LMU KLINIKUM
Institut für Infektions- und Tropenmedizin
Institute of Infectious Diseases and Tropical Medicine

Leistungsbeschreibung

Regulatorische Unterstützung bei der Entwicklung von BTZ-043, einem potentiellen Antibiotikum zur Behandlung von Tuberkulose bis zur Marktzulassung

Projekt-Nummer LMU Klinikum: EVL-0043-2026

LMU Klinikum, AöR
Marchioninistr. 15
81377 München

Inhaltsverzeichnis

1. Übersicht LMU Klinikum 3

2. Leistungsgegenstand 3

2.1 Leistungen 3

2.2 Anforderungen an Berater / Qualifikation und Erfahrung des eingesetzten Personals 8

2.3 Zeitplan 9

2.4 Leistungen auf Abruf 9

3. Leistungsort, Anwesenheit von Beratern 9

4. Rechnungsstellung 9

4.1 Leistungsnachweis 9

4.2 Rechnungsadresse 9

4.3 Rechnungsversand 10

5. Ansprechpartner 10

5.1 auf Seiten des Auftragnehmers 10

5.2 auf Seiten des Auftraggebers 10

1. Übersicht LMU Klinikum

Das LMU Klinikum (Auftraggeber) mit seinen beiden Münchner Standorten Campus Großhadern und Campus Innenstadt ist eines der größten und leistungsfähigsten Universitätsklinika in Deutschland und Europa. 48 Fachkliniken, Abteilungen und Institute mit einer exzellenten Forschung und Lehre ermöglichen eine Patientenversorgung auf höchstem medizinischem Niveau. Hieran sind rund 10.000 Mitarbeitende beteiligt. Weiterführende Informationen zum LMU Klinikum können unter https://www.lmu-klinikum.de/ entnommen werden.

BTZ-043 ist ein in Deutschland entwickeltes neuartiges Antibiotikum zur Behandlung von Tuberkulose (TB) und gehört weltweit zu den am weitesten fortgeschrittenen TB-Wirkstoffkandidaten. Der Wirkstoff gehört zur Klasse der Benzothiazinone und inhibiert das essentielle mykobakterielle Enzym DprE1, wodurch die Zellwandsynthese gehemmt und eine rasche Abtötung der Bakterien bewirkt wird. Aufgrund seines neuartigen Wirkmechanismus ist BTZ-043 sowohl gegen medikamentensensitive als auch gegen multiresistente *Mycobacterium tuberculosis* Stämme wirksam.

Die Entwicklung von BTZ-043 dient als Maßstab dafür, wie akademische Einrichtungen die innovative Arzneimittelentwicklung von der Entdeckung bis hin zu fortgeschrittenen klinischen Phasen erfolgreich vorantreiben können. Sollten die geplanten zulassungsrelevanten Phase-3-Studien erfolgreich verlaufen, würde dies zur Marktzulassung führen und BTZ-043 wäre das erste, vollständig unter akademischer Leitung entwickelte Antibiotikum seit Penicillin, welches im Februar 1941 erstmals an Patienten verabreicht wurde.

2. Leistungsgegenstand

Für die weitere Entwicklung von BTZ-043 benötigt der Auftraggeber folgende Dienstleistungen:

2.1 Leistungen

Der Auftragnehmer (“AN”) erbringt umfassende regulatorische, wissenschaftliche und strategische Beratung auf dem Weg zur Medikamentenzulassung. Zudem erstellt der Auftragnehmer unter anderem Dokumente, Dokumentenpakete, beantragt Genehmigungen bei den Behörden und koordiniert die Beantwortung von Rückfragen. Diese Aktivitäten umfassen die Überprüfung der Vollständigkeit und Guideline-Konformität des Entwicklungsprogramms (Präklinik, Klinik und Herstellung) für die Medikamentenzulassung, die Erstellung, die Einreichung und das Update („life cycle management“) der entsprechenden Antragsdossiers, sowie jegliche Interaktionen mit Behörden im Namen des LMU Klinikums. Der Auftraggeber (“AG”) stellt alle bereits vorhandenen Daten zur Verfügung und definiert das Ziel der jeweiligen vom AG abgerufenen Aktion. Der AG stellt dem AN die vollständige relevante, bislang vorhandene Dokumentation zeitnah digital zur Verfügung. Ferner wird der AG den AN über Ergebnisse aus wissenschaftlichen Studien und eventuelle Änderungen in der wissenschaftlichen Strategie zeitnah informieren.

