



IfDT
Ulm

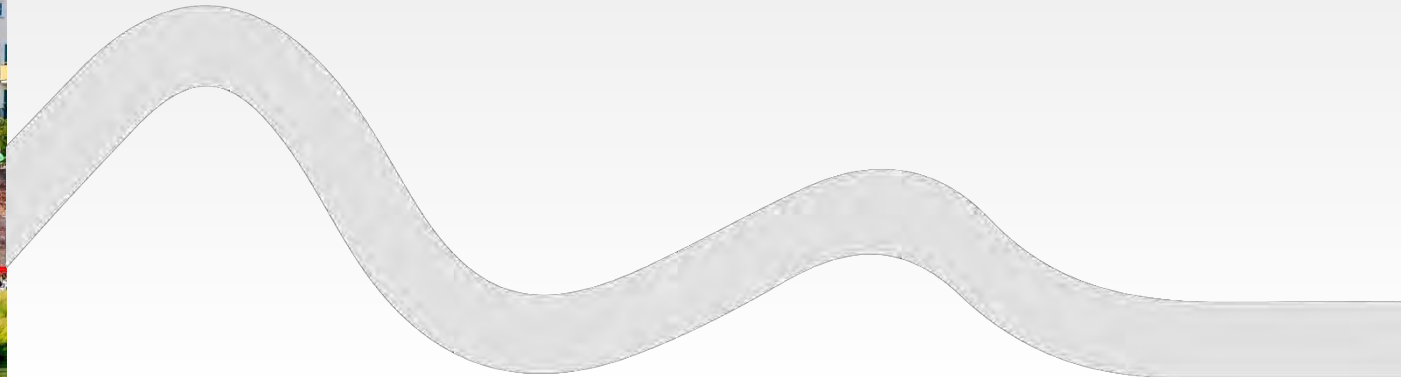


Institut für Diabetes-Technologie

Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH
an der Universität Ulm

Standardisierung bei CGM-Systemen:

Stand der Dinge

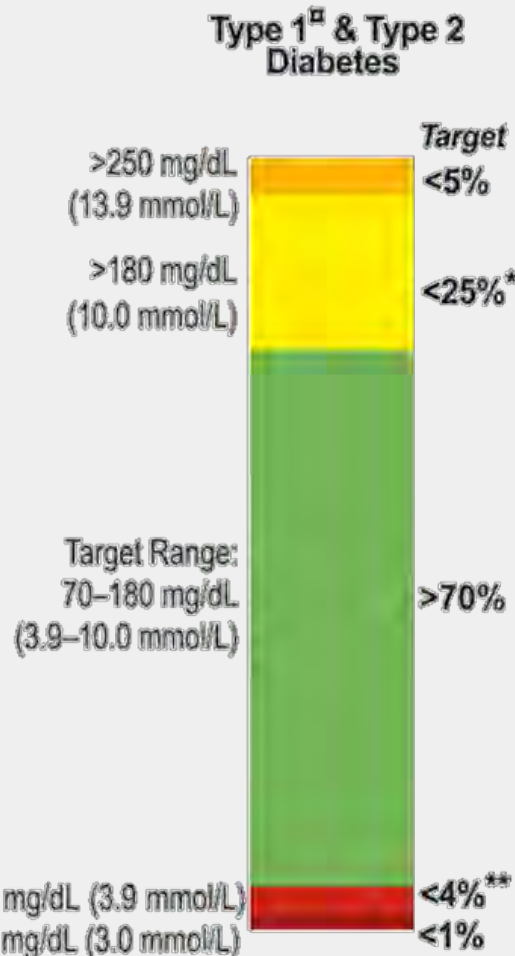


Guido Freckmann

DDG 2024

- **Guido Freckmann (GF)** ist Ärztlicher Leiter & Geschäftsführer des “Instituts für Diabetes-Technologie Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH an der Universität Ulm” (IfDT), Ulm, Deutschland
- GF ist im Vorstand der **AGDT** der DDG  <https://www.diabetes-technologie.de/>
- GF ist Mitglied in der **Kommission für Labordiagnostik in der Diabetologie** (KLD) der DDG & DGKL
- GF ist Mitglied in der **AG POCT der DGKL** (deutsche Gesells. für Klin Chemie)
- GF ist Vorsitzender der Arbeitsgruppe CGM **[WG-CGM]** der IFCC  (Int. Gesells. für Klin. Chemie & Laboratoriumsmedizin)
<https://www.ifcc.org/ifcc-scientific-division/sd-working-groups/wg-cgm/>
- GF/IfDT erhielt in den letzten 3 Jahren Vortrags-/Beratungshonorare von: Abbott, Berlin Chemie, Boydsense, Dexcom, Lilly Deutschland, Novo Nordisk, Perfood, Pharmasens, Roche, Sinocare, Terumo, Ypsomed.

CGM - abgeleitete Therapieparameter: TIR, etc



Glucose Management Indicator **GMI** (~A1c)

17:00-18:00 **VIEWPOINT 4** | Room 1

Which future for HbA1c as biomarker of diabetes moni

HbA1c remains the gold standard – G. John (UK)

The future belongs to Time in Range and continuous gluc



Time above Range (**TaR**)

Time in Range (**TiR**)

Time below Range (**TbR**)



Is Time in Range the Gold Standard in Glucose Management? (Includes Livestream)

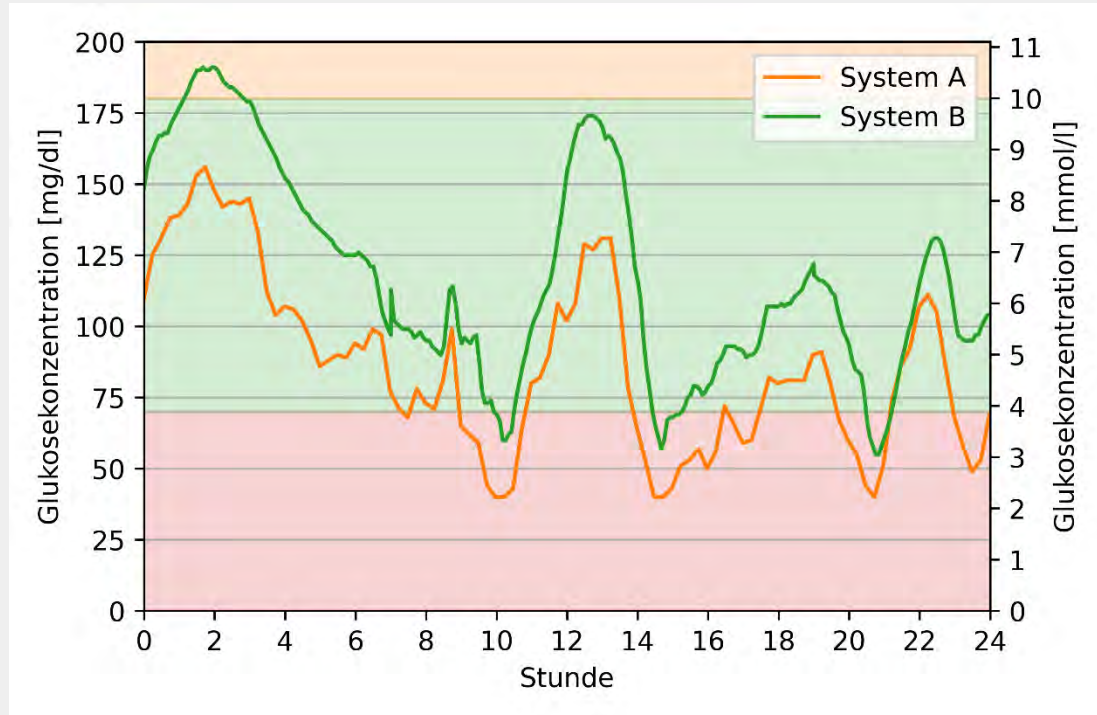


82ND SCIENTIFIC SESSIONS

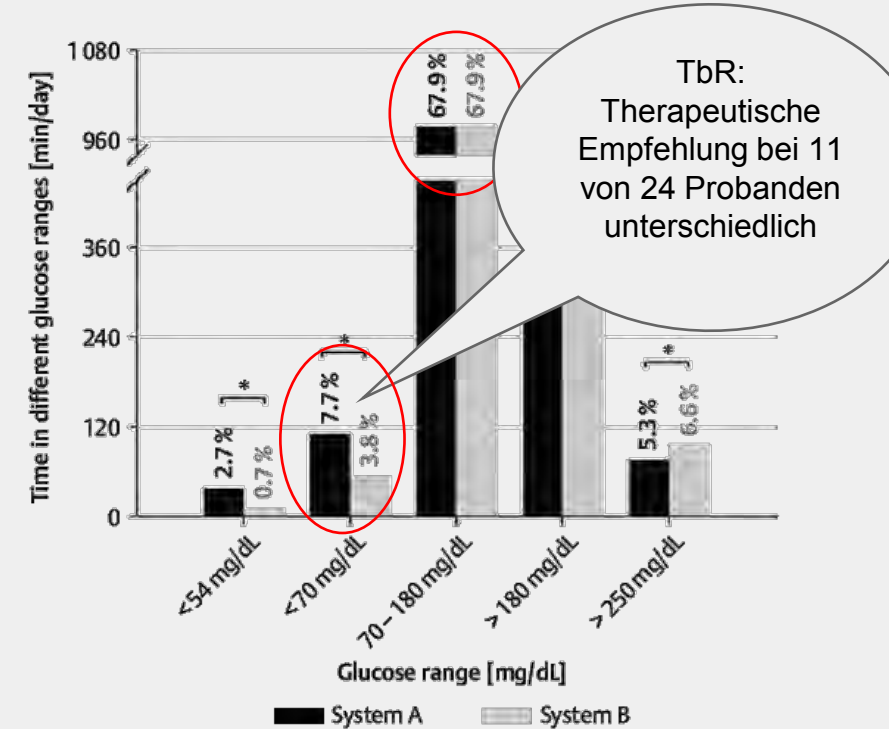
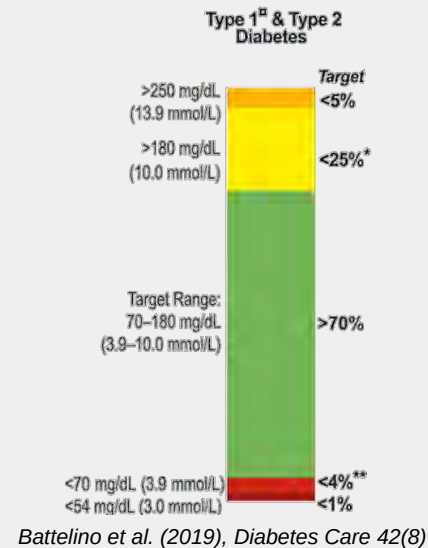
Battelino et al. (2019), Diabetes Care 42(8)

Ersatz für den HbA1c??

