurz die Risiken für den einzelnen Teilnehmer / die einzelne Teilnehmerin sowie den potentiellen individuellen Nutzen und den potentiellen Nutzen der Gesamtpopulation.

## 6. STUDIEN MANAGEMENT

### 6.1 VERANTWORTLICHE / BETEILIGTE

Bitte nennen Sie die verantwortlichen Personen für das Design, Management und die Analyse der Klinischen Studie.

#	Name	Institut	Verantwortlichkeit/Rolle	Unterschrift
			Sprecher/Koordinator	
			Biometriker/ Verantwortlich für die Statistik <sup>4</sup>	
			....	

Bitte dokumentieren Sie die Studienerfahrung der oben genannten Personen, indem Sie die relevanten Publikationen und/oder Beteiligungen an Klinischen Studien auflisten (max. 5 Publikationen der letzten 5 Jahre). Stellen Sie sicher, dass die verantwortlichen Personen die nötige Expertise und Bandbreite aller beteiligten Disziplinen aufweisen.

<sup>4</sup> Stellen Sie sicher, dass die für die Statistik verantwortliche Person die entsprechende Expertise für Klinische Studien aufweist, z.B.: GMDS Zertifikat, <http://www.gmds.de/texte/zertifikate-weiteres.html>; ICH guidance E9 "Statistical Principles of Clinical Trials"

## 6.2 UNTERSTÜTZENDE EINRICHTUNGEN

Welche studienspezifische Einrichtungen und andere Ressourcen stehen für die Durchführung der Klinischen Studie zur Verfügung (z. B. Koordinierungszentrum für klinische Studien)?

## 6.3 MEILENSTEINPLANUNG

Bitte fügen Sie hier tabellarisch eine Zeitplanung bezüglich der Studienphasen einschließlich konkreter Meilensteine (Start/Ende Planung, Rekrutierung, Datenanalyse, etc.) ein.

# 7. FINANZIERUNG: ZUSAMMENFASSUNG

## 7.1 Finanzierungsplan

Bitte geben Sie die erwarteten Ausgaben bzw. Kosten an.

Posten (Beispiel)	gesamt
Klinisches Projekt Management/Studienleitung (Studiendesign und Vorbereitung Protokoll)	
Studienmanagement: Case Report Form (CRF), Probandenaufklärung und – einwilligung, CRF Ausdrucke)	€
Probanden Aufwandsentschädigung	€
Daten Management, IT (z. B. Datenbank Set-up und Validierung der Datenein- gabe, Kodierung, Datenbank Management)	€
Biometrie (z. B. Statistische Planung),	€
Qualitätssicherung (z. B. Monitoring, und Sicherheits-Ausschuss)	€
Reisekosten (z. B. Studien-Ausschuss, Meetings)	€
Referenzzentren	€
Verbrauchsmaterial	€
Arzneimittel	€
Gebühren, Versicherung	€
Sonstiges	€
<b>Gesamt</b>	<b>€</b>

## 7.2 KOFINANZIERUNG DURCH UNTERNEHMEN

Im Rahmen der ausgeschriebenen industriegeführten Verbundprojekte ist eine Kofinanzierung (Eigenbeteiligung) durch das bzw. die maßgeblich verwertende(n) Unternehmen obligatorisch. In der Regel beläuft sich diese auf min. 50% der Kosten (exklusive Boni) einer Phase I-Studie bzw. min. 75% der Kosten (exklusive Boni) einer Phase II-Studie.

Typ und Umfang der Beteiligung sind in der Synopse der Studie kurz zu beschreiben. Details sind im Studienprotokoll zu spezifizieren.