Folgende Aufgaben sind vom Auftragnehmer zu erfüllen:

Arbeitspaket 1 - Entwicklungsstrategie und Datenprüfung

Leistungsinhalte:

- Einarbeitung in die aktuell verfügbaren nicht-klinischen-, klinischen- und Herstellungsdaten und Unterlagen
- Überprüfung der vorhandenen Daten auf Lücken und fehlende Informationen bzw. Studien (gap analysis für EU und USA). Vollständigkeit und Guideline-Konformität des Entwicklungsprogramms und der vorhandenen

Studien. Aus der Gap-Analyse soll ersichtlich sein, welche Daten für die Einreichung von Zulassungsanträgen fehlen oder im Hinblick auf solche Anträge unzureichend sind.

- Entwicklung einer Strategie zur Behördeninteraktion, welche die wesentlichen Fragestellungen zum Entwicklungsprogramm bis zur Zulassung adressieren (insbesondere Regulatory und Scientific Advice).
- Entwicklung eines detaillierten Projektplans (in Zusammenarbeit mit dem AG) einschließlich Zeitplänen, Meilensteinen und wesentlichen Liefergegenständen (Deliverables) unter Berücksichtigung der Behördenrückmeldung
- Spezifische Beratung sowie gegebenenfalls Erstellung länderspezifischer Antragsdokumente, soweit der Auftraggeber dies anfordert.
- Abstimmung zum CMC (chemistry, manufacturing and control) -Entwicklungsplan des Auftraggebers, einschließlich Beratung zur Konformität des vom AG erstellten Entwicklungsplans mit behördlichen Anforderungen vor Behördeninteraktionen.

Arbeitspaket 2 - **eCTD-Projektplanung und Dossierstruktur**

Leistungsinhalte:

- Definition von Rollen, Verantwortlichkeiten und Zeitplänen für die Dossier-Erstellung.
- Medical Writing spezifischer Module des Dossiers
- Erstellung der CTD / eCTD Module.

  Dieses Dossier besteht aus den folgenden Modulen, die optional im Laufe der Entwicklung neu verfasst, angepasst und im eCTD ergänzt werden müssen. Bei Bedarf müssen hierzu Berichte vorher verlinked und mit Lesezeichen versehen werden sowie anschließend mit den übergeordneten Zusammenfassungen und Auswertungen kreuz verlinked werden (Publishing).

  Modul 1 – Administratives und Organisatorisches

  Erstellung der Unterlagen nach den nationalen Vorgaben, zum Beispiel:

  - Länderspezifische Antragsformulare (Application Forms)
  - Prüfarztinformation (IB; Investigator's Brochure) gemäß ICH E6 (R3)
  - Anschreiben (Cover Letter)
  - Dokumentation von Meetings mit den relevanten Zulassungsbehörden
  - Allgemeiner Prüfplan (General Investigational Plan)
  - Zusätzliche administrative Dokumentation.

  Modul 2.1 CTD Inhaltsverzeichnis (Table of Content):

  Medical writing

  Modul 2.2 CTD Introduction

  Medical writing

  Modul 2.3 Quality Overall Summary

  Ist ausgenommen und wird durch den Auftraggeber erstellt

Modul 2.4 Nonclinical Overview

Medical Writing (ca. 30 Seiten)

Modul 2.5 Clinical Overview

Medical writing (ca. 30 -100 Seiten)

Modul 2.6 Nonclinical Written and Tabulated Summaries

Überprüfung der vom LMU Klinikum erstellten tabellarischen Zusammenfassungen aller wissenschaftlichen Daten, Aktualisierung und Fertigstellung der nicht-klinischen schriftlichen Zusammenfassung.

(ca. 100-150 Seiten)

Modul 2.7 Clinical Summary

Medical Writing (ca. 50-400 Seiten)

Modul 3 Quality (CMC Dokumentation)

Review der Modul-3-Dokumentation im eCTD-Format aus den bestehenden IMPDs.