CGM - abgeleitete Therapieparameter vergleichbar?



Beispielhafter Glukoseverlauf über 24 Stunden im selben Patienten



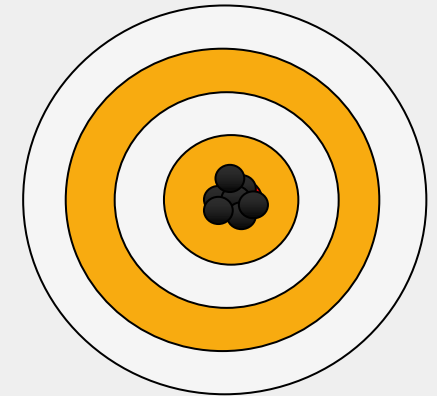
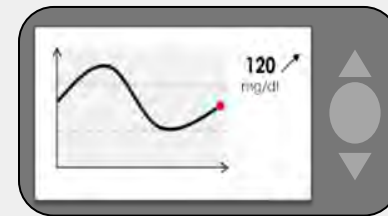
- System-spezifische Ziele? Oder mehr Standardisierung?
 - Standardisierung der CGM-Messung?
- 24 Patienten mit T1D
 - je 2 CGM (Libre 1, G5)

Freckmann et al. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2021

Messgenauigkeit CGM

POCT 05 (2020)

- Diverse Definitionslücken
- Keine Akzeptanzkriterien



FDA iCGM Criteria –

- Agreement rates: % der CGM-Werte innerhalb eines Bereiches um den jeweiligen Vergleichswert (z. B. $\pm 20\%$ / 20 mg/dl)
- Studienprozeduren sind herstellerepezifisch unterschiedlich
- Keine international verbindliche Norm zur Testung von CGM-Systemen



IFCC Arbeitsgruppe: WG-CGM

2019: Gründung der **Arbeitsgruppe zu Kontinuierlichem Glukosemonitoring (WG-CGM)** der **IFCC Scientific Division**

Thema: Standardisierung von CGM Performance Studien

WG-CGM Ziel: Schließen von Lücken & Entwicklung eines internationalen Standards fördern

1. Definitionen
2. Studienprozeduren
3. Kriterien zur Beurteilung

Diabetes Center Berne → unterstützt die Projekte seit 2021



<https://www.ifcc.org/ifcc-scientific-division/sd-working-groups/wg-cgm/>

IFCC WG-CGM - Publikationen

Clinica Chimica Acta 515 (2021) 5–12

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Clinica Chimica Acta

journal homepage: www.elsevier.com/locate/cca

Standardization process of continuous glucose monitoring: Traceability and performance

Guido Freckmann^{a,*}, James H. Nichols^b, Rolf Hinzmann^c, David C. Klonoff^d, Yi Ju^e, Peter Diem^f, Konstantinos Makris^g, Robbert J. Slingerland^h

Improving the Bias of Comparator Methods in Analytical Performance Assessments Through Recalibration

Stefan Pleus, PhD^{1,10}, Manuel Eichenlaub, PhD^{1,10}, Thomas Gerber², Elisabet Eriksson Boija, PhD^{3,4}, Konstantinos Makris, PhD^{4,5,10}, Cornelia Haug, MD¹, and Guido Freckmann, MD^{1,4,10}

A Statistical Approach for Assessing the Compliance of Integrated Continuous Glucose Monitoring Systems with Food and Drug Administration Accuracy Requirements

Original Article

Continuous Glucose Deviation Interval and Variability Analysis (CG-DIVA): A Novel Approach for the Statistical Accuracy Assessment of Continuous Glucose Monitoring Systems

Manuel Eichenlaub, PhD^{1,10}, Peter Stephan, MSc², Delia Waldenmaier, PhD^{1,10}, Stefan Pleus, PhD^{1,10}, Martina Rothenbühler, PhD³, Cornelia Haug, MD¹, Rolf Hinzmann, MD, PhD^{4,5}, Andreas Thomas, PhD^{5,6,10}, Johan Jendle, MD, PhD^{5,7}, Peter Diem, MD^{5,8}, and Guido Freckmann, MD^{1,5,10}

Review Article

Clinical Performance Evaluation of Continuous Glucose Monitoring Systems: A Scoping Review and Recommendations for Reporting

Guido Freckmann, MD^{1,2,10}, Manuel Eichenlaub, PhD^{2,10}, Delia Waldenmaier, PhD^{2,10}, Stefan Pleus, PhD^{2,10}, Stephanie Wehrstedt, PhD², Cornelia Haug, MD¹, Lilian Witthauer, PhD^{3,4}, Johan Jendle, MD, PhD^{1,5,10}, Rolf Hinzmann, MD, PhD^{1,6,10}, Andreas Thomas, PhD^{1,7,10}, Elisabet Eriksson Boija, PhD^{1,8}, Konstantinos Makris, PhD^{1,9,10}, Peter Diem, MD^{1,10}, Nam Tran, PhD^{1,11}, David C. Klonoff, MD^{1,12,13}, James H. Nichols, PhD^{1,13}, and Robbert J. Slingerland, PhD^{1,14}; on behalf of the Working Group on Continuous Glucose Monitoring of the IFCC Scientific Division

BRIEF REPORT

Comparator Data Characteristics and Testing Procedures for the Clinical Performance Evaluation of Continuous Glucose Monitoring Systems

Dr. Manuel Eichenlaub ✉, Dr. Stefan Pleus, Dr. Martina Rothenbühler, Dr. Timothy S Bailey, Dr. Lia Bally, Dr. Ron L Brazg, Dr. Daniela Bruttomesso, Prof. Peter Diem, Dr. Elisabet Eriksson Boija, Mrs. Marion Fokkert, Prof. Cornelia Haug, Dr. Rolf Hinzmann, Dr. Johan Jendle, Dr. David C. Klonoff, Dr. Julia K Mader, Dr. Konstantinos Makris, Prof. Othmar Moser, Dr. James Nichols, Prof. Kirsten Norgaard, Mr. John Pemberton, Dr. Elizabeth Selvin, Dr. Loukia Spanou, Dr. Andreas Thomas, Dr. Nam Tran, Prof. Lilian Witthauer, Dr. Robbert J Slingerland, and Dr. Guido Freckmann [See fewer authors](#)

Published Online: 9 Jan 2024 | <https://doi.org/10.1089/dia.2023.0465>

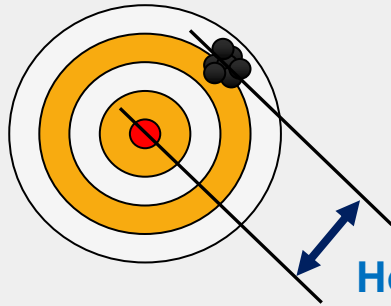
- Rückführbarkeit; Vergleichsmessungen
- Mindestperformance der Vergleichsmethode, Rekalkulation
- Statistik
- Visualisierung „CG-DIVA“
- CGM Performance Review
- Studien Prozeduren

- Kontakt DIN & ISO aufgenommen
- Mitarbeit Consensus Statement CGM in Hospital Settings

Präzision

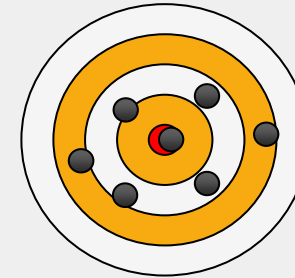
oder

Richtigkeit?

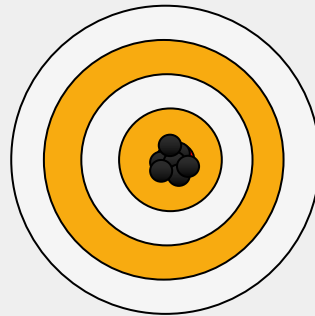


Hohe Präzision
& geringe Richtigkeit

Hoher Bias



Geringe Präzision
& hohe Richtigkeit



Hohe Präzision
& hohe Richtigkeit
→ Hohe Genauigkeit

➤ Wie genau sind CGM-Systeme? Wie genau sollten sie sein...?

