

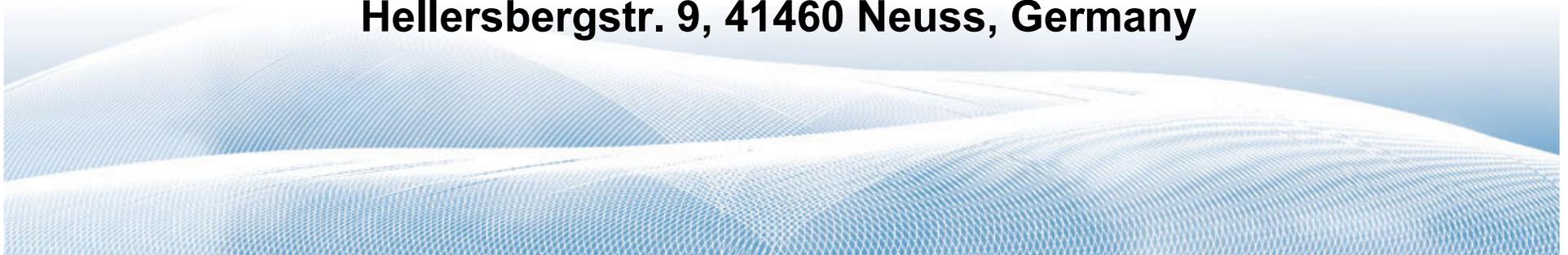
Profil



Kontinuierliches Glucosemonitoring: Kritisches Update

Lutz Heinemann

**Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH
Hellersbergstr. 9, 41460 Neuss, Germany**



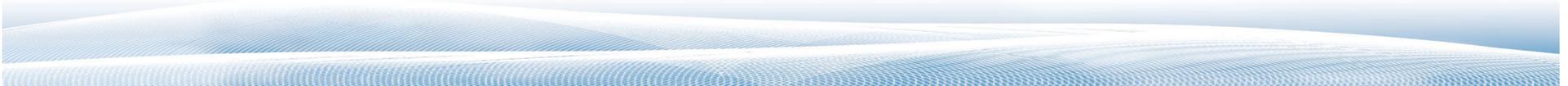
Frustration

Leserbrief zu „Unblutiges Messen“ im aktuellen Heft des Insuliners vom 15.03.05 Heft 1/2005

Fazit: Wir warten immer noch auf ein alltagstaugliches, gut funktionierendes Gerät – und das seit 20 Jahren.

Wir sind frustriert.

Heide Steinmann

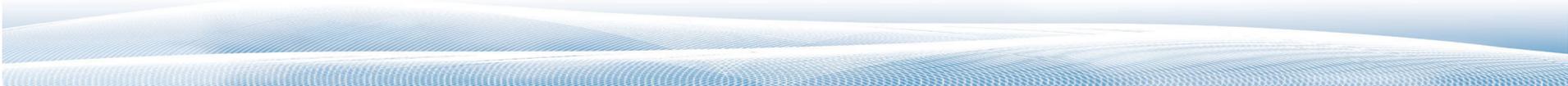


Frustration Nr. 1: GlucoWatch

Mike Tierney, Russ Potts, Janet Tamada

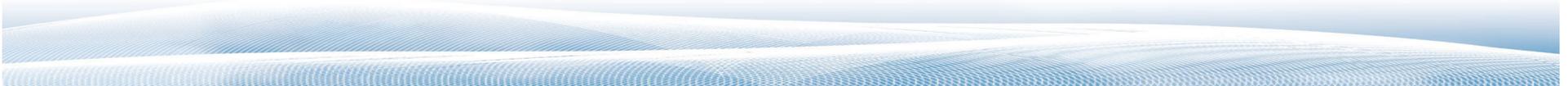


Chronologie: GlucoWatch

- 1988** Beginn der Entwicklung
 - 1995** Erste Publikation in Nature Med. (insgesamt 24)
 - 1999** Start der Zulassungsprozedur mit der FDA
 - 2000** Zulassung für GlucoWatch (G1) durch die FDA
 - 2001** Einführung in Großbritannien
 - 2001** Beginn der Kooperation mit Sankyo Pharma
 - 2002** Einführung in USA
 - 2002** Entwicklung der G2 mit verbesserten Eigenschaften
 - 2003** Sankyo beendet die Kooperation
 - 2003** Cygnus entlässt fast alle Angestellten
 - 2005** IP wird an Animas verkauft!!!
- 

Gründe für das Scheitern der GlucoWatch?

- **Wissenschaftlich orientiertes Unternehmen**
- **Neuartige Technologie \neq Markterfolg**
- **Nebenwirkungen !!!**
- **Neues System wurde von den Patienten nicht akzeptiert**
- **Marketing und Vertrieb stellen Herausforderung dar**
- **Wird es weitergehen?**



GlucoWatch ist immer noch im Handel erhältlich!

Diabetes Forecast May 2005

**SEE OUR
SPECIAL OFFERS AT
www.DiabeticPromotions.com**

PRICE BREAKTHROUGH

GLUCOWATCH[®] G2[®]

AUTOMATIC GLUCOSE BIOGRAPHER

More information. Less guesswork.[™]

- Provides automatic noninvasive readings as frequently as every 10 minutes for up to 13 hours at a time
- Alerts you when readings are too high or low, while awake or asleep
- Detects trends and tracks patterns in glucose levels



**GlucoWatch
Retail Price \$872**

**Now
Only \$299.99**

**AutoSensors
Retail Price \$150**

**Now
Only \$63.99** BOX OF 16

Prescription required. Intended to supplement not replace blood glucose monitoring for ages 7+. Parents to supervise childrens usage.

Frustration Nr. 2: PENDRA

Pendra®

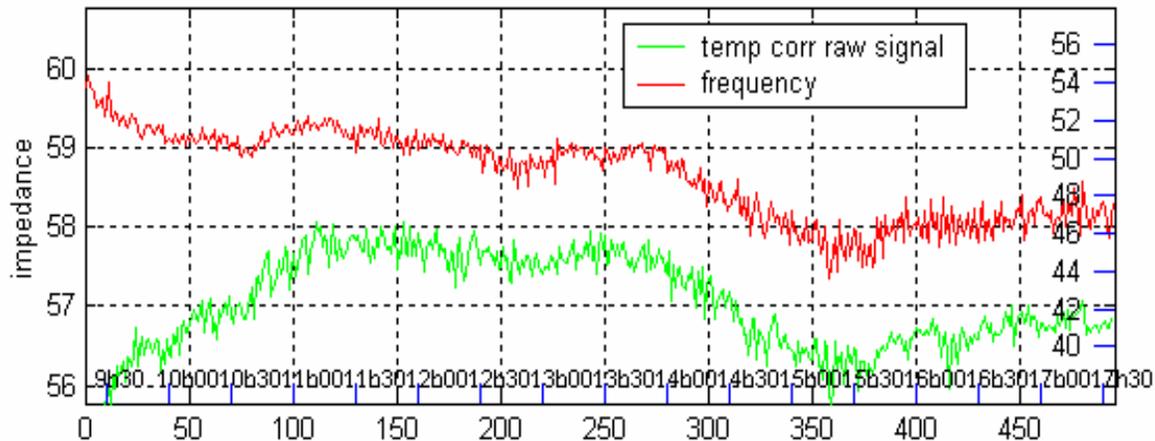
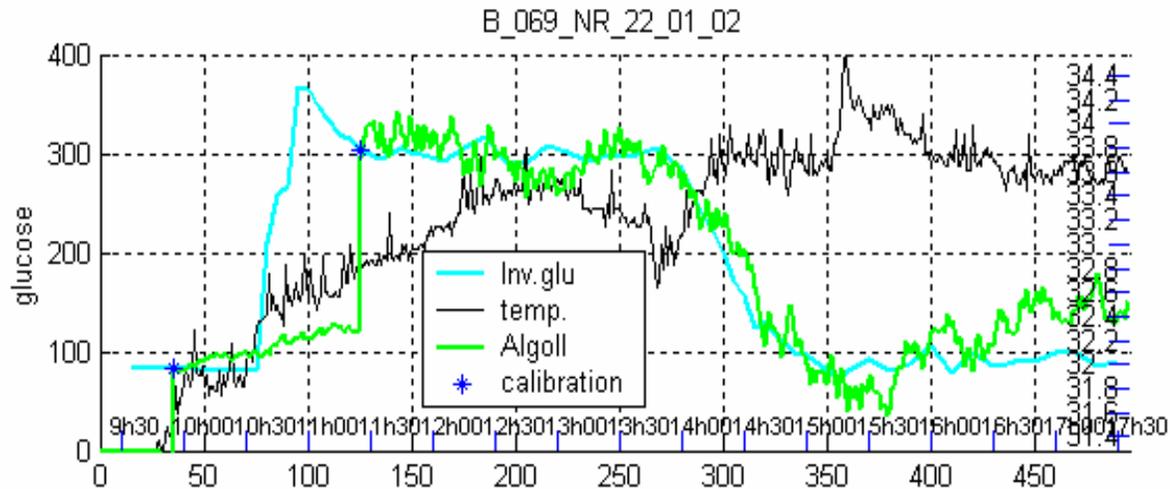
- ✓ **Wirklich Nicht-inasives System**
- ✓ **Kontinuierliches Glucosemonitoring**
- ✓ **Datensammlung für mehr als einen Monat**