Modul 4 Nonclinical Study Reports

Zusammenstellung der Berichte inkl. der Rohdatensätze, falls erforderlich (SEND; Standard for Exchange of Non-Clinical Data)

Modul 5 Clinical Study Reports

Prüfung aller klinischen Studienberichte und Überprüfung der Veröffentlichungsreife.

Prüfung des Studienprotokolls der geplanten Studien auf Erfüllung regulatorischer Anforderungen.

Zusammenstellung der klinischen Berichte unter Einbindung von SDTM / ADaM-Datensätzen

- Qualitätskontrolle der eCTD-Dokumentation und eingebetteter Dokumente, einschließlich der verknüpften Berichte bzw. wissenschaftlichen Daten.
- Anpassung des Dossiers entsprechend der länderspezifischen Vorgaben (z. B. EMA, FDA, Chinesische NMPA).
- Verlinkung, Lesezeichenstruktur und Cross-Linking der Berichte mit den übergeordneten Zusammenfassungen und Auswertungen unter Berücksichtigung der länderspezifischen Vorgaben im Rahmen des Publishings.
- Konsistenzprüfung über alle Module hinweg und Verifizierung der eCTD-Konformität (finaler Datensatz).
- Finale Qualitätskontrolle (QC) auf Dokumenten- und Dossierebene.
- Beantragung einer vorab zugewiesenen (P)IND-Nummer bzw. NDA-Nummer vor der Einreichung.
- Abschließende technische Validierung und Einreichung über das Electronic Submission Gateway (ESG) bzw. die jeweils einschlägigen Portale; auf Anforderung des Auftraggebers Einreichung bei Behörden (z. B. EMA, FDA, Chinesische NMPA).

Arbeitspaket 3 – Pädiatrische Entwicklungspläne: globale Strategie

Leistungsinhalte:

- Entwicklung einer globalen pädiatrischen Strategie unter Berücksichtigung der EU- und US-Anforderungen.
- Entwicklung eines pädiatrischen Studienprogramms, der wissenschaftlichen Begründung in Zusammenarbeit mit dem Auftraggeber, von Zeitplänen sowie Strategien für Freistellungen (Waiver) und Aufschübe (Deferrals).
- Abstimmung der Strategie zwischen EMA-Anforderungen (PIP) und FDA-Anforderungen (iPSP).
- Präsentation und Diskussion der Strategie mit dem Auftraggeber während eines Kick-off-Meetings.

Arbeitspaket 4 – PIP (EU) Erstellung und Einreichung

Leistungsinhalte:

- Erstellung der PIP-Unterlagen einschließlich wissenschaftlichem Dokument, präklinischer Bewertung, „Key Elements Form" und administrativer Informationen via EMA-IRIS-Portal.
- Verwaltung der Einreichung über das IRIS-Portal.
- Bearbeitung von Validierungsproblemen.
- Unterstützung bei Interaktionen mit dem Pädiatrieausschuss (PDCO).
- Unterstützung nach Einreichung: Prüfung von Mängelschreiben (RSI), Erstellung der Antwortstrategie und Debriefing-Meeting mit dem Auftraggeber.

Arbeitspaket 5 – iPSP (US) Erstellung und Einreichung

Leistungsinhalte:

- Erstellung des iPSP-Dokuments gemäß globaler Strategie und FDA-Anforderungen.
- Erstellung von Entwurfs- und Endfassungen unter Berücksichtigung des Feedbacks des Auftraggebers.
- Einreichung bei der FDA via ESG im eCTD-Format.
- Unterstützung bei FDA-Interaktionen (Schriftverkehr, Telefonkonferenzen).
- Unterstützung nach Einreichung: Analyse des Feedbacks von FDA / PeRC (Pediatric Review Committee), Antwortstrategie, Debriefing und Dokumentation gemäß FDA PREA-Anforderungen (Pediatric Research Equity Act).