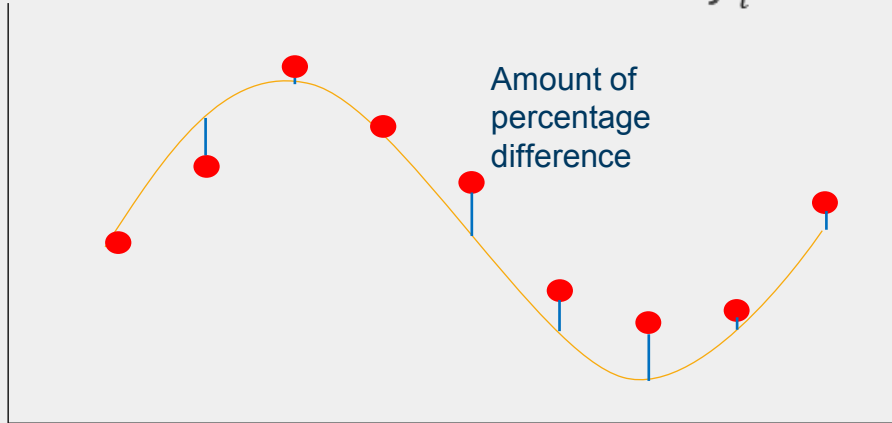
MARD – Der “CGM Genauigkeitsparameter”!?



$$\text{Mean ARD} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \frac{|CGM_i - Ref_i|}{Ref_i} * 100\%$$

MARD=Mean Absolute Relative Difference

- Vergleichs BG-Wert
- Zugehöriger CGM-Wert

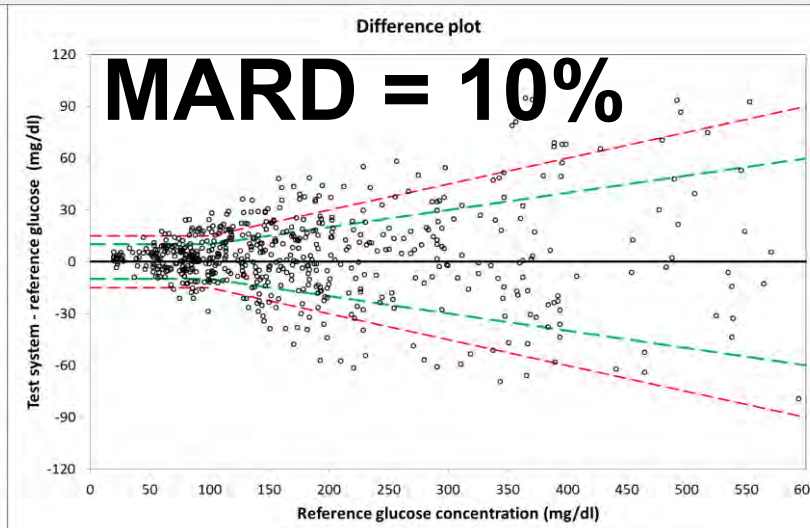
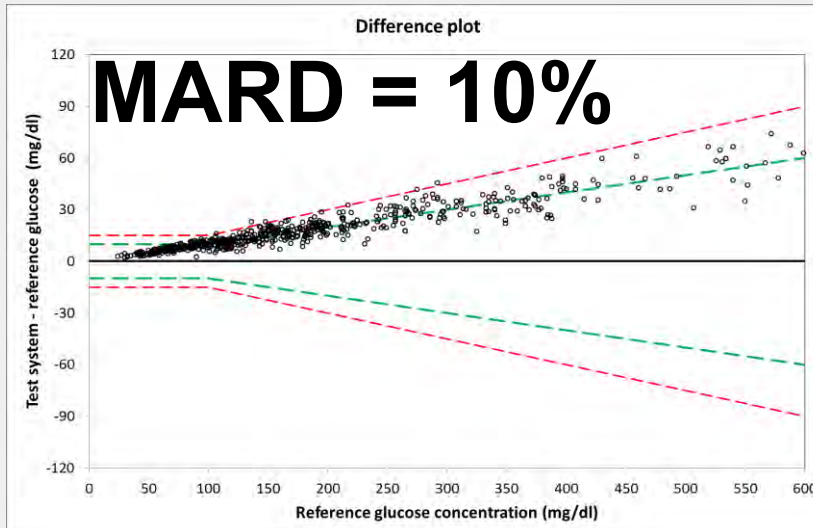


- ¹ Reiterer et al. JDST. 2017.11(1): 59-67;
- ² Heinemann et al. 2020;14(1):135-150;
- ³ Freckmann et al. JDST 2018. 13(3):575-583,
- ⁴ Vigersky et al. 2024;DTT Vol26, Supp 3,

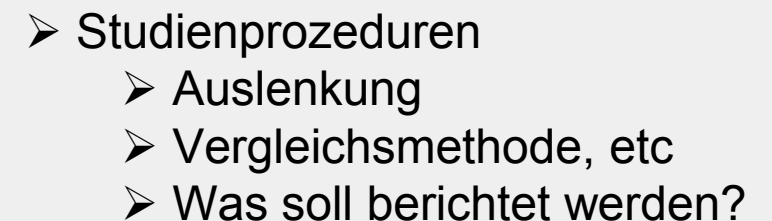
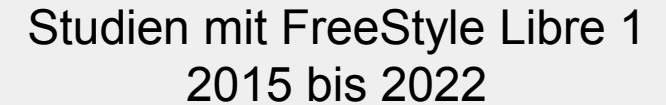
→ Kann nicht zwischen Präzision und Richtigkeit differenzieren

→ Zeigt grobe Richtung an, Zusatzinformationen notwendig

→ Studienprozeduren sind wesentlich!



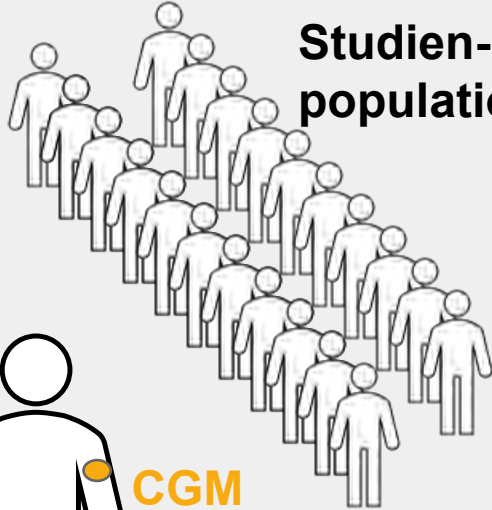
189 MARDs aus 129 Studien



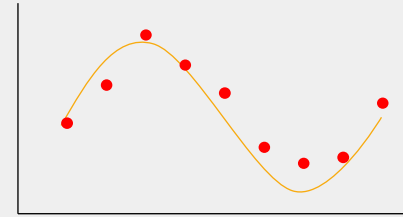
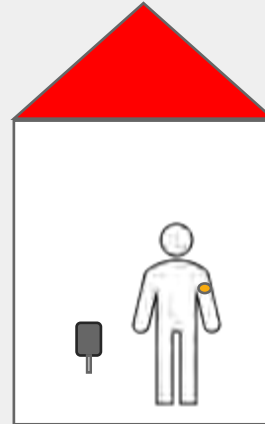
Wichtig für CGM Performance Studien?

Clinical Performance Evaluation of Continuous Glucose Monitoring Systems: A Scoping Review and Recommendations for Reporting

**Studien-
population**



Real-life



Wertepaare CGM-BG

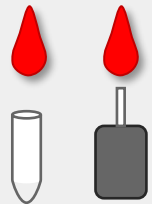


**Statistische
Auswertung**

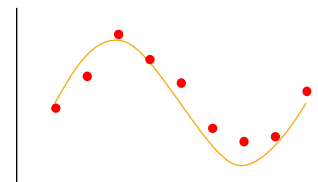


Ergebnisdarstellung: MARD: 9.2%

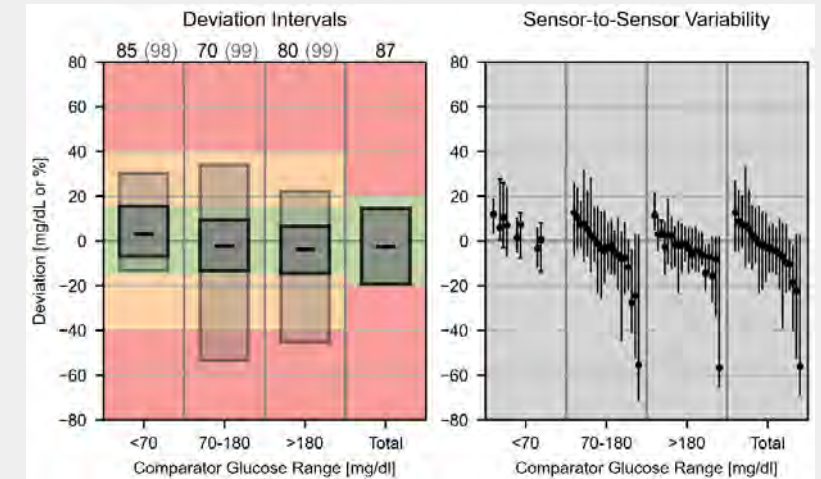
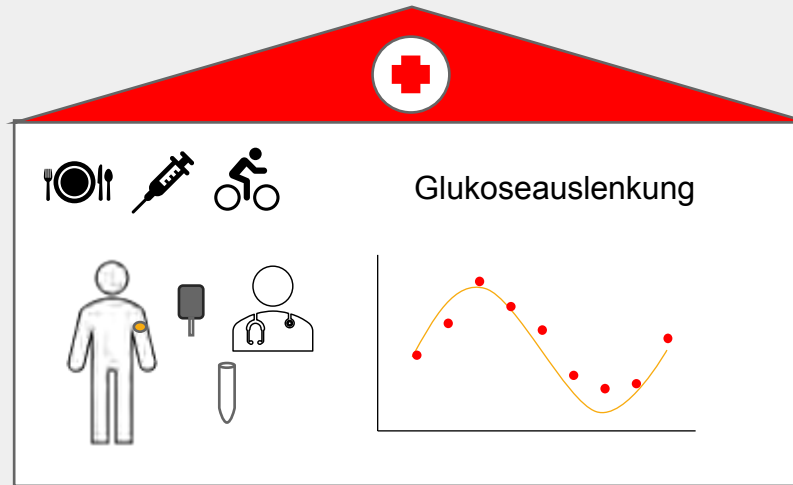
Vergleichsmessungen