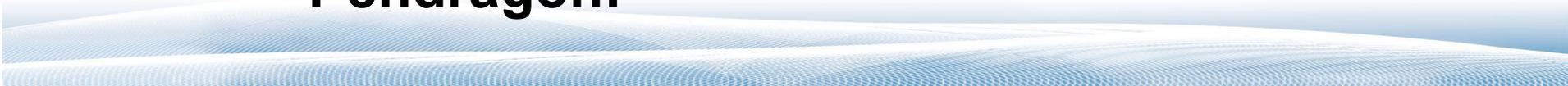
Klinisch-Experimentelle Studien: Eindrücke von Studien bei PROFIL



Typische Resultate



Zusammenfassung der CE-Markierungs-Studie

- **Erste Studie mit kontinuierlichem und nicht-invasivem Glucosemonitoring über 10 Tage**
 - **Der klinisch-experimentelle Studienteil belegt ein akzeptables Glucosemonitoring bei einer Blutglucosevariation von 160 mg/dl**
 - **Die eigenständige Messung der Patienten zu Hause bestätigt, dass ein plausibles Glucosemonitoring mit diesem System auch unter Alltagsbedingungen möglich ist**
 - **Datenanalyse und Auswertung erfolgte durch Pendragon!**
- 

Studienziele

Primäres Ziel:



Prüfung des Qualität des Glucosemonitorings unter Alltagssituationen im Vergleich zu häufigen Blutzuckermessungen

Sekundäres Ziel:



Rückmeldung der Patienten über PENDRA® und Vergleich zwischen PENDRA^S on-line angezeigter Glucosewerte und den verwendeten Blutglucose-Referenzwerte in einem unkontrollierten Outpatient-Teil unter Alltagsbedingungen

Zusammenfassung der Studie

Studienzentrum:



Hôpital Avicenne, Paris

Principal Investigator:



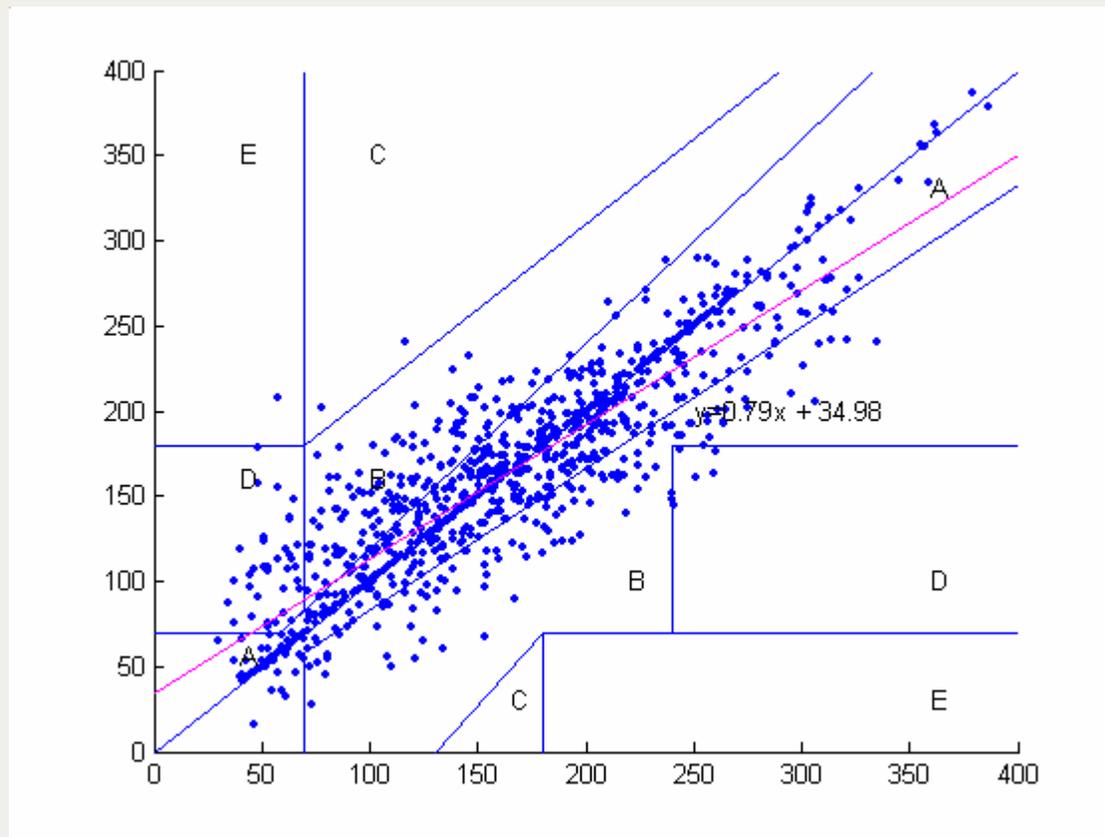
Prof. Dr. G. Reach

Dauer der Studie mit PENDRA S10-Device:



11 Tage

Clark Error Grid Analyse



Alle 9 Patienten waren Typ I Diabetiker

Aktuelle Publikation zu Pendragon

Diabetologia

DOI 10.1007/s00125-005-1754-y

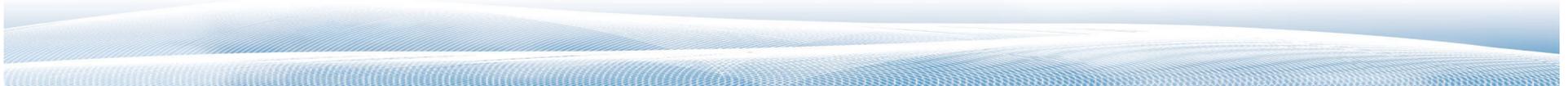
Drug Watch

Pendra goes Dutch: lessons for the CE mark in Europe

I. M. E. Wentholt · J. B. L. Hoekstra · A. Zwart · J. H. DeVries (✉)

I. M. E. Wentholt · J. B. L. Hoekstra · J. H. DeVries

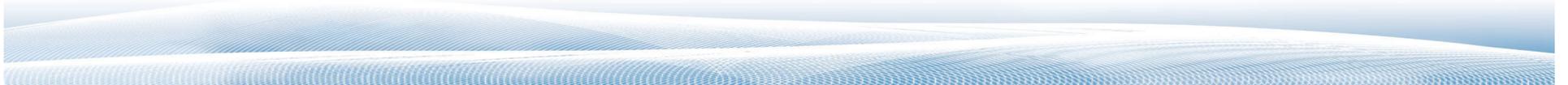
Department of Internal Medicine, Academic Medical Center,
Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam,



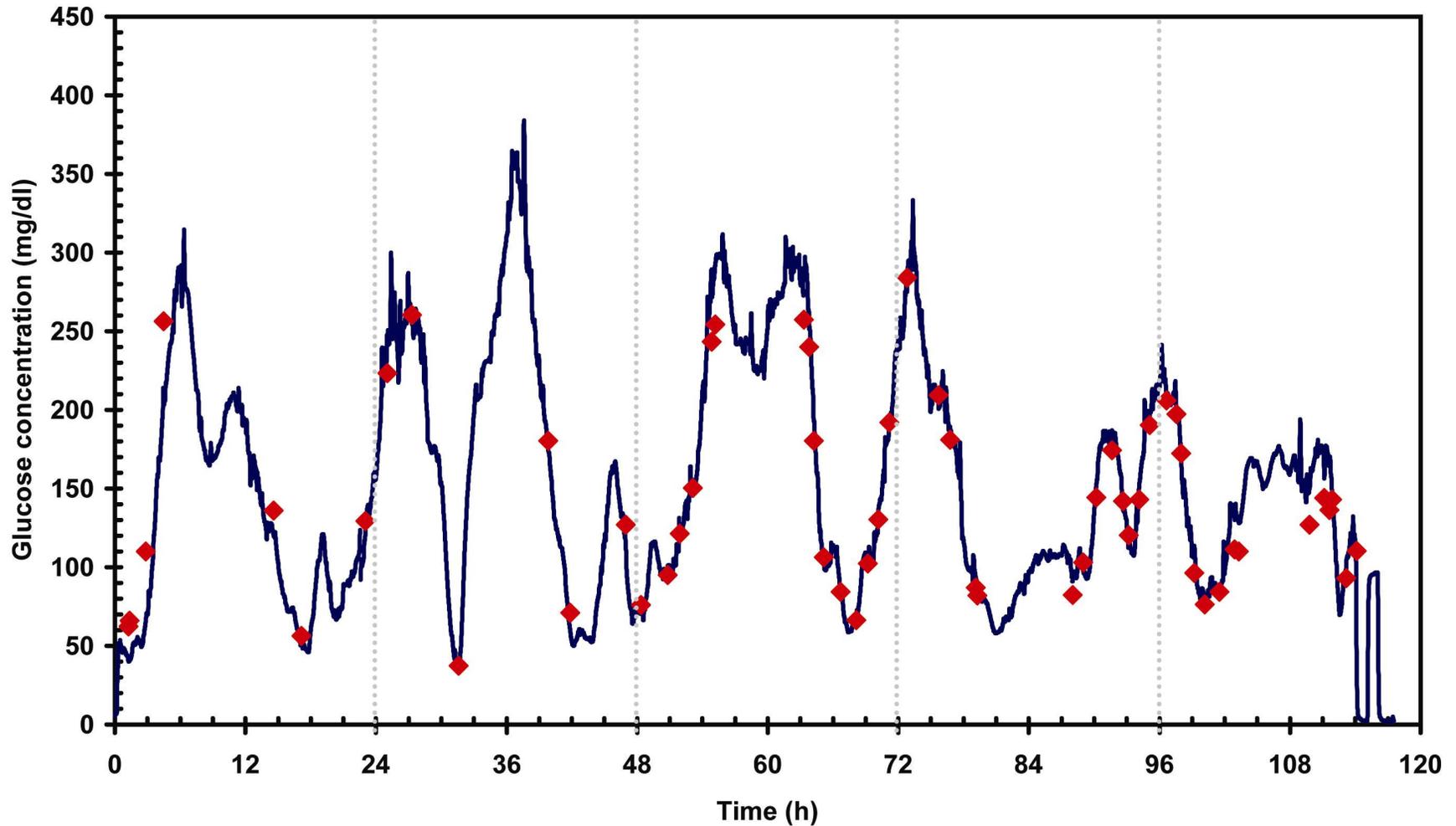
Gründe für das Scheitern von PENDRA?