Arbeitspaket 6 – Regulatorische Interaktionen (Kann je nach Bedarf öfters beauftragt werden)

- Abstimmung der wesentlichen Fragestellungen, Zeitpläne des strategischen Vorgehens für die geplante Interaktion
- Identifizierung der relevanten Quelldokumente, die für die Erstellung des Briefing-Pakets benötigt werden
- Meeting Request und Koordination der Kommunikation mit der Behörde
- Erstellung des Briefing-Dokuments gemäß der Struktur und den Anforderungen der Behörde.
- Präsenz im Behördenmeeting
- Unterstützung bei der Vor- und Nachbereitung auf das Meeting

Arbeitspaket 7 -. Einreichung zur Zulassung bei EMA und / oder FDA

- Planung der Einreichung und Gap Analyse
- Erstellung der Einreichungsdossiers basierend auf den vorhandenen Dokumenten für die Marktzulassung bei der EMA und / oder bei der FDA
- Publishing des Dossiers
- Einreichung der Dossiers bei EMA und / oder FDA
- Begleitung durch den Prozess, Unterstützung bei der Beantwortung von Rückfragen etc. bis zur Erteilung der Marktzulassung

Sonstige Leistungen (beispielhaft, nicht abschließend)

- Allgemeine regulatorische Unterstützung und Projektmanagement

- Laufendes regulatorisches Projektmanagement und Koordination
- Interaktion mit Zulassungsbehörden nach Bedarf und vorheriger Absprache

- Life Cycle Management der einzelnen Arbeitspakete

- Aktualisierung und Anpassung aller eCTD-Module entsprechend dem neuesten Stand der Entwicklung, inklusive Update der Investigator Brochure bei Bedarf
- Anpassungen beim PIP und iPSP

– Aktivitäten als US-Agent und als Regulatory Consultant

- Tätigkeit als primärer Kontakt zur FDA
- Management der gesamten regulatorischen Kommunikation
- Einreichung jährlicher Aktualisierungsberichte, z. B. für den Orphan-Drug-Status
- Bearbeitung von Informationsanfragen (Information Requests) der FDA
- Erstellung und Einreichung von IND / NDA-Änderungsanträgen (Amendments) und Jahresberichten
- Sicherheitsberichterstattung (SUSARs) nach Bedarf
- Lifecycle-Unterstützung

- Beratung zur und Unterstützung bei Inanspruchnahme von Förderprogrammen der regulatorischen Behörden

- Tropical Disease Priority Review Voucher, breakthrough designation, priority review voucher, designation as qualified infectious disease product (FDA)
- Transferable Exclusivity Voucher (EMA)
- Regelmäßiges, mindestens halbjährliches Update über weitere für akademische Entwicklungs- und Benefitprogramme oder für Orphan Drugs verfügbare Förderprogramme.

- Unterstützung bei der Interaktion mit der chinesischen NMPA

- Prüfung der chinesischsprachigen Dokumentation und Korrespondenz mit der chinesischen NMPA

2.2 Anforderungen an Qualifikation und Erfahrung des eingesetzten Personals

Der Auftragnehmer hat für die Leistungserbringung fachkundige und qualifizierte Mitarbeiter einzusetzen. Diese müssen insbesondere über fundierte Erfahrungen verfügen im Hinblick auf:

- Förderprogramme der großen Zulassungsbehörden EMA und FDA und deren Beantragung (e.g. breakthrough designation, priority review voucher, designation as qualified infectious disease product)
- Anforderungen an die präklinische und klinische Entwicklung
- Anforderungen an die Herstellung von Wirkstoff und Produkt
- eCTD Publishing
- Zulassungsstrategie und Interaktion mit den großen Zulassungsbehörden EMA und FDA und ggf. andere Zulassungsbehörden.

Dem Auftraggeber werden mit Abgabe des Angebots Personalprofile der mit der Leistungserbringung eingesetzten Mitarbeiter vorgelegt. Sämtliche Projektaufgaben werden von den benannten Personen umgesetzt. Für Details zum Schlüsselpersonal, insbesondere Benennung, Einsatz und Wechsel gelten § 7 des Vertrags nebst Anlage 2 Schlüsselpersonal.