Glukoseauslenkung



Stationäre Aufenthalte



CG-DIVA Eichenlaub et al. JDST 2023

Aktuelle Head-to-Head-CGM-Studie Libre 3 & Dexcom G7

Original Article

Comparison of Point Accuracy Between Two Widely Used Continuous Glucose Monitoring Systems

Kevin Hanson, MD¹, Mark Kipnes, MD², and Hien Tran, MD³

Journal of Diabetes Science and Technology
1–10

© 2024 Diabetes Technology Society

Article reuse guidelines:

sagepub.com/journals-permissions

DOI: 10.1177/19322968231225676

journals.sagepub.com/home/dst



- Head-to-Head-Vergleich FreeStyle Libre 3 vs. Dexcom G7
- Ergebnis: **MARD 8,9% (Libre 3) vs. 13,6% (G7) p<0,001**
- **Differenz** **+1,1%** **+5,4%**
- Zulassungsstudien **MARD 7,8% (Libre 3) und 8,2% (G7)**
Alva et al. 2023 *Garg et al. 2022)*

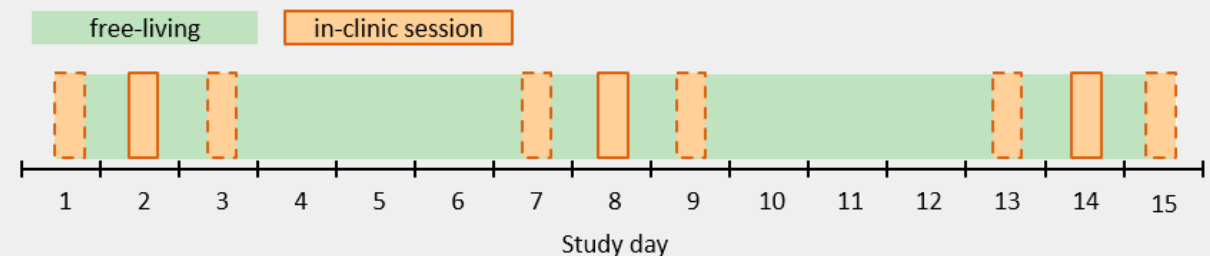


3 Stationäre Aufenthalte mit 15 min Vergleichsmessungen

	Head-to-Head Hanson et al.	Libre 3 Alva et al.	Dexcom G7 Garg et al.
Stationäre Aufenthalte	3 à 8h (Tag 1/5/9 oder 2/6/10) Keine Glukoseauslenkung	2-3 à 8h Keine Glukoseauslenkung	3 à 12h Mit Glukoseauslenkung

- 3 stationäre Aufenthalte mit Glukoseauslenkungen
 - Genaue BG Vergleichsmessungen / Labormessungen
 - Glukoseauslenkungen (Testmahlzeit, Insulinanpassungen)
 - Alle 15 min über ~ 6-12 Stunden
- Beginn, Mitte und Ende der Sensorlaufzeit

- Libre 3 nicht am Ende der Sensorlaufzeit (Tag 10)



	Head-to-Head Hanson et al.	Libre 3 Alva et al.	Dexcom G7 Garg et al.
Studienteilnehmer	N=55 59% T1D	N=95 (exkl. Kinder <6) 82% T1D	N=318 81% T1D

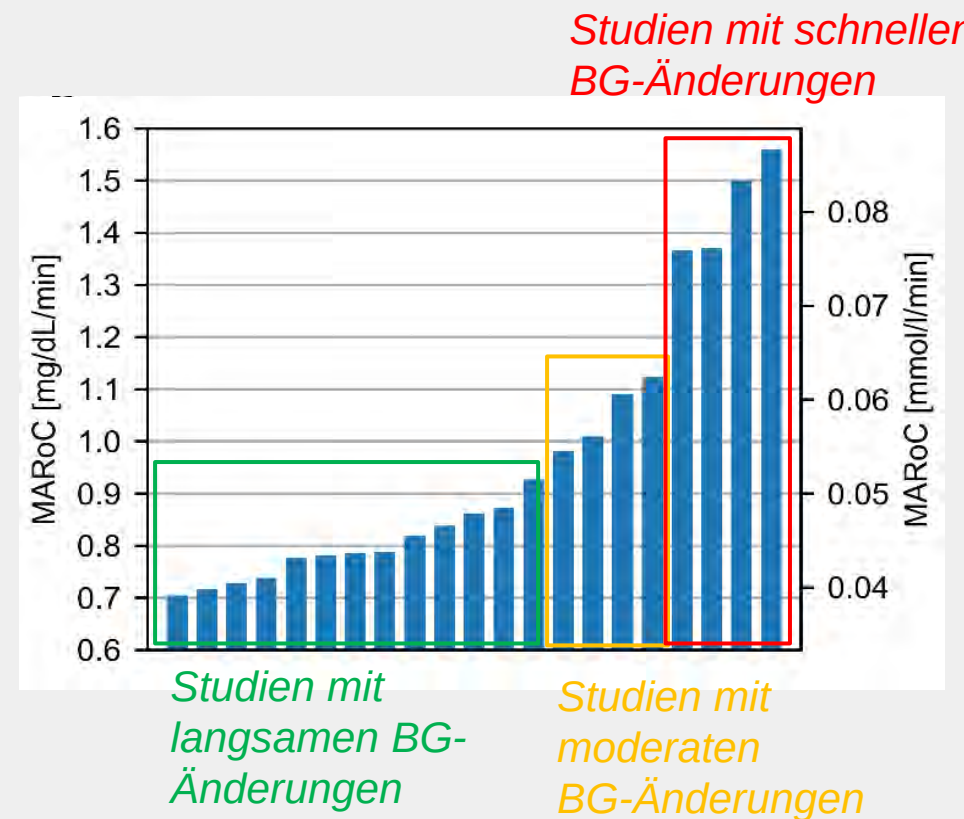
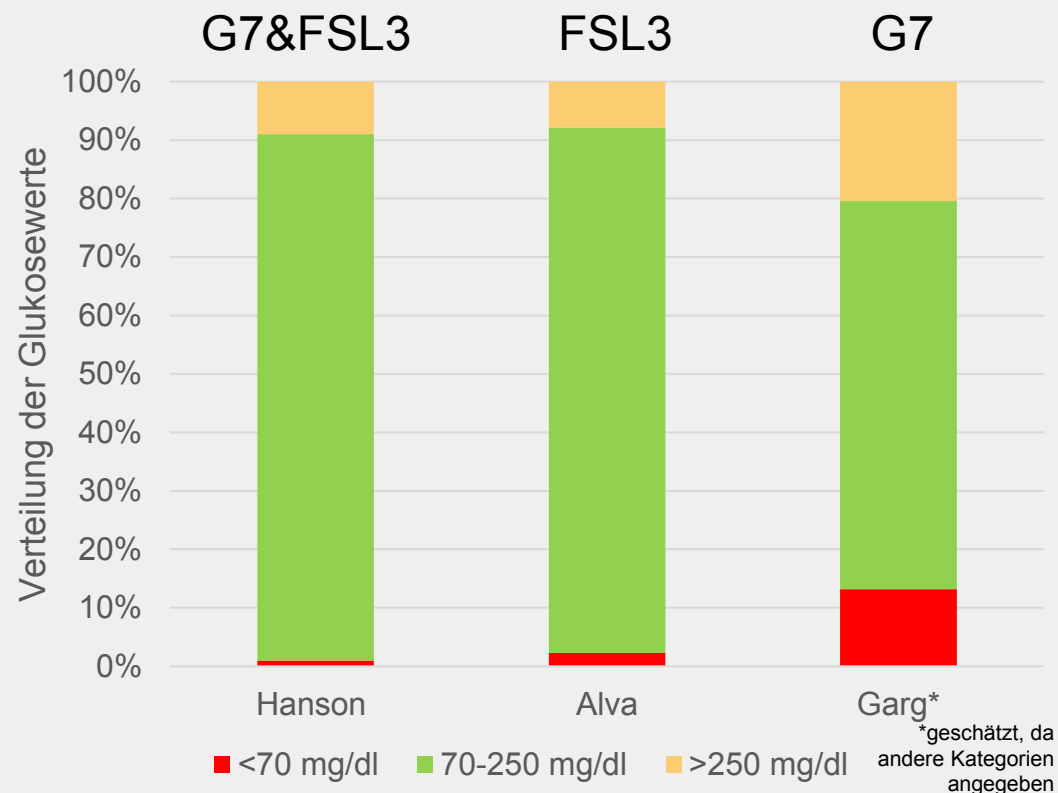
- Werteverteilung:
Menschen mit T1D zeigen größere Glukoseschwankungen
- Änderungsraten:
Performance häufig schlechter bei größeren Änderungsraten



- Studien mit CGM-Systemen, die für Menschen mit T1D zugelassen sind, sollten min. 75% Menschen mit T1D einschließen

Werte- und Änderungsraten

Clinical Performance Evaluation of Continuous Glucose Monitoring Systems: A Scoping Review and Recommendations for Reporting