- **Neuartige Technologie, deren Grundlagen noch nicht vollständig verstanden ist (Kalibration!)**
- **Datenanalyse? Stabilität des Systems?**
- **Analyse jedes einzelnen Entwicklungsschrittes in klinischen Studien**
- **Kritische Auswertung der Studienresultate bei (zu) hohem (finanziellen) Druck auf die Entwicklung eines Produktes?!**
- **Kommunikation mit dem SAB**
- **Wird es weitergehen?**

Frustration Nr. 3: SCGM 1

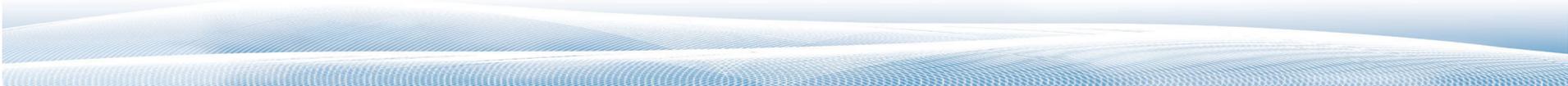


SCGM 1: Klinische Resultate



◆ Capillary blood — Calibrated glucose sensor

Gründe für das Scheitern von SCGM 1?

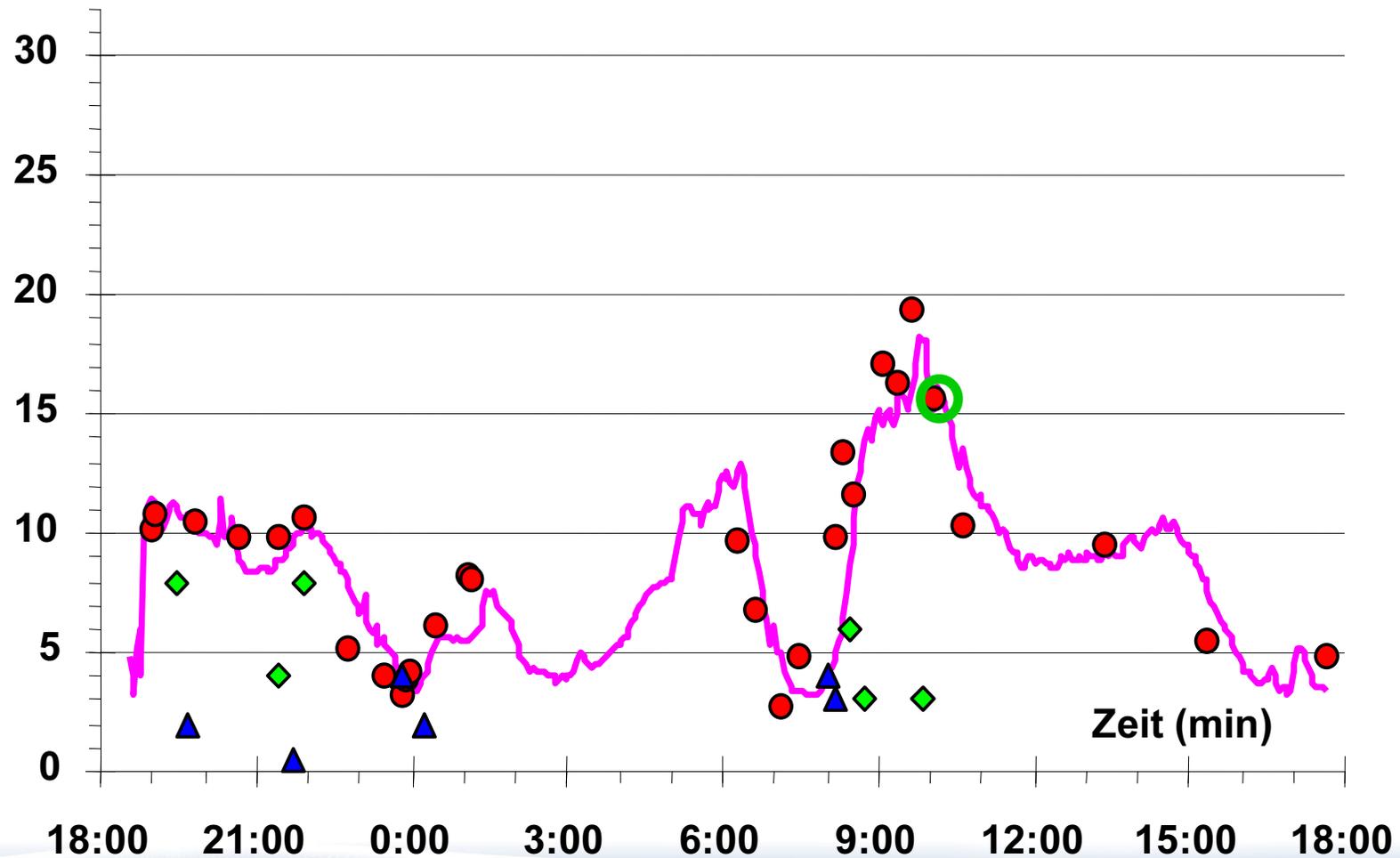
- **Mikrodialyse ist eine präzise und zuverlässige Technologie**
 - **Energieverbrauch, Größe, Gewicht!**
 - **Roche Diagnostics hat hohe Qualitäts-Anforderungen**
 - **Herstellungskosten sind ein Problem, wenn Mitbewerber Systeme anbieten, die ein ausreichend gutes Monitoring zu einem niedrigeren Preis ermöglichen**
 - **Wird es weitergehen?**
- 

Frustration Nr. 4: GlucOnline

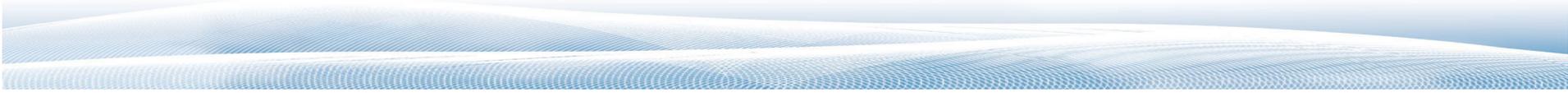


Kontinuierliche subkutane Glukoseüberwachung für den professionelle Einsatz

GlucOnline LIVE-Demo, DDG Aachen, May 2001



Gründe für das Scheitern von GlucOnline?

- **Interessanter neuartiger Ansatz, basierend auf physikalischen Eigenschaften**
 - **Gute Qualität der Messung in klinisch-experimentellen Studien**
 - **Überführung eines Funktionsmodells in ein marktfähiges Produkt ist eine schwierige Aufgabe**
 - **Re-Design des Produktes führte zu fundamentalen technologischen Problemen**
 - **Wird es weitergehen?**
- 

Wie ist der aktuelle Stand?

Nr. 1: DexCom

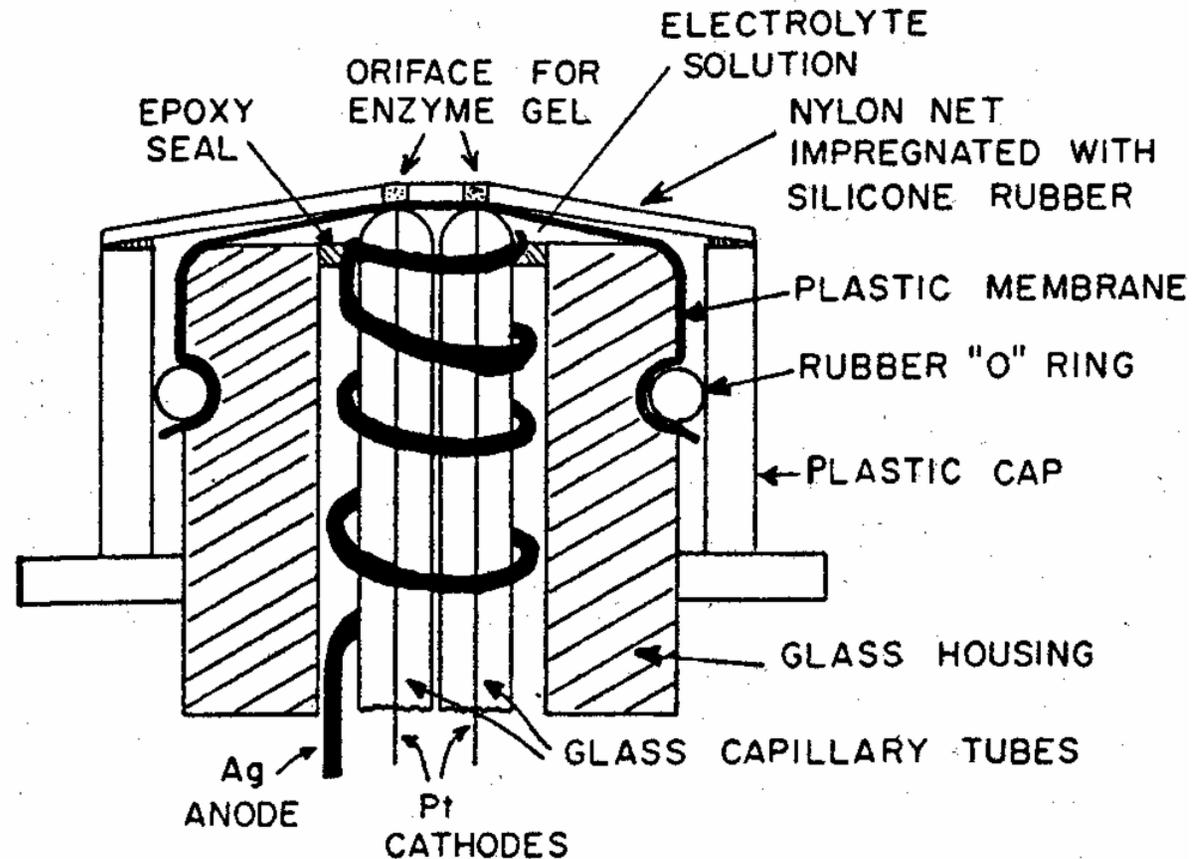
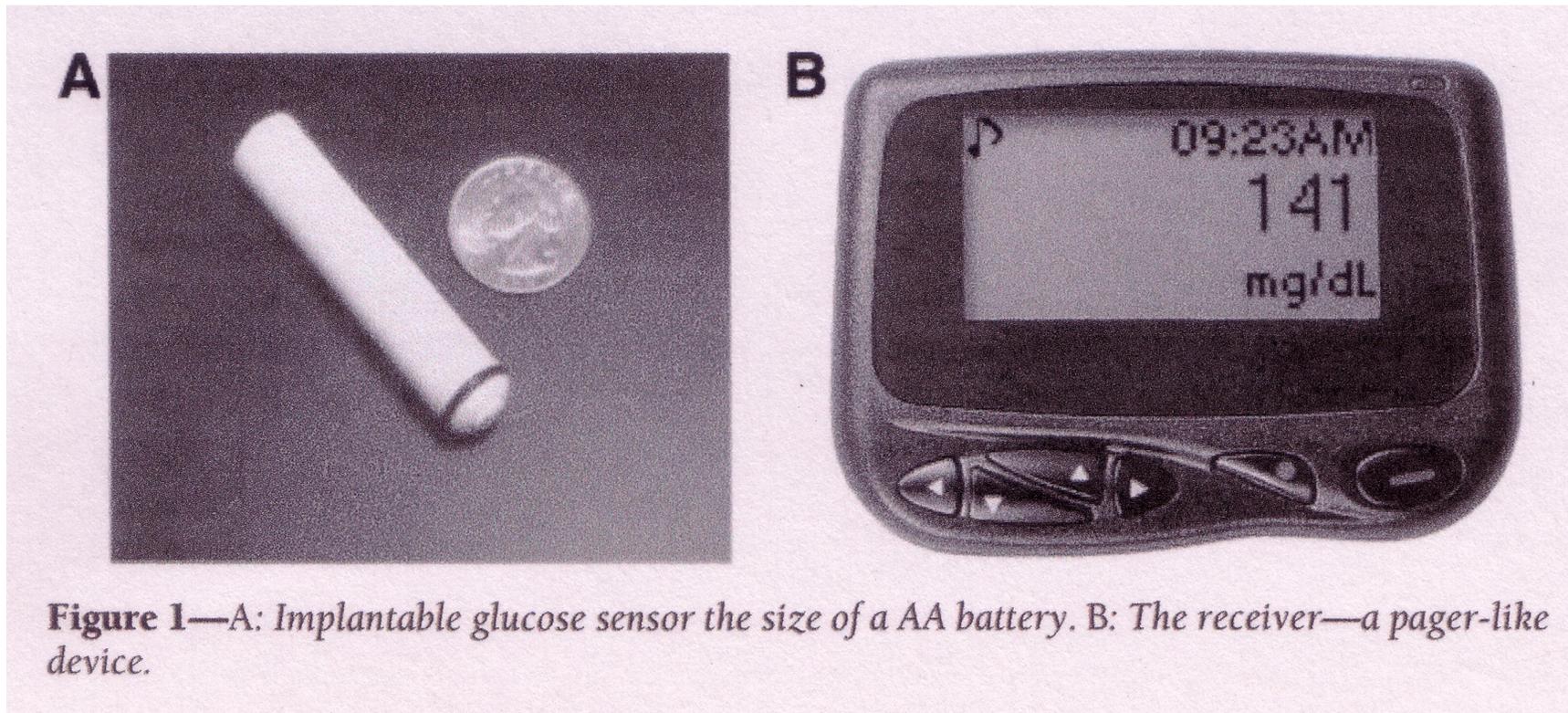


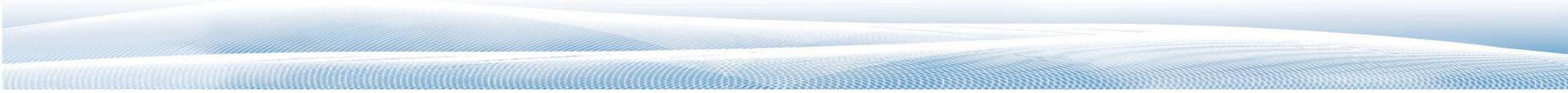
Fig. 2. Dual cathode enzyme electrode.

Updike Nature 1967

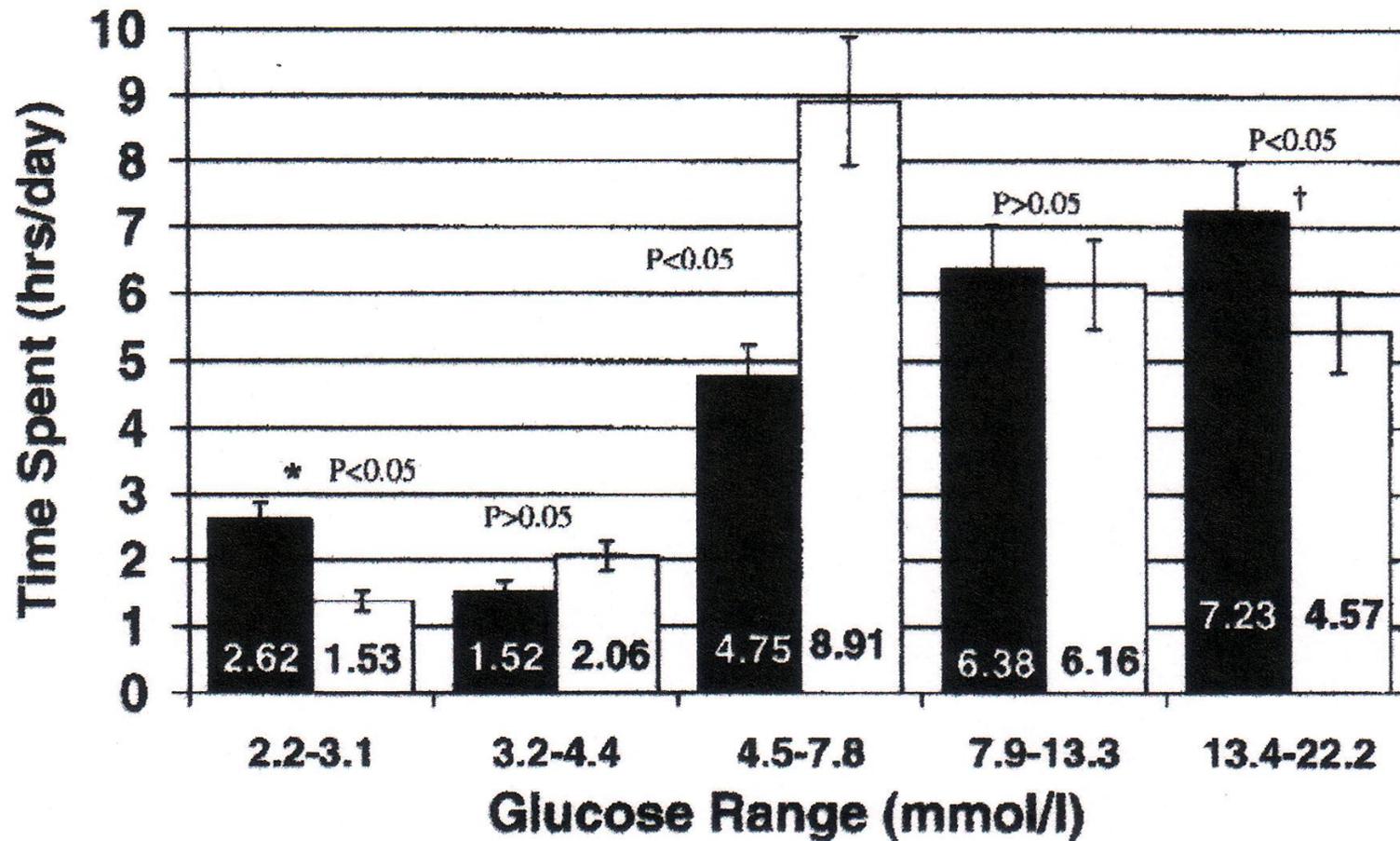
DexCom – Aktuelle Version?



Garg S Diabetes Care 2004



DexCom – Verbesserung der metabolischen Kontrolle

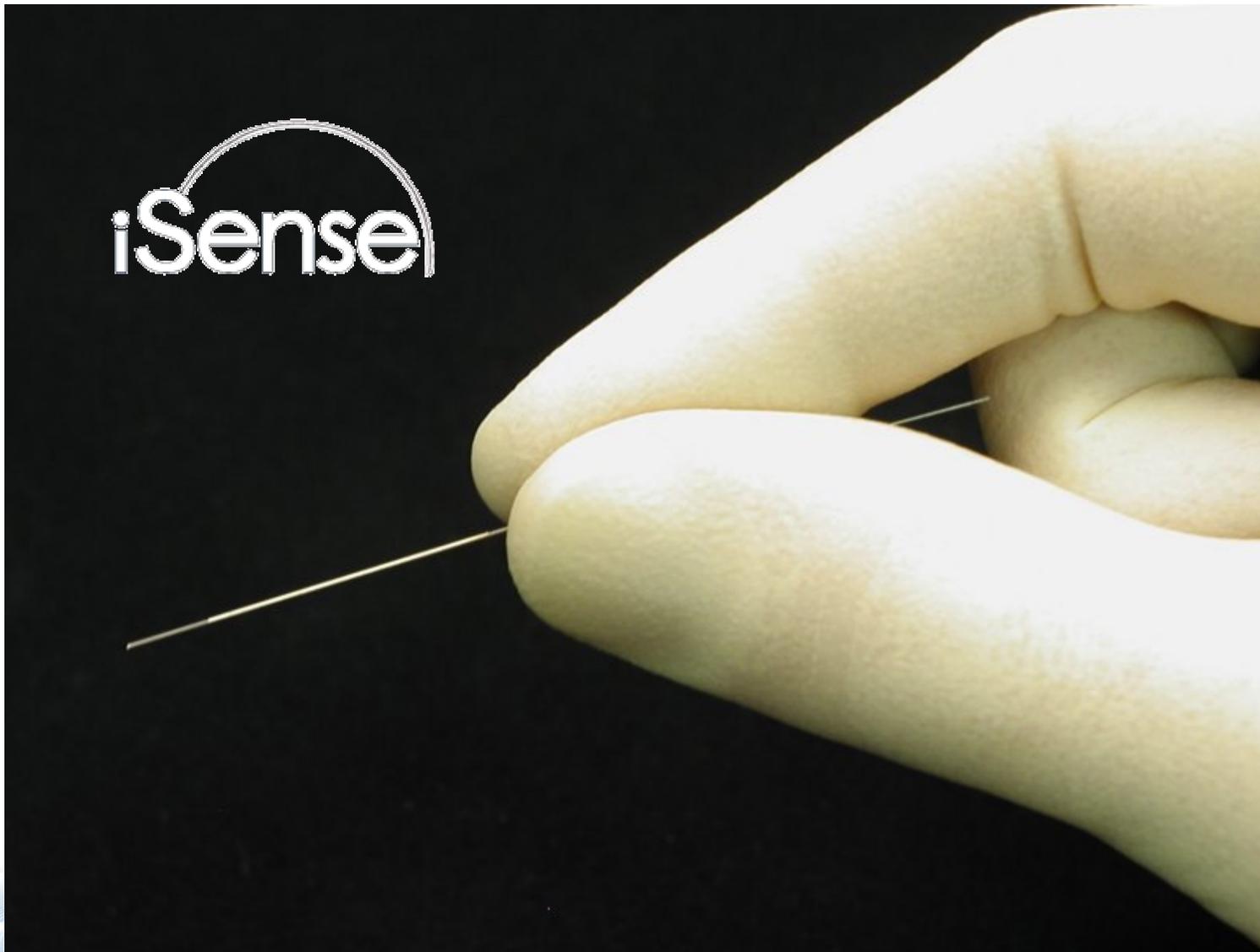


Stand der Entwicklung: DexCom

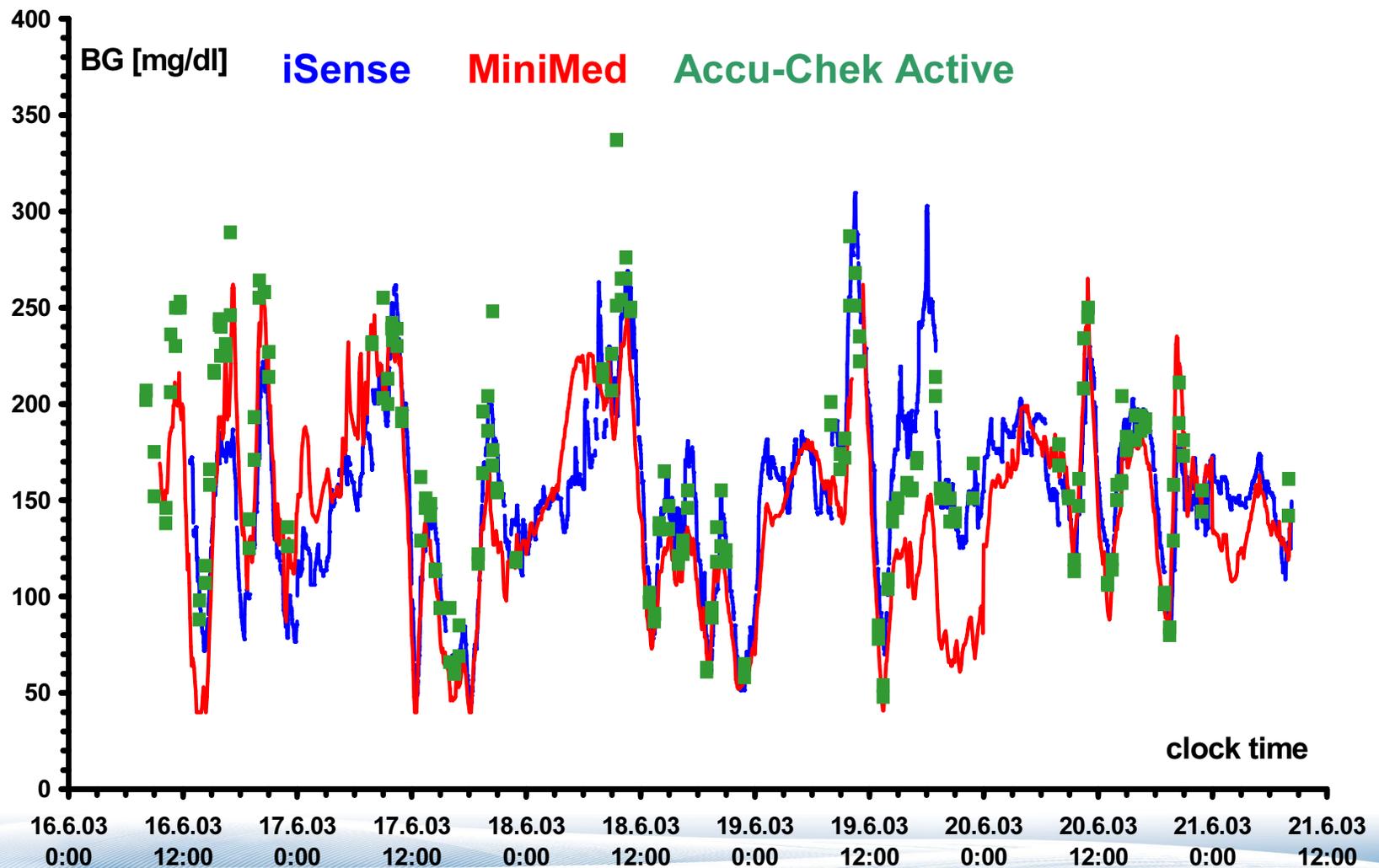
- **Beeindruckende Anzahl von Präsentationen beim ADA vor drei Jahren**
- **Begrenzte Anzahl an Publikationen**
- **Zwei Systeme sind wohl in der Entwicklung: ein Kurzzeit-System mit einzustechemdem Sensor und ein Langzeit-System, der implantiert wird**
- **Zulassungsanträge sind bei der FDA eingereicht**
- **Mehr Informationen beim nächsten ADA?**

Wie ist der aktuelle Stand ?

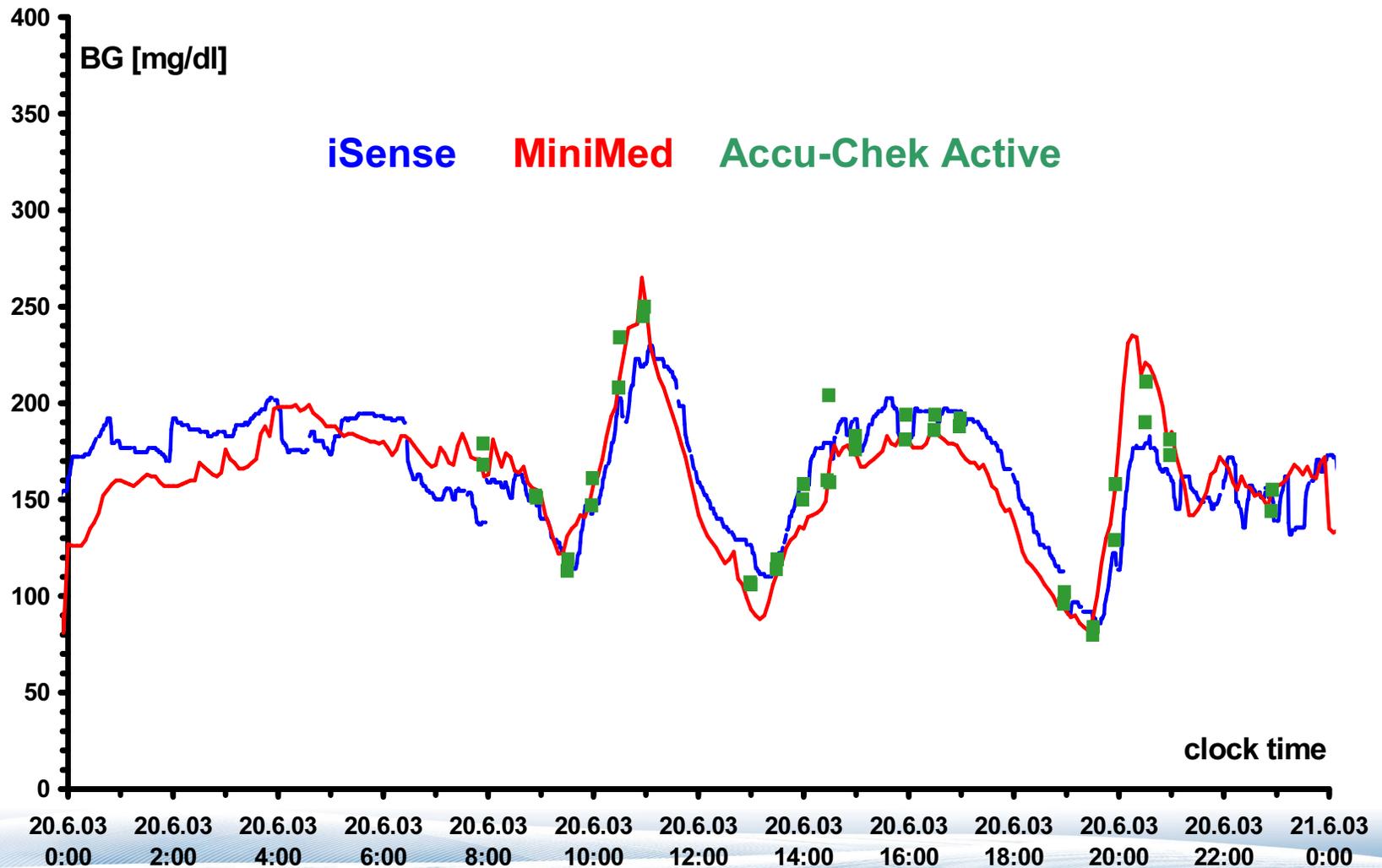
Nr. 2: iSense



Patient 13 Tage 1 - 6



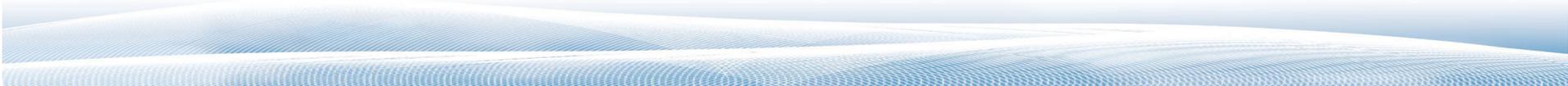
Patient 13 Tag 5



Stand der Entwicklung? iSense

- **Erfolgsversprechende Resultate in klinisch-experimentellen Studien**
- **Erhebliche Verbesserungen der Güte der Messung im letzten Jahr**
- **Gute Technologie bedeutet nicht erfolgreiche Markteinführung**
- **Kleine Unternehmen tendieren dazu, den Arbeits- und Finanzierungsaufwand, die mit Marketing, Vertrieb, Schulung etc. zusammenhängen, zu unterschätzen**
- **Ausreichende Finanzierung?**

Unternehmen, die Minimal-Invasive-Glucosemonitoring-Systeme entwickeln

- **Abbott / Therasense (USA)**
 - **Animas (USA)**
 - **Bayer (Germany/USA)**
 - **DexCom (USA)**
 - **iSense (USA)**
 - **Medtronic MiniMed (USA)**
 - **Menarini Diagnostics (Italy)**
 - **Roche Diagnostics (Germany)**
 - **SpectRx (USA)**
- 

Aktuelle Entwicklungen

Nr. 1: Guardian RT

- **Sensorelektrode mit kleinem Radiosender**
- **Datenübertragung alle 5 Minuten an die Anzeigeeinheit**
- **Gold-Version des Sensors, übliche Kalibration (4 pro Tag)**



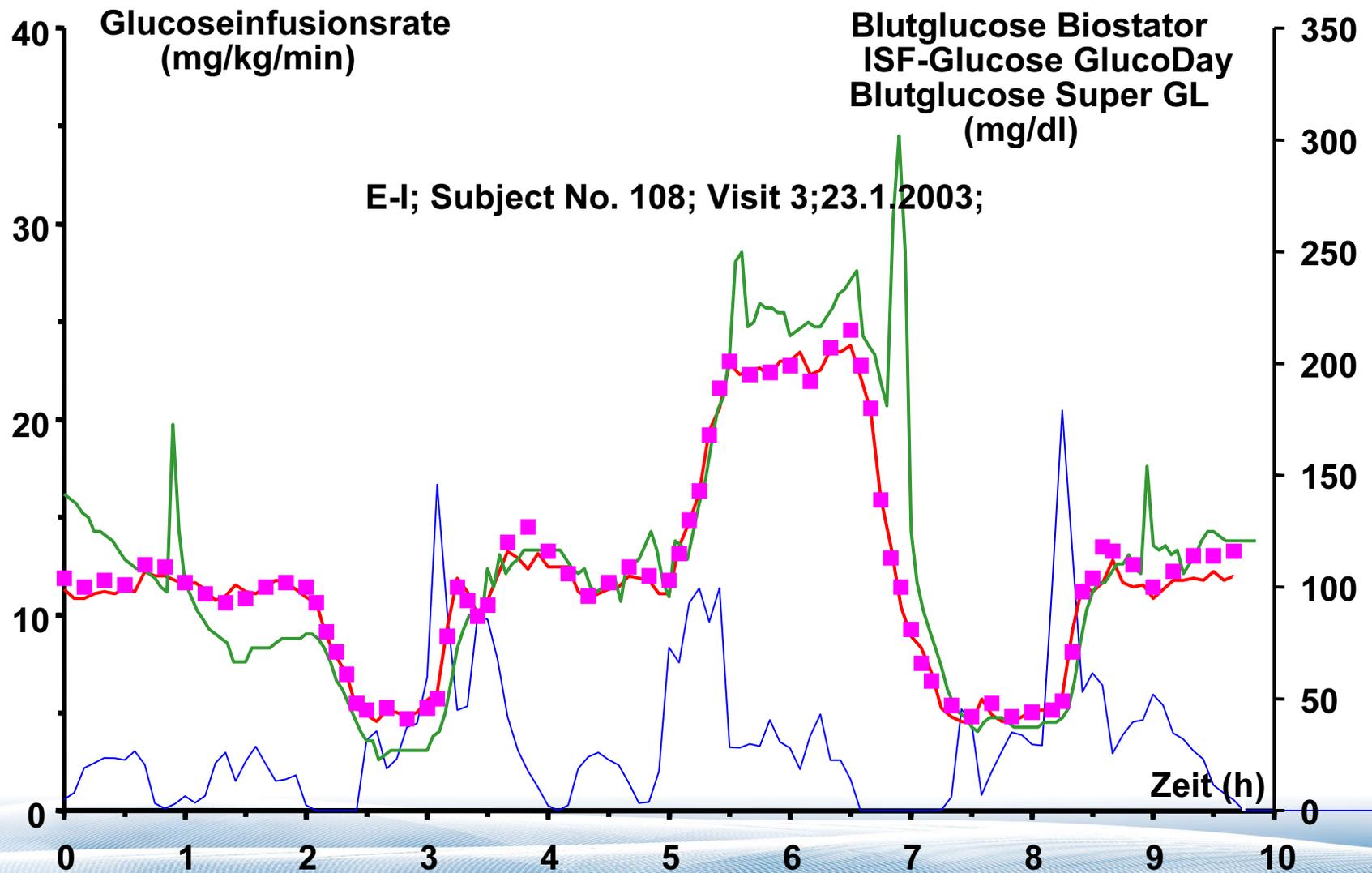
Bode B et al. Alarms based on real-time sensor glucose values alert patients to hypo- and hyperglycemia: The Guardian continuous monitoring system. Diabetes Technology & Therapeutics 6:105-113, 2004

Aktuelle Entwicklungen

Nr. 2: GlucoDay 2?

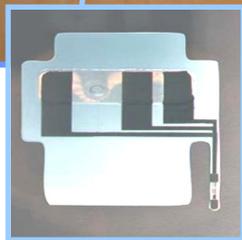


Klinisch-Experimentelle Versuche mit GlucoDay



Aktuelle Entwicklungen

Nr. 3: FreeStyle Navigator™



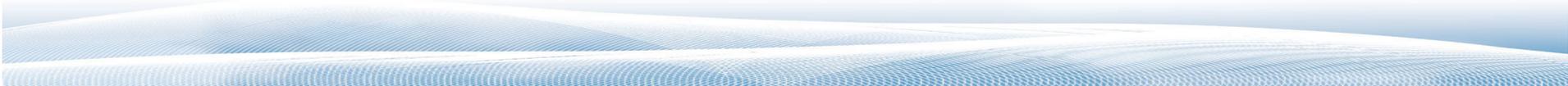
Transmitter

Sensor/Sensor Mount



Receiver

Unternehmen, die Nicht-Invasive-Glucosemonitoring-Systeme entwickeln

- **BioTex (USA)**
 - **CME Telemetrix (Canada)**
 - **Glucon Medical Ltd (Israel)**
 - **InLight Solutions (USA)**
 - **LifeTrac Systems (USA)**
 - **LighTouch (USA)**
 - **PhiScience (USA/Germany)**
 - **OrSense (Israel)**
 - **Sensys (USA)**
- 

Entwicklungen für Morgen ? : Orsense

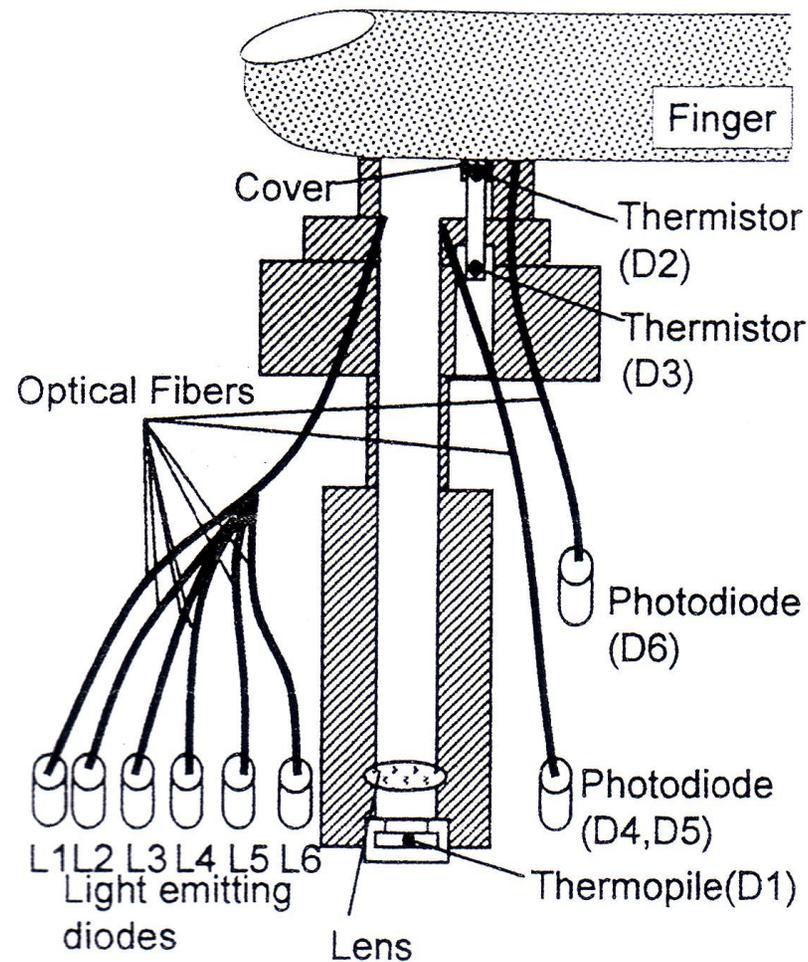
OCCLUSION SPECTROSCOPY

*A Breakthrough in Non-invasive
Blood Analytes Measurement*



Entwicklungen für Morgen ?: PhiScience

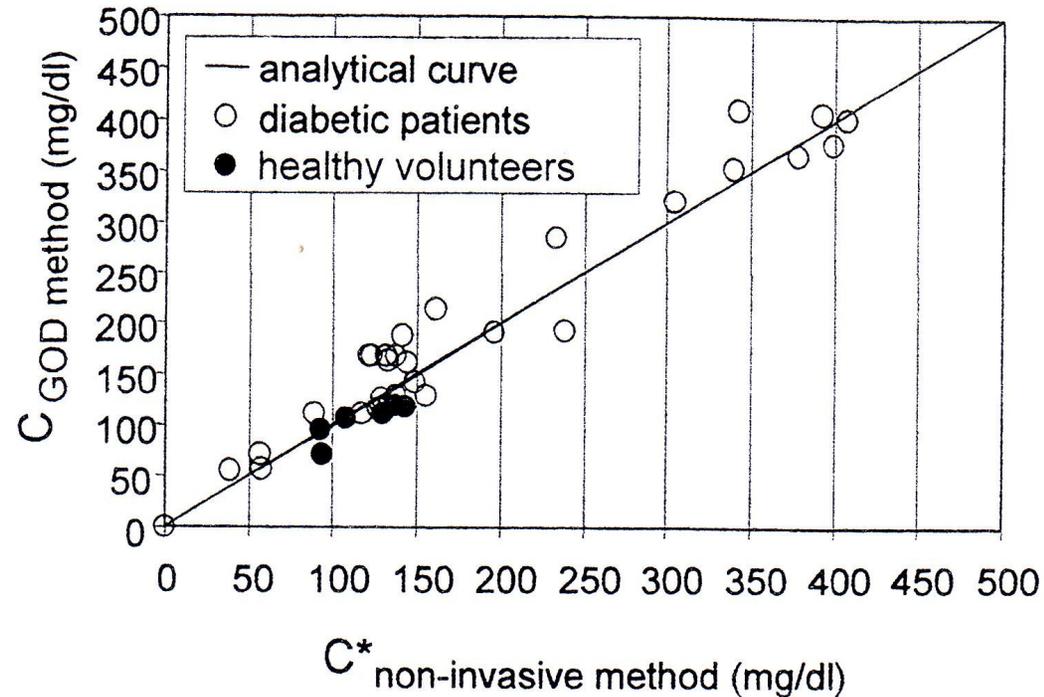
A



PhiScience: Resultate

B

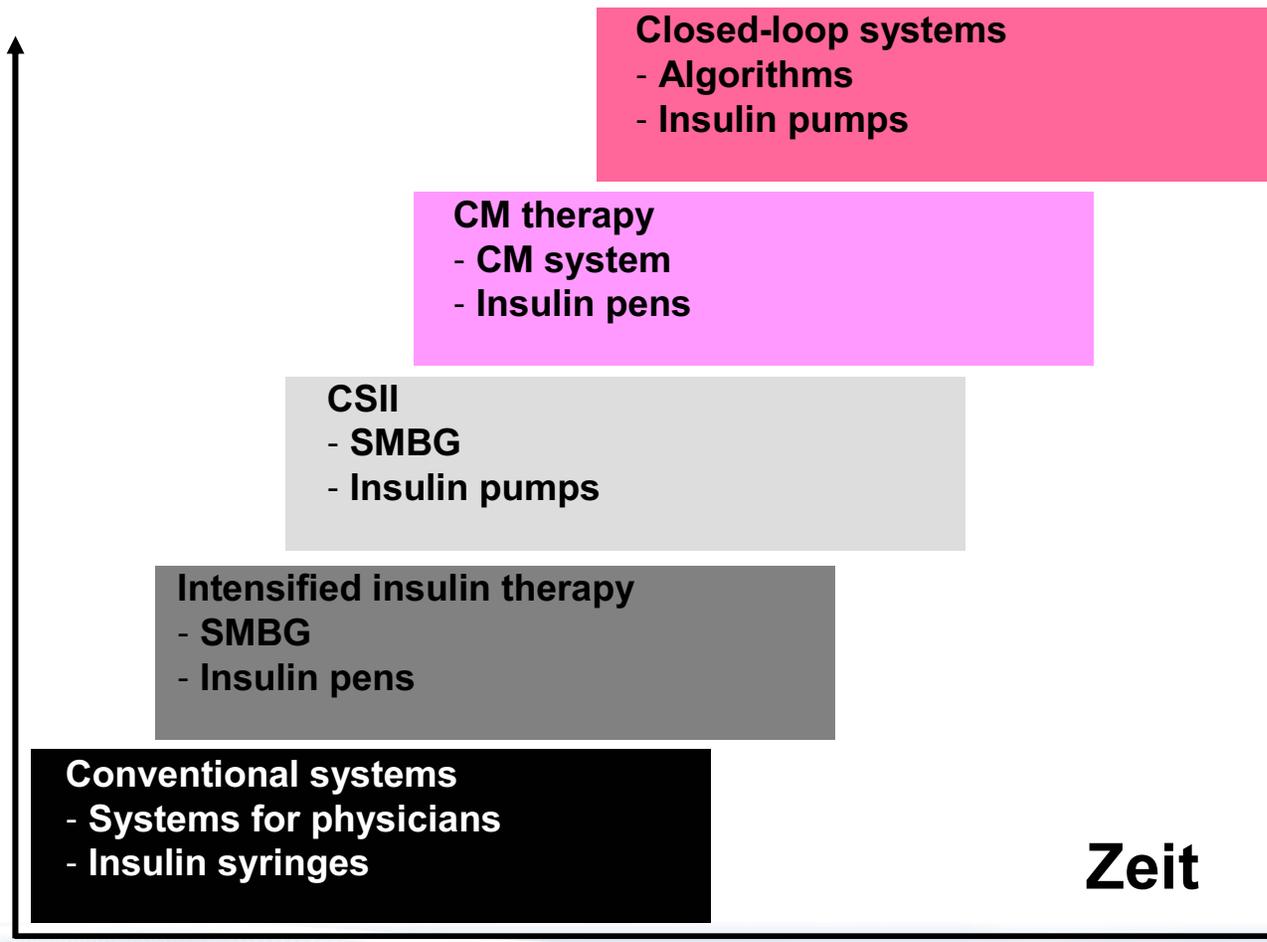
$n = 35$ $c(\text{invasive}) = 1 * c(\text{non-invasive})$ $r = 0.96$