Anforderungen an das Personal im Einzelnen:

- Expertenteam von mindestens zwei Personen mit Erfahrungen über mindestens 5 Jahre im Regulatory Affairs Management (EMA / FDA) für klinische Arzneimittelstudien (Phasen II / III) in der pharmazeutischen Industrie und / oder CRO.
- Expertenteam mit mindestens zwei Teammitgliedern mit Erfahrung in regulatorischen Prozessen zu Arzneimittelzulassungsanträgen in Europa und USA, LMICs und Asien (China).
- Mindestens ein Team-Mitglied mit detaillierten Kenntnissen der FDA-Regularien und -Prozessen, insbesondere zu Meeting-Typen, unterschiedlichen Förderprogrammen (Breakthrough designation, Orphan drug designation, Tropical Disease) und Zulassung mit im US-Ausland generierten Daten.
- Mindestens ein Team-Mitglied mit Erfahrung mit beschleunigten oder vereinfachten Entwicklungs- und Zulassungsverfahren, einschließlich des Priority Reviews oder vergleichbarer beschleunigter Verfahren.
- Mindestens ein Team-Mitglied mit Erfahrung bei der Erstellung und Verteidigung von Pädiatrischen Entwicklungsplänen der FDA (iPSP) und EMA (PiP).
- Kapazitäten für einen Start im Projekt sofort nach beendetem Vergabe-Verfahren.

2.3 Leistungserbringung auf Grundlage des Gesamtleistungskonzepts

Der Auftragnehmer hat mit Angebotsabgabe ein Gesamtleistungskonzept für das Projekt entsprechend den in den Vergabeunterlagen genannten Anforderungen („Anforderungen Gesamtleistungskonzept“) einzureichen. Dieses Konzept wird vom Auftraggeber bewertet und ist somit Grundlage der Auswahlentscheidung und wird Vertragsbestandteil **(Anlage 5).** Der Auftragnehmer hat seine Leistung konzeptgerecht zu erbringen. Zwingende Vorgaben des Auftraggebers gelten im Zweifel vorrangig.

2.4 Zeitplan

Der Start der Beratungsleistung soll unmittelbar nach Zuschlag erfolgen. Das Projekt endet spätestens mit Erteilung oder bestandskräftiger Versagung der Zulassung von BTZ-043 durch die regulatorischen Behörden oder wenn die Entwicklung durch den Auftraggeber abgebrochen wird.

2.5 Leistungen auf Abruf

Der Auftragnehmer bietet die unter dem Punkt „Leistungsgegenstand“ aufgeführten Leistungen verbindlich an. Der Abruf erfolgt durch den Auftraggeber, das Nähere regelt der Vertrag, insb. § 3. Der Auftraggeber ist nicht zum Abruf aller Leistungen verpflichtet, da sich diese aus der Dynamik der regulatorischen Interaktion ergeben.

3. Leistungsort, Anwesenheit von Beratern

Die Leistungen können grundsätzlich remote erbracht werden, außer der Auftraggeber verlangt eine Leistungserbringung in Präsenz. Die Möglichkeit kostengünstiger und flexibler Meetings beim AG ist von Vorteil. Das Nähere regelt der Vertrag.

4. Rechnungsstellung

4.1 Leistungsnachweis

Der Leistungsnachweis muss in tabellarischer Form die Leistungen und das Datum der jeweiligen Leistungserbringung aufführen. Der Leistungsnachweis ist der jeweiligen Rechnung beizulegen.

4.2 Rechnungsadresse

Die Rechnung ist zu adressieren an

LMU Klinikum

Institut für Infektions- und Tropenmedizin

Leopoldstr. 5

80802 München

4.3 Rechnungsversand

Der Rechnungsversand hat im PDF-Format per E-Mail (jeweils nur ein PDF pro E-Mail) an die im Vertrag genannte E-Mail-Adresse zu erfolgen.

5. Ansprechpartner

5.1 auf Seiten des Auftragnehmers

Für die Vertragsdurchführung ausschließlich zuständige Ansprechpartner sind auf Seiten des Auftragnehmers *(ist vom Bieter im Angebot anzugeben, wird vom Auftraggeber nach Zuschlagserteilung ergänzt):*

Änderungen sind unverzüglich in Textform anzuzeigen.

5.2 auf Seiten des Auftraggebers

Für die Vertragsdurchführung ausschließlich zuständige Ansprechpartner sind auf Seiten des Auftraggebers *(wird vom Auftraggeber nach Zuschlagserteilung ergänzt):*

Frau / Herr , Tel. 089- , E-Mail:

Vertretungsweise:

Frau / Herr , Tel. 089- , E-Mail: