

Entwicklungsstand lebenswissenschaftlicher Technologien nach Technology Readiness Level (TRL)

Die folgenden Tabellen sollen als Orientierungshilfe und Anhaltspunkt zur Definition von TLR im Rahmen der BMG Richtlinie zur Förderung zur Förderung eines Entwicklungsprojekts zum Thema „Etablierung eines nationalen Netzwerks zum Aufbau einer föderierten Gesundheitsdateninfrastruktur im Europäischen Gesundheitsdatenraum“ dienen.

1. Pharmazeutische Entwicklung

TRL	Definition	Allgemeine Erläuterung für lebenswissenschaftliche Entwicklungen	Definition für pharmazeutische Entwicklung	Pharmazeutische Entwicklung - Erläuterungen
1	Nachweis der Grundprinzipien	Wissenschaftliche Grundlagenforschung wurde durchgeführt, dokumentiert und es wird begonnen diese in angewandte Forschung zu überführen. Wissenschaftliche Literaturrecherchen und initiale Marktanalysen sind durchgeführt und eingeschätzt.	Grundlegende Prinzipien der Technologie beobachtet und beschrieben	Wissenschaftliche Literaturrecherchen bezüglich der grundlegenden Prinzipien der Technologie und initiale Marktanalysen sind durchgeführt.
2	Formulieren des technologischen Konzepts bzw. der Anwendung	Das Problem, die Hypothese, die Anwendungsgebiete, das experimentelle Design und die Durchführungskriterien wurden intensiv durchdacht, um das technologische Konzept und den Forschungsplan zu formulieren.	Experimentelles Design, Hypothesen und Anwendung der zu entwickelnden Substanzen formuliert	- Forschungsthemen sind formuliert, die wissenschaftlichen Hypothesen aufgestellt, das experimentelle Design zur Lösung von Problemen / Bedarfen auf der Grundlage der beschriebenen Technologie ist geplant - Ein Forschungs- und Studienplan ist basierend auf Literaturrecherche und wissenschaftlichen Diskussionen vorbereitet, um das therapeutische Potential der zu entwickelnden Substanzen darlegen zu können
3	Experimentelle Bestätigung des Konzepts bzw. der Anwendung (initialer Proof-of-Concept)	Die Forschung und Entwicklung ist durch initiale experimentelle Prüfung des Technologiekonzeptes eingeleitet. Die generelle Machbarkeit (initialer Proof-of-Concept) ist durch Laborversuche erbracht.	Analytischer und experimenteller initialer Proof-of-concept für die wesentlichen Funktionen und Eigenschaften der Wirkstoffkandidaten erbracht	- Experimentelle Daten sind in kleiner Anzahl an in-vitro- und in-vivo-Modellen erhoben und analysiert, um die aufgestellten Hypothesen zu prüfen, die Wirkstoffkandidaten und deren Wirkmechanismen und -orte zu identifizieren und charakterisieren. - Der initiale Proof-of-Concept ist erbracht.
4	Funktionsnachweis der Technologie im Labor	Geplante komplexe Laboruntersuchungen sind zur Validierung und Charakterisierung der Technologie durchgeführt. Die Ergebnisse liefern den Nachweis, dass die vorgesehenen Leistungsanforderungen der Anwendung oder Technologie erreichbar sein könnten.	Wirkstoffkandidaten optimiert, nicht-GLP-Studien zur Wirksamkeit und Aktivität des Wirkstoffkandidaten erbracht	- Präklinische (nicht-GLP) Studien sind in definierten in-vitro- und in-vivo-Modellen durchgeführt, um die Hypothese zu verfeinern, Wirkstoffkandidaten zu optimieren, potentielle Sicherheitsprobleme, Nebenwirkungen und die vorläufige Wirksamkeit zu bestimmen. - Vorläufiges Target product profile (TPP) mit Indikation, Substanzinhalt, Dosisbereich, Administrationsroute, dem Nutzen, möglichen Nebenwirkungen und Art der Substanz erstellt - Experimente zur Bestimmung von Assays, Endpunkten und Surrogatmarkern für die Wirksamkeitsmessung in zukünftigen GLP-Studien initiiert
5	Funktionsnachweis der Technologie in der Einsatzumgebung	Technologie wird intensiv in relevanter Umgebung unter Einhaltung relevanter Normen und Standards erprobt, verbessert und charakterisiert. Zuverlässigkeit der Technologie nimmt immens zu.	Wirkstoffkandidat tiefergehend charakterisiert und GMP-Prozessentwicklung eingeleitet	- GMP-konforme Pilot-Produktion initiiert Endpunkte, Surrogatmarker und Assays für die Wirksamkeitsbestimmung identifiziert - Präklinische Wirksamkeitsstudien, ADME-Studien und GLP-Toxizitäts- und Sicherheitsstudien durchgeführt - TPP wird erweitert und angepasst (Haltbarkeit, Lagerbedingungen und Verpackung)

6	Demonstration der Technologie in der Einsatzumgebung	Prototyp wird mit realistischen komplexen Problemen und Anwendungsbeispielen verifiziert.	GMP-Pilotchargenproduktion durchgeführt, Klinische Phase-1-Studie durchgeführt	- GMP-Chargen produziert - Endpunkte, Surrogatmarker und Assays für die Wirksamkeitsbestimmung sind validiert - Unterlagen für die klinische Phase-1-Studie für die Einreichung bei den Behörden vorbereitet - Klinische Phase-1-Studie ist durchgeführt
7	Testen eines Prototyps bzw. Subsystems im realen Einsatz	Fertiger Prototyp / Pilot wird in realer Umgebung demonstriert. Ein wichtiger und großer Schritt zur Erhöhung der technologischen Reife.	GMP-Herstellungsprozesses validiert, klinische Phase-2-Studie durchgeführt	- Unterlagen für die klinische Phase-2-Studie werden für die Einreichung bei den Behörden vorbereitet - Klinische Phase-2-Studie ist durchgeführt - Studienplan für die Phase-3-Studie ist genehmigt

2. Entwicklung von Medizintechnik (Medizinprodukten)

TRL	Definition	Allgemeine Erläuterung für lebenswissenschaftliche Entwicklungen	Definition für Medizintechnik	Medizintechnik-Erläuterungen
1	Nachweis der Grundprinzipien	Wissenschaftliche Grundlagenforschung wurde durchgeführt, dokumentiert und es wird begonnen diese in angewandte Forschung zu überführen. Wissenschaftliche Literaturrecherchen und initiale Marktanalysen sind durchgeführt und eingeschätzt.	Grundlegende Prinzipien der Technologie beobachtet und beschrieben	- Technologische Grundprinzipien sind theoretisch beschrieben - Vorteile der Technologie sind initial beschrieben - Grundlegende Technologiekonzepte und wissenschaftliche Theorien zur entsprechenden Medizintechnik sind überprüft - Grundkonzept mit theoretischer Fundierung formuliert - Wissenschaftliche Literaturrecherchen und initiale Marktanalysen sind durchgeführt
2	Formulieren des technologischen Konzepts bzw. der Anwendung	Das Problem, die Hypothese, die Anwendungsgebiete, das experimentelle Design und die Durchführungskriterien wurden intensiv durchdacht, um das technologische Konzept und den Forschungsplan zu formulieren.	Technologiekonzept und Anwendung formuliert	- Forschungsthemen sind formuliert, die wissenschaftlichen Hypothesen aufgestellt, das experimentelle Design zur Lösung von Problemen / Bedarfen auf der Grundlage der beschriebenen Technologie ist geplant - Ein Forschungs- und Studienplan ist basierend auf Literaturrecherche und wissenschaftlichen Diskussionen vorbereitet, um das therapeutische oder diagnostische Potential der Technologie darlegen zu können
3	Experimentelle Bestätigung des Konzepts bzw. der Anwendung (initialer Proof-of-Concept)	Die Forschung und Entwicklung ist durch initiale experimentelle Prüfung des Technologiekonzeptes eingeleitet. Die generelle Machbarkeit (initialer Proof-of-Concept) ist durch Laborversuche erbracht.	Technologiekonzept durch Forschung untermauert	- Experimentelle Daten sind erhoben und analysiert, um die aufgestellten Hypothesen und alternativen Konzepte zu prüfen und die einzelnen Komponenten der Technologie zu identifizieren und zu testen - Das Entwurfskonzept (Design concept) ist initial bewertet und alternative Entwürfe sind evaluiert - Entwurfsprüfung (Design verification) durchgeführt, Komponenten-Spezifikationen sind bestimmt - Der initiale Proof-of-Concept ist erbracht.

4	Funktionsnachweis der Technologie im Labor	Geplante komplexe Laboruntersuchungen sind zur Validierung und Charakterisierung der Technologie durchgeführt. Die Ergebnisse liefern den Nachweis, dass die vorgesehenen Leistungsanforderungen der Anwendung oder Technologie erreichbar sein könnten.	Komponenten und Konzeptvarianten und -systeme im Labormaßstab validiert	• Präklinik (nicht-GLP) an zusammengeführten Komponenten durchgeführt, um die Hypothese zu verfeinern, potentielle Sicherheitsprobleme, Nebenwirkungen und die vorläufige Wirksamkeit zu bestimmen • Verfahren und Methoden für weitere präklinische und klinische Studien sind identifiziert, mit der Vorbereitung essentieller Unterlagen für die Einreichung bei den Behörden für die Studienzulassung wurde begonnen. • Technische Dokumentation für CE-Zertifizierung begonnen • Proof-of-Concept und Sicherheit der Konzeptvarianten an Labor- und Tiermodellen ist erbracht.
5	Funktionsnachweis der Technologie in der Einsatzumgebung	Technologie wird intensiv in relevanter Umgebung unter Einhaltung relevanter Normen und Standards erprobt, verbessert und charakterisiert. Zuverlässigkeit der Technologie nimmt immens zu.	Laborprototyp tiefergehend getestet	• Klassifizierung des Medizinproduktprototypen • Präklinische Wirksamkeitsstudien, GLP-Toxizitäts- und Sicherheitsstudien, auch unter Einbezug der relevanten Normen (ISO, IEC) • ggfls. GMP-Herstellungsverfahren und -Qualitätskontrollen identifiziert • Zertifizierung des Qualitätsmanagements (ISO13485) und CE-Zertifizierung basierend auf fortlaufender technischer Dokumentation initiiert
6	Demonstration der Technologie in der Einsatzumgebung	Prototyp wird mit realistischen komplexen Problemen und Anwendungsbeispielen verifiziert.	ggfls. GMP-Produktion durchgeführt, erste klinische Prüfung durchgeführt	• ggfls. GMP-Produktion durchgeführt und nachgewiesen • Unterlagen für die erste klinische Prüfung für die Einreichung bei den Behörden vorbereitet • Erste klinische Prüfung zum Nachweis der Sicherheit und Wirksamkeit in kleiner Kohorte durchgeführt oder klinische Bewertung zum Nachweis der Äquivalenz durchgeführt • Zertifizierung des Qualitätsmanagements (ISO13485) und CE-Zertifizierung basierend auf fortlaufender technischer Dokumentation fortgeführt
7	Testen eines Prototyps bzw. Subsystems im realen Einsatz	Fertiger Prototyp / Pilot wird in realer Umgebung demonstriert. Ein wichtiger und großer Schritt zur Erhöhung der technologischen Reife.	klinische Prüfung in großer Kohorte finalisiert	• Das endgültige Produktdesign des Medizinprodukts ist validiert. • Endgültige Prototypen für die kommerzielle Nutzung hergestellt und getestet. • Klinische Prüfung mit finalem Prototyp zum Nachweis der Sicherheit und Wirksamkeit in großer Kohorte durchgeführt • Zertifizierung des Qualitätsmanagements (ISO13485) und CE-Zertifizierung basierend auf fortlaufender technischer Dokumentation abgeschlossen

3. Entwicklung von In-Vitro-Diagnostik

TRL	Definition	Allgemeine Erläuterung für lebenswissenschaftliche Entwicklungen	Definition für In-Vitro-Diagnostik	In-vitro-Diagnostik-Erläuterungen
1	Nachweis der Grundprinzipien	Wissenschaftliche Grundlagenforschung wurde durchgeführt, dokumentiert und es wird begonnen diese in angewandte Forschung zu überführen. Wissenschaftliche Literaturrecherchen und initiale Marktanalysen sind durchgeführt und eingeschätzt.	Grundlegende Prinzipien der Technologie beobachtet und beschrieben	• Technologische Grundprinzipien sind theoretisch beschrieben • Vorteile der Technologie sind initial beschrieben • Grundlegende Technologiekonzepte und wissenschaftliche Theorien zur entsprechenden Medizintechnik sind überprüft • Grundkonzept mit theoretischer Fundierung formuliert • Wissenschaftliche Literaturrecherchen und initiale Marktanalysen sind durchgeführt

2	Formulieren des technologischen Konzepts bzw. der Anwendung	Das Problem, die Hypothese, die Anwendungsgebiete, das experimentelle Design und die Durchführungskriterien wurden intensiv durchdacht, um das technologische Konzept und den Forschungsplan zu formulieren.	Technologiekonzept und Anwendung formuliert	- Forschungsthemen sind formuliert, die wissenschaftlichen Hypothesen aufgestellt, das experimentelle Design zur Lösung von Problemen / Bedarfen auf der Grundlage der beschriebenen Technologie ist geplant - Ein Forschungs- und Studienplan ist basierend auf Literaturrecherche und wissenschaftlichen Diskussionen vorbereitet, um das diagnostische Potential der Technologie darlegen zu können - Einzelne Kernkomponenten des Kits/ Reagenzien (Antikörper/ Antigene/ Aptamere/ Nano-Partikel usw.) sind fertiggestellt/ entwickelt/ beschafft für Prüfung
3	Experimentelle Bestätigung des Konzepts bzw. der Anwendung (initialer Proof-of-Concept)	Die Forschung und Entwicklung ist durch initiale experimentelle Prüfung des Technologiekonzeptes eingeleitet. Die generelle Machbarkeit (initialer Proof-of-Concept) ist durch Laborversuche erbracht.	Technologiekonzept durch Forschung untermauert	- Experimentelle Daten sind erhoben und analysiert, um die aufgestellten Hypothesen zu prüfen und die einzelnen Kernkomponenten des Kits/ Reagenzien im Labormaßstab zu optimieren - Nachweisgrenze/ analytische Sensitivität und Spezifität mittels serieller Verdünnung von Metaboliten, ELISA oder in Studien mit biologischen Proben, die mit dem Analyten angereichert sind, für Kernkomponenten demonstriert
4	Funktionsnachweis der Technologie im Labor	Geplante komplexe Laboruntersuchungen sind zur Validierung und Charakterisierung der Technologie durchgeführt. Die Ergebnisse liefern den Nachweis, dass die vorgesehenen Leistungsanforderungen der Anwendung oder Technologie erreichbar sein könnten.	Kit oder Plattform im Labormaßstab validiert	- Experimente an dem Kit, / der Plattform (Mikrofluidik/ Filterpapier/ LFA usw.) mit zusammengeführten optimierten Kernkomponenten durchgeführt, um die Hypothese zu verfeinern, die Analyseleistung des IVDs (Nachweisgrenze, Quantifizierungsgrenzen, Reproduzierbarkeit, Kreuzreaktionen usw.) zu bestimmen (mittels serieller Verdünnung von Metaboliten, ELISA oder in Studien mit biologischen Proben, die mit dem Analyten angereichert sind) - Verfahren und Methoden für weitere präklinische und klinische Leistungsbewertung sind identifiziert, mit der Vorbereitung essentieller Unterlagen für die Einreichung bei den Behörden für die Zulassung der klinischen Leistungsbewertung wurde begonnen. - Technische Dokumentation für CE-Zertifizierung begonnen
5	Funktionsnachweis der Technologie in der Einsatzumgebung	Technologie wird intensiv in relevanter Umgebung unter Einhaltung relevanter Normen und Standards erprobt, verbessert und charakterisiert. Zuverlässigkeit der Technologie nimmt immens zu.	Laborprototyp tiefergehend getestet	- Analytische Leistungsbewertung abgeschlossen durch Experimente mit dem Kit / der Plattform in Patientenproben - Lagerfähigkeit, Haltbarkeit der Kit-Reagenzien verfügbar - Zertifizierung des Qualitätsmanagements (ISO13485) und CE-Zertifizierung basierend auf fortlaufender technischer Dokumentation initiiert
6	Demonstration der Technologie in der Einsatzumgebung	Prototyp wird mit realistischen komplexen Problemen und Anwendungsbeispielen verifiziert.	ggfls. GMP-Produktion durchgeführt, erste klinische Leistungsbewertung durchgeführt	- ggfls. GMP-Produktion durchgeführt und nachgewiesen - Klinischer Leistungsstudienplan genehmigt - Klinische Leistungsbewertung an einer statistisch signifikanten Anzahl von Proben an einem oder zwei Zentren zur Bestimmung der klinischen Spezifität und Sensitivität des Kits / der Plattform durchgeführt - Zertifizierung des Qualitätsmanagements (ISO13485) und CE-Zertifizierung basierend auf fortlaufender technischer Dokumentation fortgeführt
7	Testen eines Prototyps bzw. Subsystems im realen Einsatz	Fertiger Prototyp / Pilot wird in realer Umgebung demonstriert. Ein wichtiger und großer Schritt zur Erhöhung der technologischen Reife.	klinische Leistungsbewertung in großer Kohorte finalisiert	- Klinische Leistungsbewertung zum Nachweis der Sicherheit und Wirksamkeit in großer Kohorte (multizentrische Studie) durchgeführt - Zertifizierung des Qualitätsmanagements (ISO13485) und CE-Zertifizierung basierend auf fortlaufender technischer Dokumentation abgeschlossen

Quellen

- https://www.britishcouncil.id/sites/default/files/annex_2_technology_readiness_level_trl_033020_final.pdf
- <https://horizoneuropencpportal.eu/sites/default/files/2022-12/trl-assessment-tool-guide-final.pdf>
- <https://mtec-sc.org/wp-content/uploads/2016/12/TRL-definitions.pdf>
- <https://medicalcountermeasures.gov/trl/integrated-trls/>
- <https://www.linkedin.com/pulse/biomedical-dod-technology-readiness-levels-trls-hanson-md-mph>
- <https://www.linkedin.com/pulse/biomedical-line-dod-technology-readiness-levels-trls-hanson-md-mph/>
- <https://www.tia.org.za/core/uploads/2019/12/TRL-1.pdf>
- <https://www.gaits.org/de/web/-ivd/>