c*: calculated by temperature,
heat and spectroscopic change

Entwicklung der Glucosemonitoring-Technologien

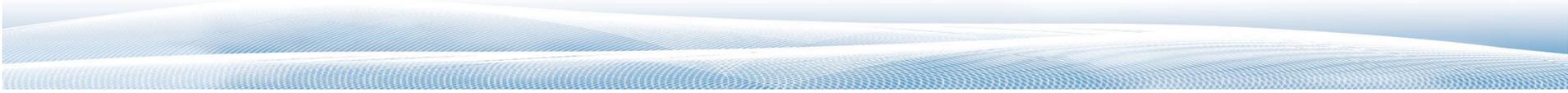
Qualität der Diabetesbehandlung



Wunschliste für das ideale Glucosemonitoring-System

- **Kontinuierliches Glucosemonitoring über lange Zeit**
- **On-line-Darstellung der Messergebnisse**
- **Anzeige des Trends**
- **Hohe Präzision und Genauigkeit**
- **Stabile Messungen (Keine Drift)**
- **Möglichst selten Kalibrationen**
- **Klein und kein Gewicht / “keine” Kosten**
- **Unbegrenzte Verwendungsdauer**
- **Keine Hautschädigungen/Nebenwirkungen**

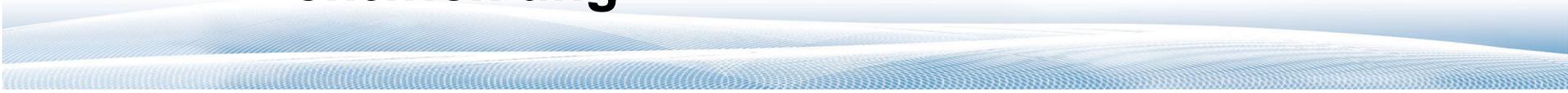
Herausforderung: Beleg für Einsatz von Glucosemonitoring-Systemen

- **Hohe Kosten für die Entwicklung**
 - **Zurückhaltung der Krankenkassen bei der Erstattung der Kosten von Glucosemonitoring-Systemen, wenn kein Beleg für medizinischen Nutzen vorliegt**
 - **Gute Outcome-Studien sind notwendig, um die Krankenkassen zu überzeugen**
 - **Hohe Kosten dafür können nicht durch eine Firma alleine abgedeckt werden?**
 - **Ökonomische Analysen**
- 

Herausforderung: Evaluierung neuer Glucosemonitoring-Systeme

- Zulassung neuer Medikamente erfolgt nach einer stark formalisierten Prozedur mit hohen Anforderungen an Datenqualität
- Zulassung von diagnostischen Systemen: CE-Markierung in Europa, FDA in den USA
- Forderung: Neue diagnostische Techniken sollten vergleichbaren Standards erfüllen wie therapeutische Substanzen (Potentiell Letal!)
- Dreistufiger Evaluierungsprozess zum Nachweis der Sicherheit und Leistungsfähigkeit
- Erleichtert den Vergleich verschiedener Systeme!

Herausforderung: Nicht nur Technologie ist wichtig!

- **Physiologie**
 - **Kalibration**
 - **“AST-like”-Phänomen**
 - **Standardisierte Beschreibung der Messungsqualität**
 - **Qualität der Messung von niedrigen Blutglucosewerten (Hypoglykämien)**
 - **Spezielle Patientengruppen**
 - **“Konkurrenz” durch neue Medikamentenentwicklung**
- 

Zusammenfassung

- **Beachtliche Anzahl von „gescheiterten“ Entwicklungen/Systemen (viele sind vor einer klinischen Prüfung gescheitert)**
- **Starke öffentliche Wahrnehmung für dieses Scheitern (= schlechtere Finanzierungsmöglichkeit)**
- **Komplexe Aufgabe, nicht nur Technologie**
- **Kritische Bewertung von Glucosemonitoring-Systemen ist notwendig, bevor diese auf den Markt kommen**
- **Standardisierte/systematische Evaluierung**
- **Patientensicht? Sie sind frustriert!!!**

The Waiting Game

THE DAY HAS YET TO DAWN ON PAIN-FREE BLOOD GLUCOSE TESTS. BUT IT'S COMING.

BY JENIFER F. WALKER

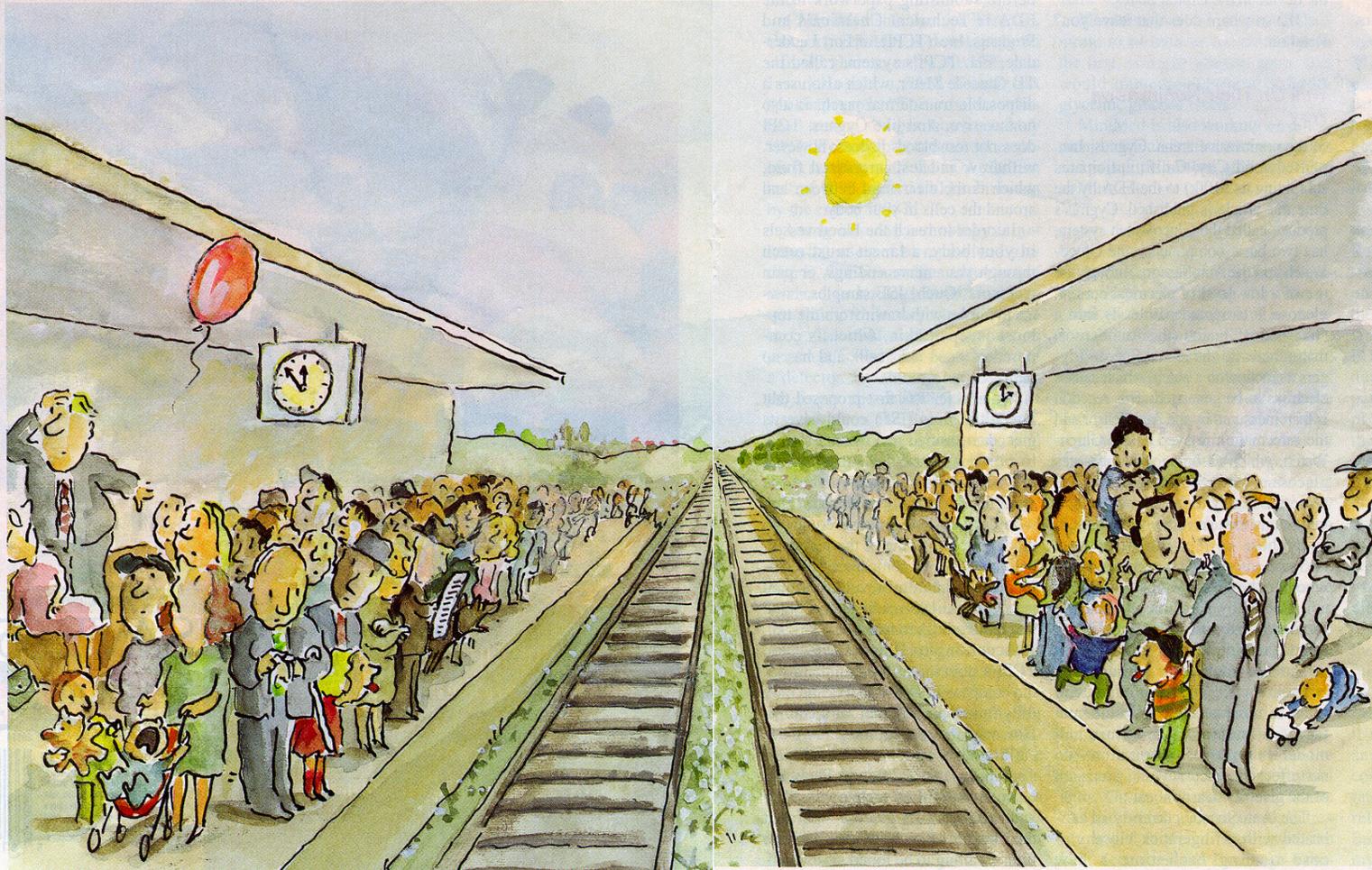


ILLUSTRATION BY NURIT KARLIN

Diabetes Forecast June 1998