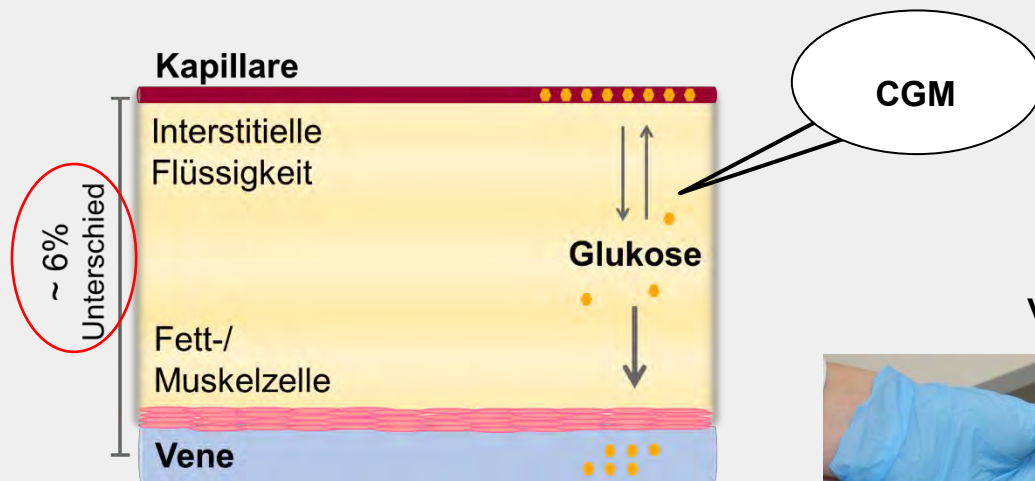


➤ Werte- und Änderungsratenverteilung ist für eine aussagekräftige Studie wichtig

➤ **Betrifft bei Hanson wahrscheinlich beide Systeme gleich,**
kann deutliche Unterschiede zwischen Studien verursachen (insbes. Änderungsraten)

Blutentnahme für Vergleichsmessungen

	Head-to-Head Hanson et al.	Libre 3 Alva et al.	Dexcom G7 Garg et al.
Vergleichsproben	Venös, kapillär	Venös, kapillär	Arterialisiert-venös

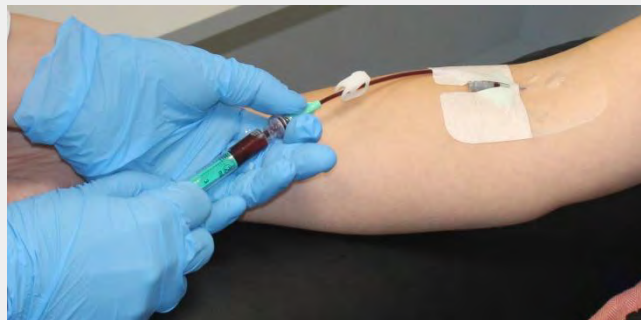


Pleus et. al labmed-2023-0013 doi.org/10.1515



Kapillarblut

Venenblut



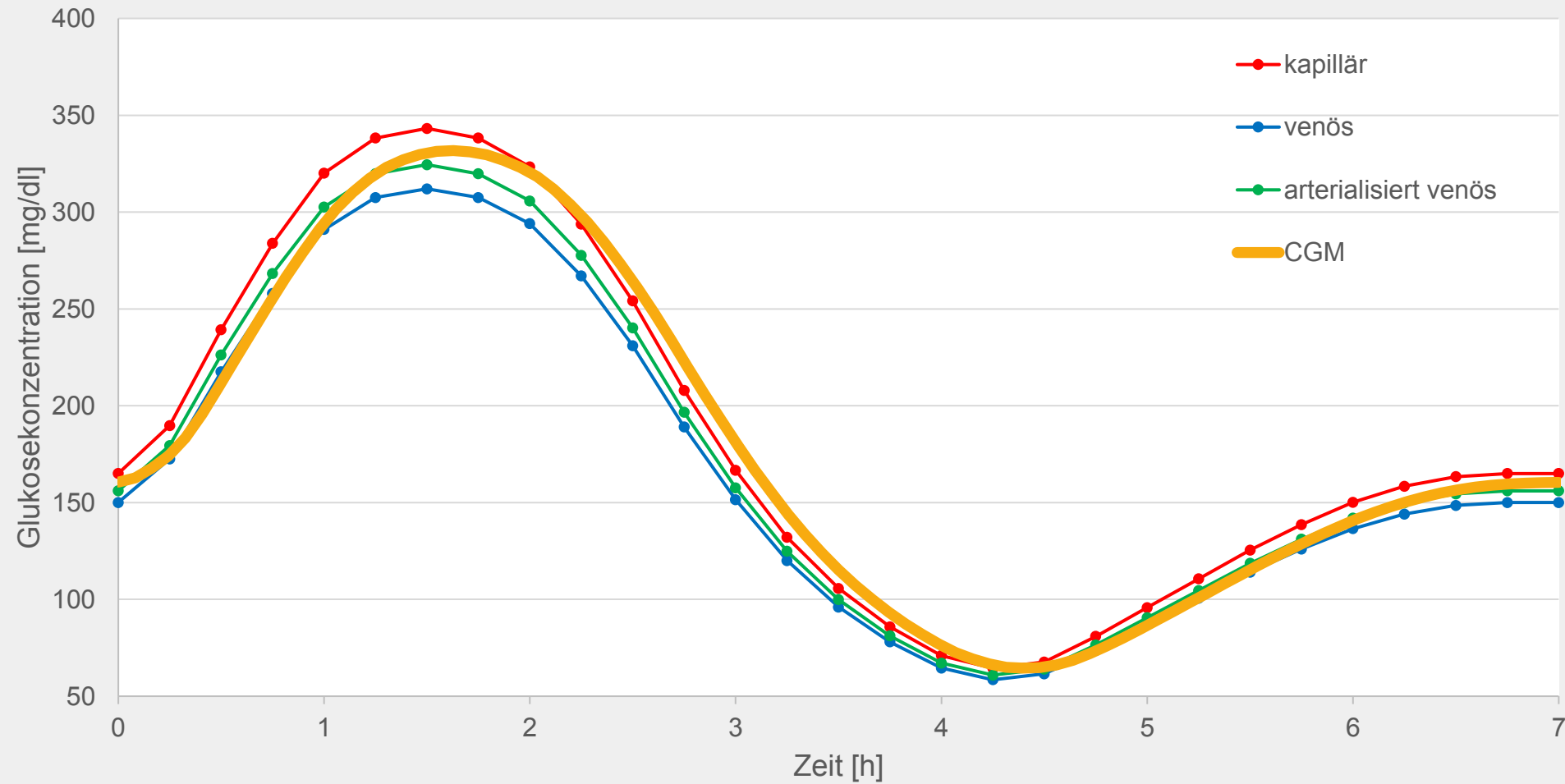
Arterialisiertes Venenblut



Pleus et al., DTT 2023, DOI: 10.1089/dia.2023.0489

➤ G7-Studie mit arterialisierter Vergleichsmethode → Bias zu erwarten

Blutentnahme – Kapillär – Venös – Venös/Arterialisiert



IfDT simulation

Vergleichsmethoden (Geräte) für die BG-Messung

	Head-to-Head Hanson et al.	Libre 3 Alva et al.	Dexcom G7 Garg et al.
Vergleichsmethode	YSI 2300 Stat Plus, FreeStyle Neo Teststreifen	YSI 2300 Stat Plus	YSI 2300 Stat Plus

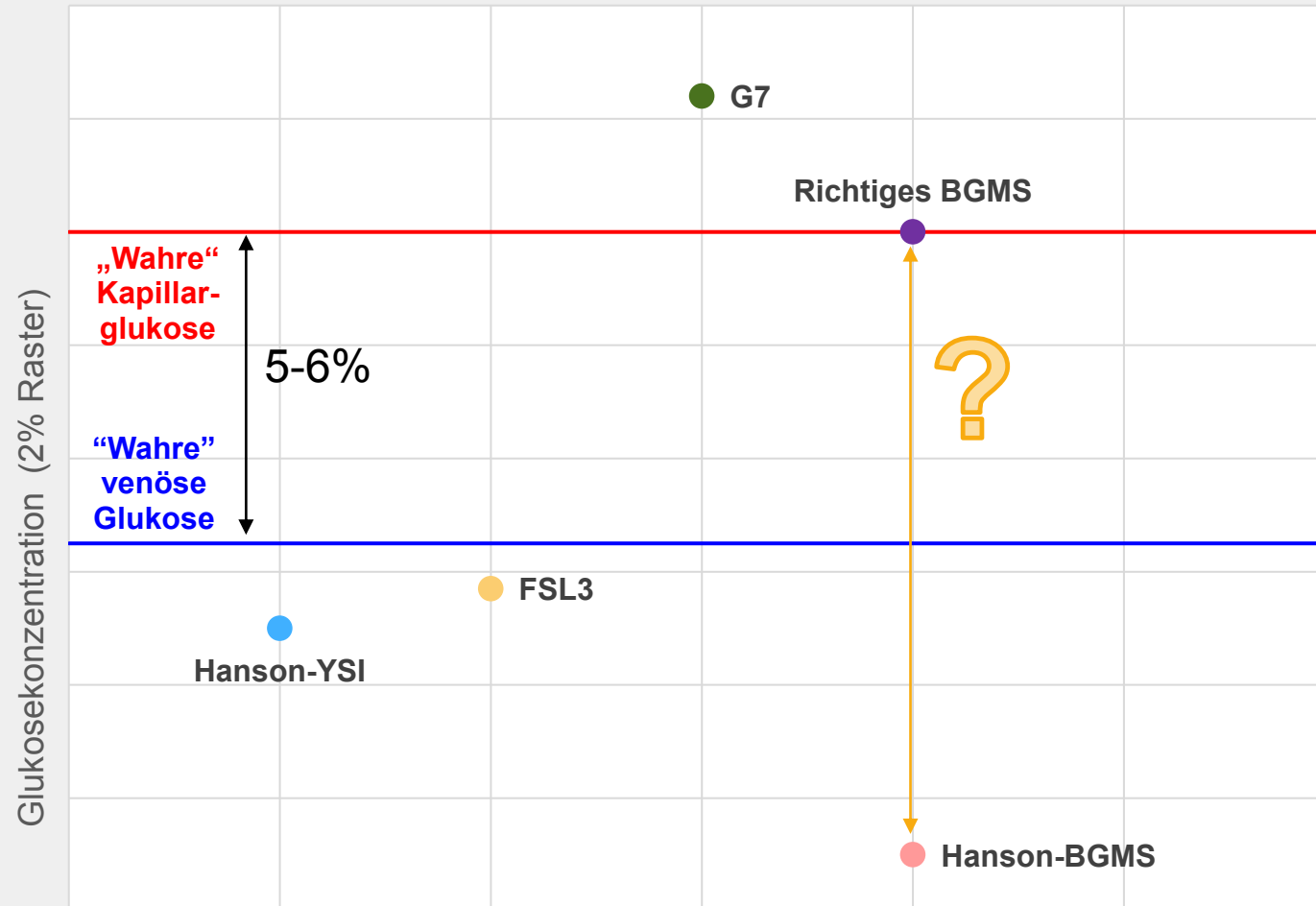
Traceability? Bias?

**YSI 2300,
venöse Proben**

	n gepaarte Werte	MW Bias %	MARD %
G7	3640	9,4	13,6
FSL3	4020	0,6	8,9
	n gepaarte Werte	MW Bias %	MARD %
G7	1738	13,7	18,5
FSL3	3102	3,7	11,4

**FreeStyle Neo,
kapilläre Proben**

Vergleichsmethoden - Rückführbarkeit



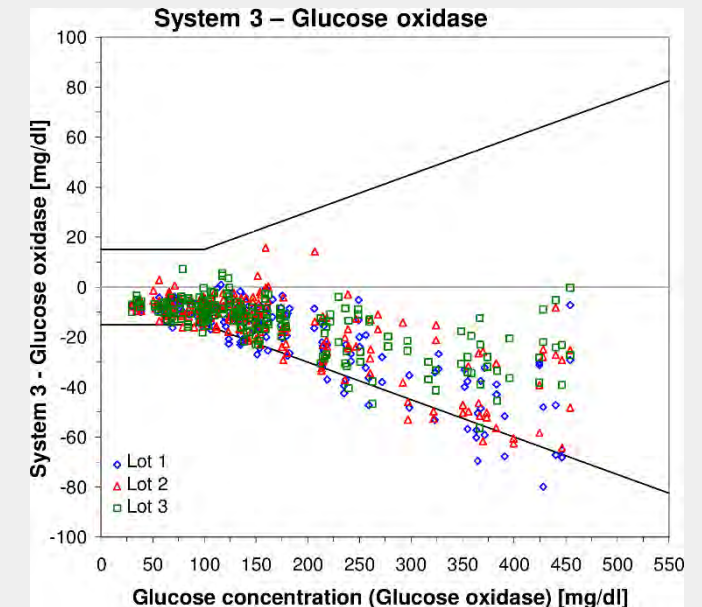
YSI (ven.)

System	Mean bias, %
G7	9.4
FSL3	0.6

BGMS (kap.)

System	Mean bias, %
G7	13.7
FSL3	3.7

BGMS vs. Kap. YSI (2018)



Akzeptanzkriterien für Vergleichsmethoden

	Impräzision	Bias	Gesamt-messfehler
Minimum	<3,8%	<3,6%	<9,8%
Wünschenswert	<2,5%	<2,4%	<6,5%
Optimal	<1,3%	<1,2%	<3,3%



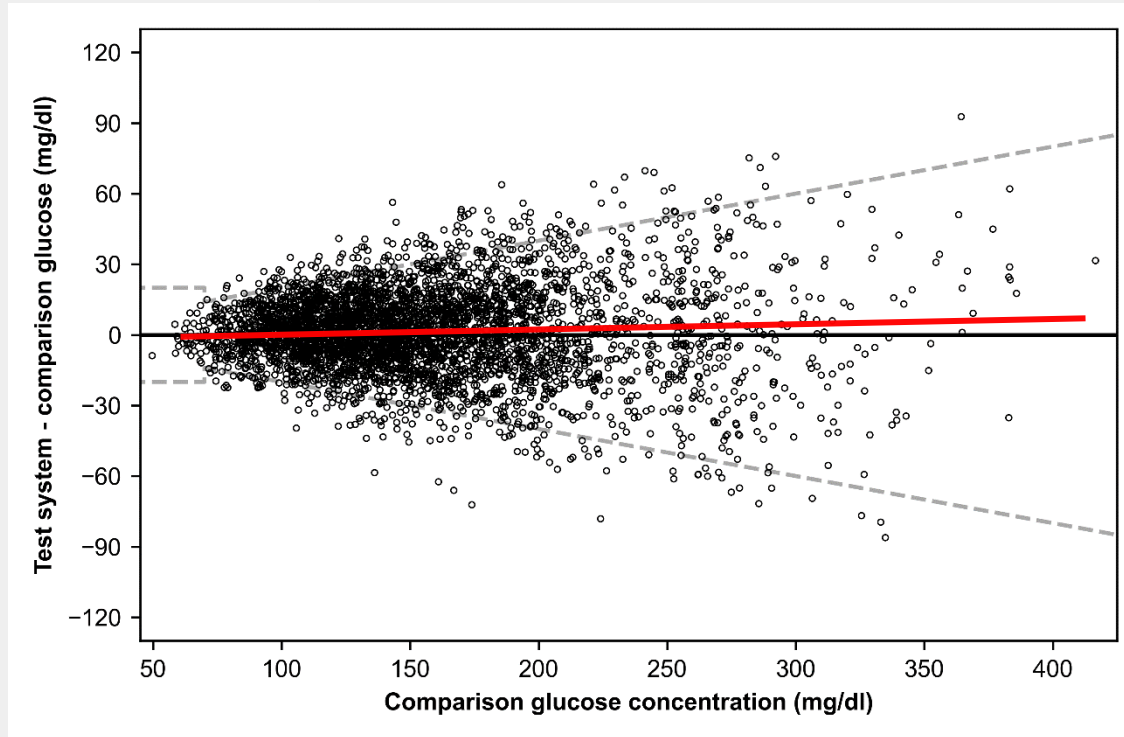
- Zu verifizieren mit Material (z. B. Standardreferenzmaterial) oder Methoden **höherer Ordnung** (z. B. Massenspektrometrie)
- Bei Nichterfüllen: Rekibration möglich (rechnerisch)

Hanson et al.:

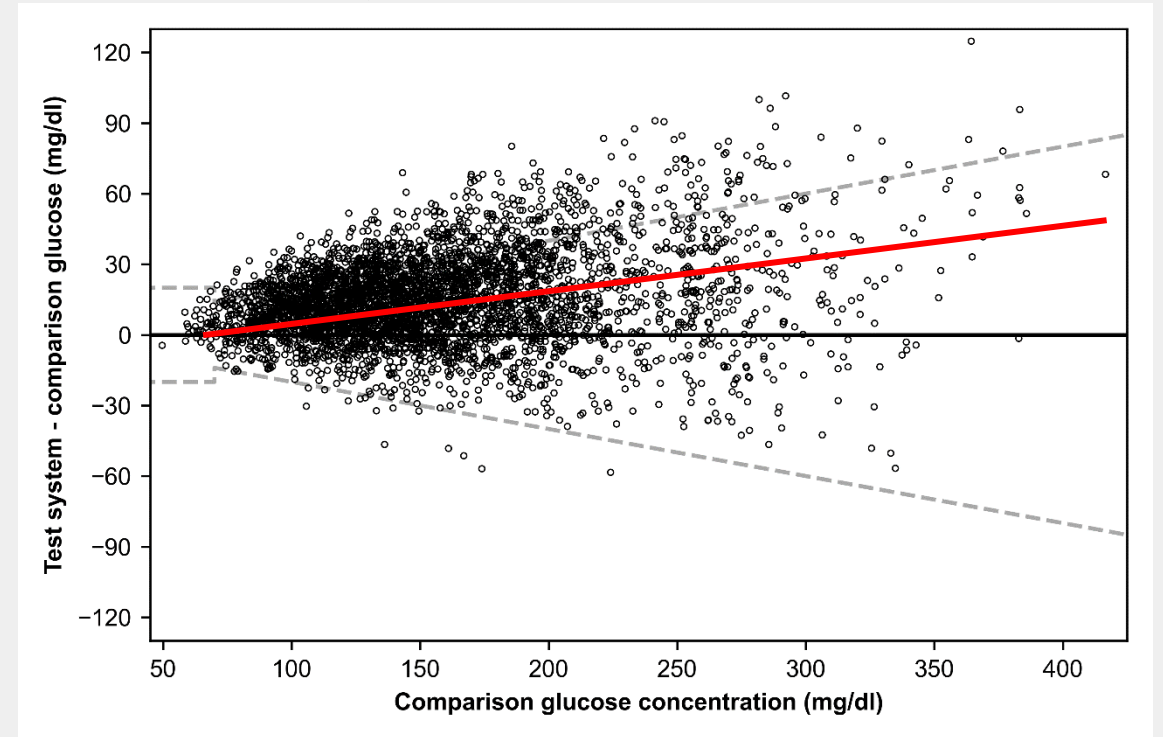
- Traceability der Vergleichsmethode YSI nicht quantifiziert → ggf. Bias?
- Traceability / deutlicher Bias der SMBG-Methode beschrieben

Modellierte Punktwolken - keine Studiendaten!!

- Bias 0,6%
MARD 8,9%
Diff MARD 3,0%



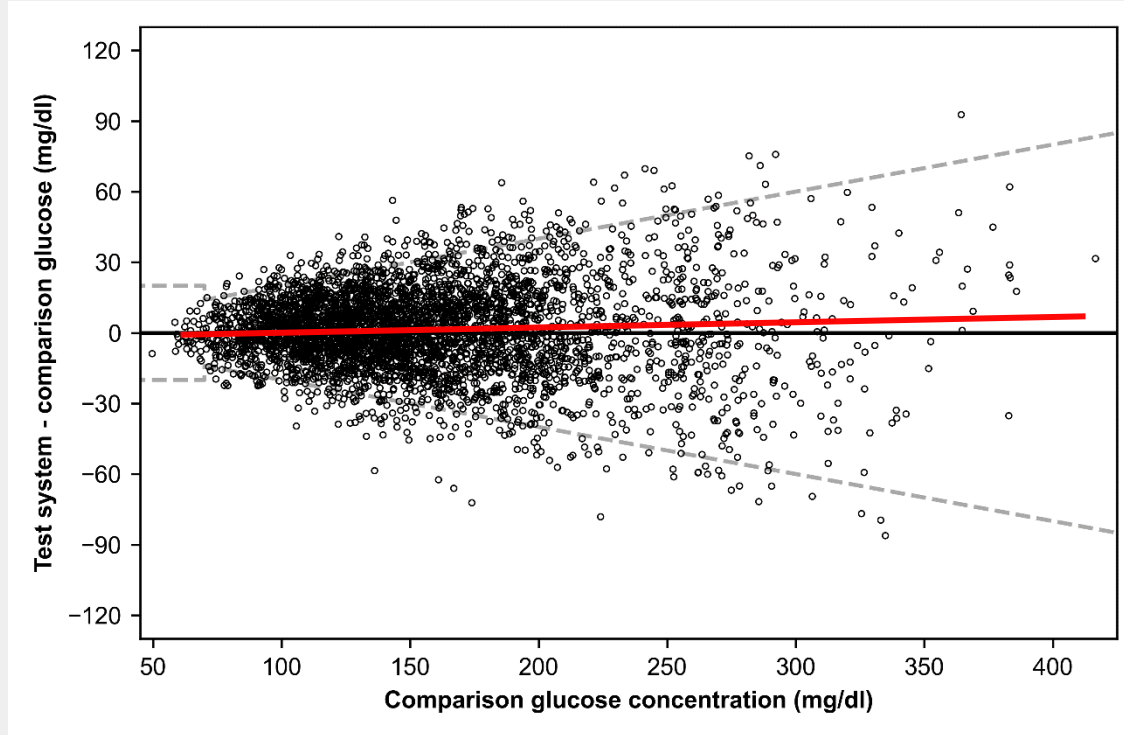
- Bias 9,4% (höherer Bias)
MARD 11,9% (gleiche Variabilität wie links)



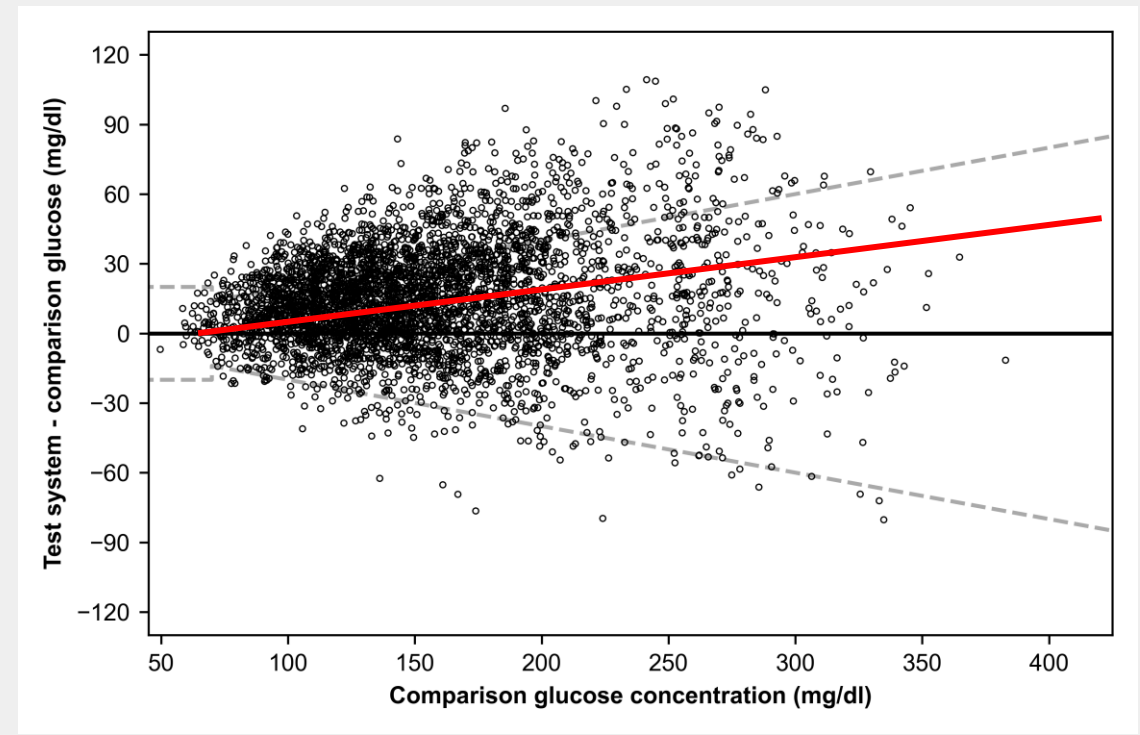
➤ Bias kann erheblichen Einfluss haben

Modellierte Punktwolken - keine Studiendaten!!

- Bias 0,6%
MARD 8,9%



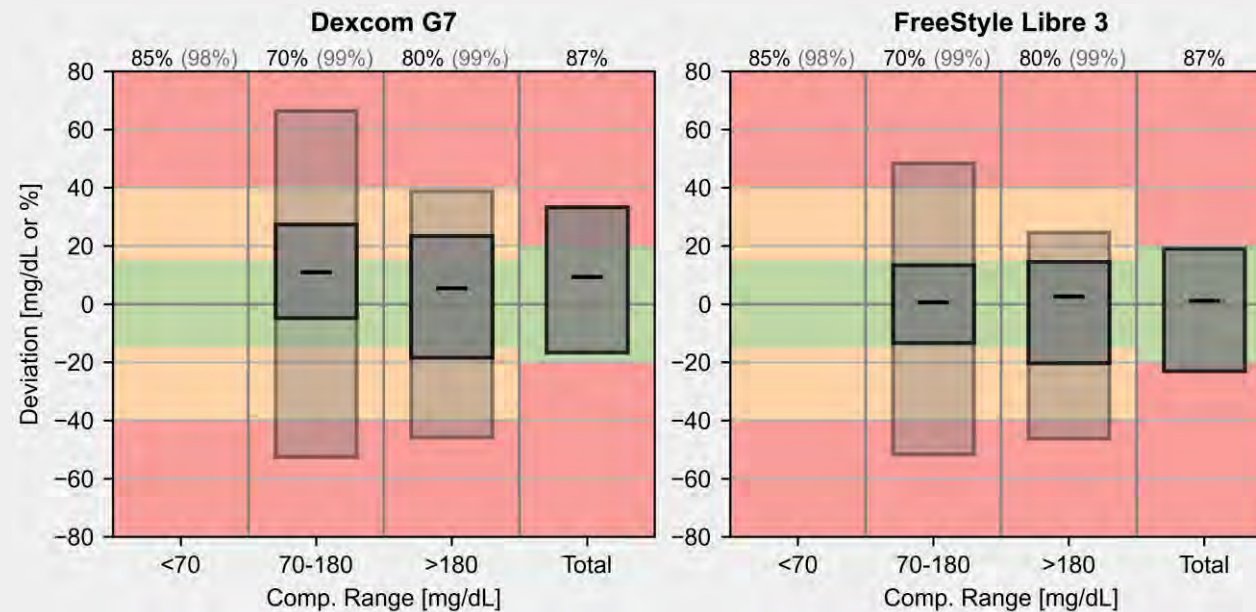
- Bias 9,4% (höherer Bias)
MARD 13,6% (höhere Variabilität wie links)



➤ Bias und Impräzision haben Einfluss

Grafische Darstellung

- CG-DIVA bei Hanson et al. nur als Text, hier als grafische Darstellung:



- Visualisierung erleichtert, Unterschiede zu erkennen und beurteilen
 - Grafische Darstellung unterstützt die Vergleichbarkeit

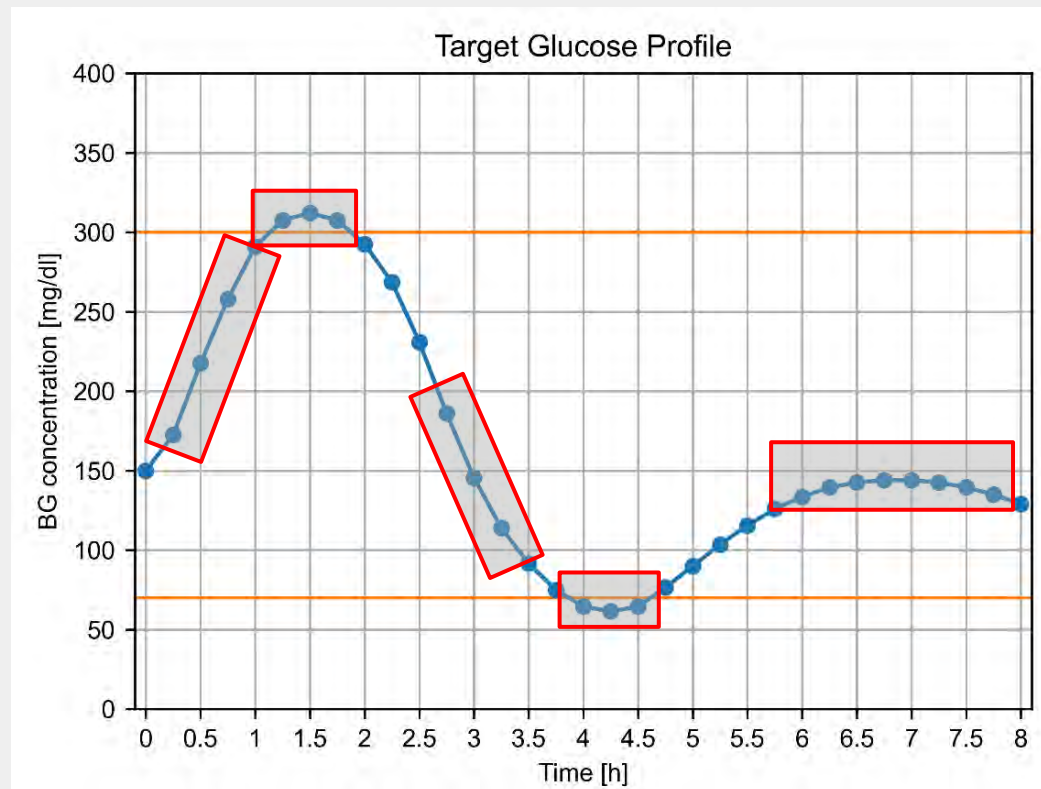
Zusammenfassung

- CGM-abgeleitete Therapieparameter sind abhängig vom eingesetzten CGM-System
 - MARD gibt grobe Richtung vor - für Bewertung der Genauigkeit allerdings unscharf...
 - Die in einer Studie beobachtete Genauigkeit kann beeinflusst werden durch:
 - Lage der Studientage im Vergleich zur Sensorlebensdauer
 - Probandenauswahl, Glukosekonzentrationen und –änderungsraten (Glukoseauslenkung)
 - Verwendung venöser oder kapillärer Vergleichsproben
 - Bias und Impräzision der Vergleichsmethode(n)
- Damit lässt sich auch ein Teil der Ergebnisse der Hanson-Studie erklären

➤ **Standardisierte Studienprozeduren können Abhilfe schaffen!!!**



Erzeugung von hohen/niedrigen Glukosekonzentrationen und Änderungsraten während der CGM-Performance-Studie



- Hyperglykämie (>300 mg/dl) and Hypoglykämie (<70 mg/dl)
→ Wird von bestehenden Richtlinien verlangt
- Schneller Anstieg/Abfall in die Hyper-/ Hypoglykämie zur Überprüfung der Alarmfunktion
- Stabile Glukosekonzentrationen im Zielbereich (70-180 mg/dl)

→ **Mit dieser Prozedur wird das CGM-System in allen klinisch relevanten Szenarien getestet womit sein sicherer Einsatz gewährleistet werden kann**



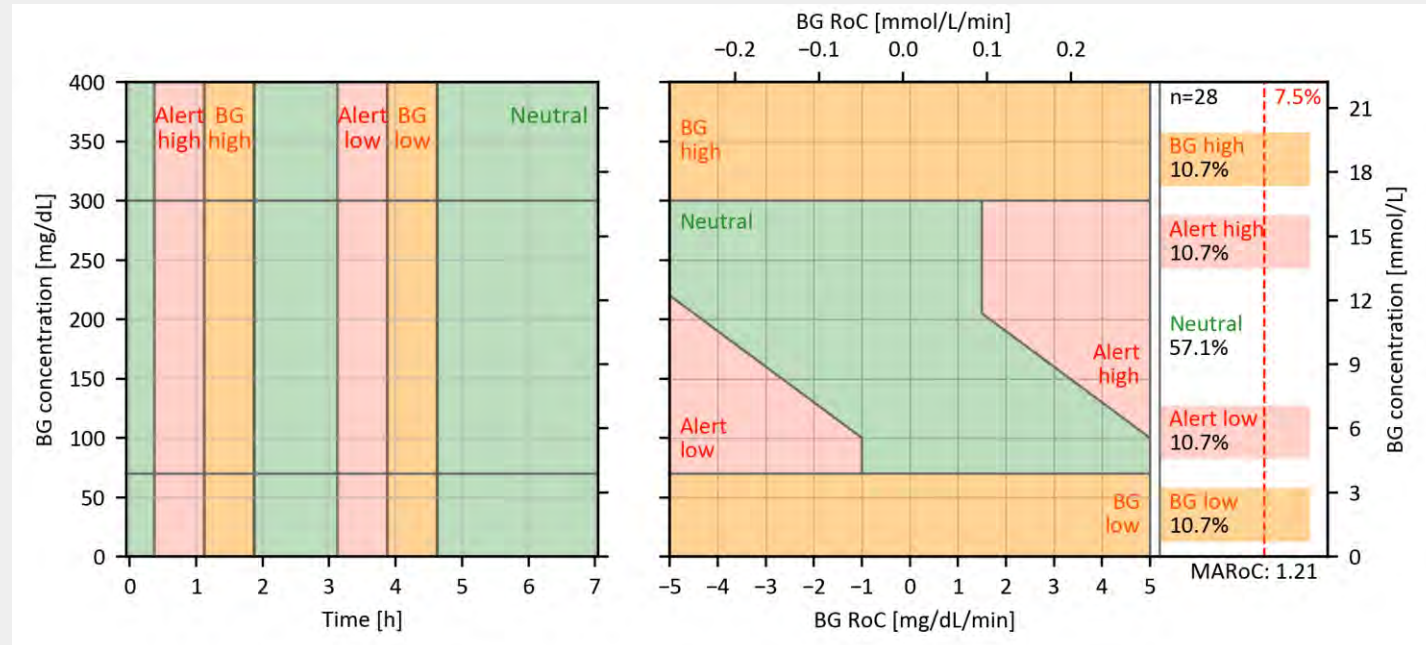
REVIEW ARTICLE

Comparator Data Characteristics and Testing Procedures for the Clinical Performance Evaluation of Continuous Glucose Monitoring Systems

Manuel Eichenlaub, PhD,¹ Stefan Pleus, PhD,^{1,2} Martina Rothenbühler, PhD,³
 Timothy S. Bailey, MD, FACE, CPI,⁴ Lia Bally, MD, PhD,⁵ Ronald Brazg, MD, FACE,⁶
 Daniela Bruttomesso, MD, PhD,⁷ Peter Diem, MD,^{2,8} Elisabet Eriksson Boija, PhD,^{2,9}
 Marion Fokkert, PhD,^{2,10} Cornelia Haug, MD,¹ Rolf Hinzmann, MD, PhD,^{2,11} Johan Jendle, MD, PhD,^{2,12}
 David C. Klonoff, MD, FACP, FRCP (Edin), Fellow AIMBE,^{2,13} Julia K. Mader, MD,¹⁴
 Konstantinos Makris, PhD,^{2,15} Othmar Moser, MD,^{14,16} James H. Nichols, PhD,^{2,17}
 Kirsten Nørgaard, MD, DMSc, MHPE,^{18,19} John Pemberton, BSc, RD,²⁰ Elizabeth Selvin, PhD, MPH,^{2,21}
 Loukia Spanou, MD, PhD,²² Andreas Thomas, PhD,^{2,23} Nam K. Tran, PhD,^{2,24} Lilian Witthauer, PhD,^{2,3,5}
 Robbert J. Slingerland, PhD,^{2,10} and Guido Freckmann, MD^{1,2}

- Studienpopulation
- Studiendesign
- Prozeduren
 - Zuhause
 - Stationär
- Vergleichsmessungen, Werteverteilung, Änderungsratenverteilung

Target Glucose Profile & DGR plot



Studie zur Verifikation der Prozeduren



und Testung der aktuellen CGM-Systeme



Min 24 Teilnehmer (>90% Typ 1 Diabetes)



15 Tage, 3 stationäre Aufenthalte mit Glukoseauslenkung



CGM-Systeme

- FreeStyle Libre 3
- Dexcom G7
- Medtronic Simplera

Vergleichsmethoden



- Blutzuckermesssystem (kapilläre Proben)
- Labormethode(n) (venöse Proben)



Funding?

Vielen Dank!



Meinen Kollegen vom IfDT

M. Eichenlaub
S. Pleus
D. Waldenmaier
S. Wehrstedt

DC Berne

<https://www.idt-ulm.de/> <https://www.dcberne.com/de/>

<https://www.ifcc.org/ifcc-scientific-division/sd-working-groups/wg-cgm/>

Name	Position	Country
G. Freckmann	Chair	DE
R. Slingerland	Co-Chair	NL
P. Diem	Member	CH
E. Eriksson Boija	Member	SE
M. Fokkert	Member	NL
R. Hinzmann	Member	DE
J. Jendle	Member	SE
Y. Ju	Member	CN
D. Klonoff	Member	US
J. Nichols	Member	US
J. Pemberton	Member	UK
S. Pleus	Member	DE
E. Selvin	Member	US
M. Tangirala	Member	IN
A. Thomas	Member	DE
N. Tran	Member	US
L. Witthauer	Member	CH



IFCC working Group

Corresponding members:

Daniel Miltz ROCHE

Andrea Mosca Italian Society of Clinical Chemistry and Clinical Molecular

Konstantinos Makris Member of IFCC Scientific Division Executive Committee