



Profil

Forschung für ein besseres Leben mit Diabetes

**AN UNRIVALLED COMBINATION OF SCIENCE AND PROFESSIONAL CLINICAL
CONDUCT.**

WE DELIVER SOLUTIONS.

WE ARE UNIQUE.

Profil

Die führende CRO im Bereich Stoffwechselforschung



- “Full service CRO” - mit Fokus auf Diabetes und Adipositas
- Bis zu 29 Betten für Glukose-Clamps
- Pharmakokinetik (PK)-Einheit mit 57 Betten
- Gesamt-Bettenkapazität: 80+ Betten
- Über 400 Mitarbeiter
- Anerkannt als das weltweit führende Glukose-Clamp-Zentrum
- Höchste wissenschaftliche Reputation





- ◆ > 10 Jahre klinische Forschung in Düsseldorf (WHO collaborating centre, Prof. Dr. M. Berger)
- ◆ Profil-Gründung im Jahr 1999:
 - ◆ Kombination von
 - ◆ Wissenschaftlicher Expertise und
 - ◆ Professioneller Durchführung klinischer Studien
- ◆ Zu Beginn: 6 FTEs, 6 Clamp-Betten



Profil

Strong leadership for world class clinical trials



Dr. Tim Heise
Chair of the
Board of Directors

- Mitgründer und leitender Wissenschaftler bei Profil
- >25 Jahre Erfahrung in klinischer Diabetesforschung u. -versorgung
- >250 wissenschaftliche Arbeiten und Reviews zu Antidiabetika / Insulin- pharmakologie
- Mitglied in Editorial Boards



Prof. Dr. Lutz Heinemann
Spokesperson of the
Board of Shareholders

- Mitgründer von Profil
- Spezielles Forschungsinteresse in Insulin pharmakologie und Diabetestechnologie
- >300 wissenschaftliche Publikationen u. Reviews
- Managing Editor des "Journal of Diabetes Science and Technology"



Dr. Christoph Kapitza
Chief Executive Officer

- Seit d. J.2000 bei Profil
- >20 Jahre Erfahrung im Bereich klinische Forschung: Arzneimittelentwicklung, Medizinprodukte und drug-device Kombinationen
- Besonderes Interesse und Expertise im Bereich Inkretinhormonforschung



Sascha Heckermann
Chief Executive Officer

- Seit d.J.2000 bei Profil
- >15 Jahre Erfahrung im Bereich Diabetesforschung
- Besonderes Interesse und Expertise im Bereich Datenmanagement und Statistik



Prof. Dr. Leona Plum-Mörschel
Chief Executive Officer

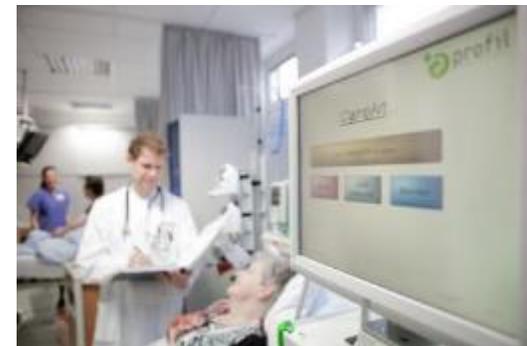
- Seit d.J.2010 bei Profil
- >15 Jahre Erfahrung im Bereich präklinische & klinische Forschung
- Besonderes Interesse und Expertise im Bereich Adipositas und Prediabetes

Profil Neuss

Profil Headquarter



- ◆ Klinik mit 60 Betten
- ◆ Über 300 Mitarbeiter
- ◆ PK-Betten und Clamp-Betten
- ◆ 19 ClampArt® Geräte
- ◆ Alle Support Funktionen am Standort Neuss



Profil Mainz

Seit 2014

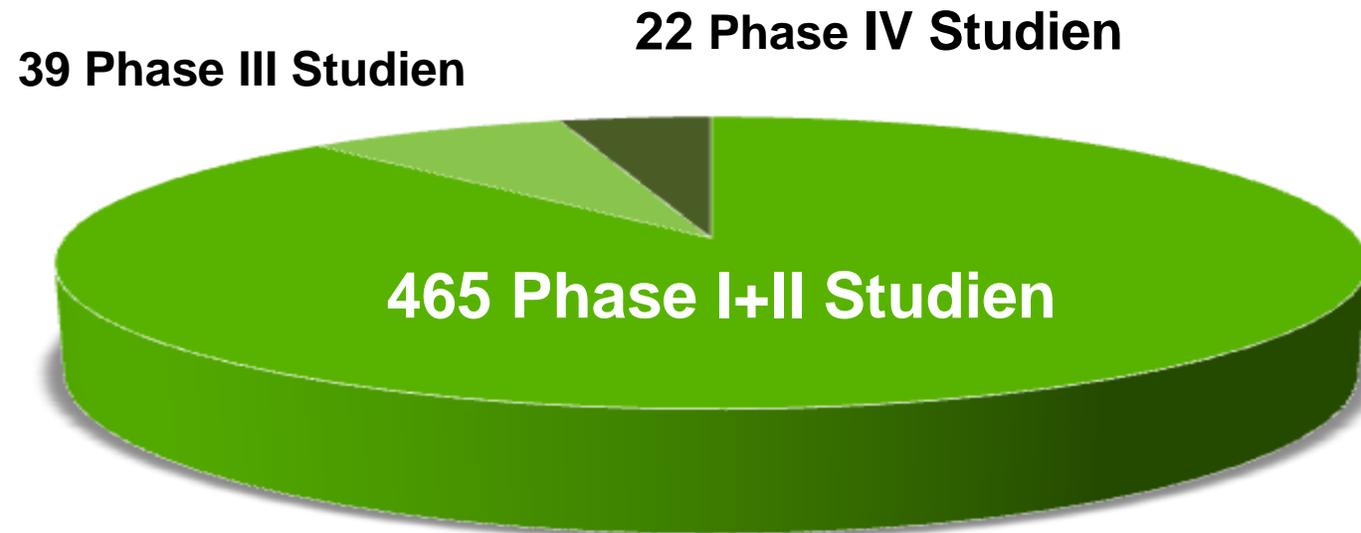


- ◆ Klinik mit 25 Betten
- ◆ Über 100 Mitarbeiter
- ◆ PK-Betten und Clamp-Betten
- ◆ 10 ClampArt®-Geräte
- ◆ Erweiterung der Rekrutierungskapazität





> 500 Studien bei Profil



Publikationen mit namhaften Sponsoren

Sehr hohe Rate wiederkehrender Kunden



Publikationen mit namhaften Sponsoren

Kundenzufriedenheit 2015-2018



- Am Ende jeder Studiendurchführung in den Jahren 2015 - 2018 wurde der Sponsor befragt, ob er Profil empfehlen würde.

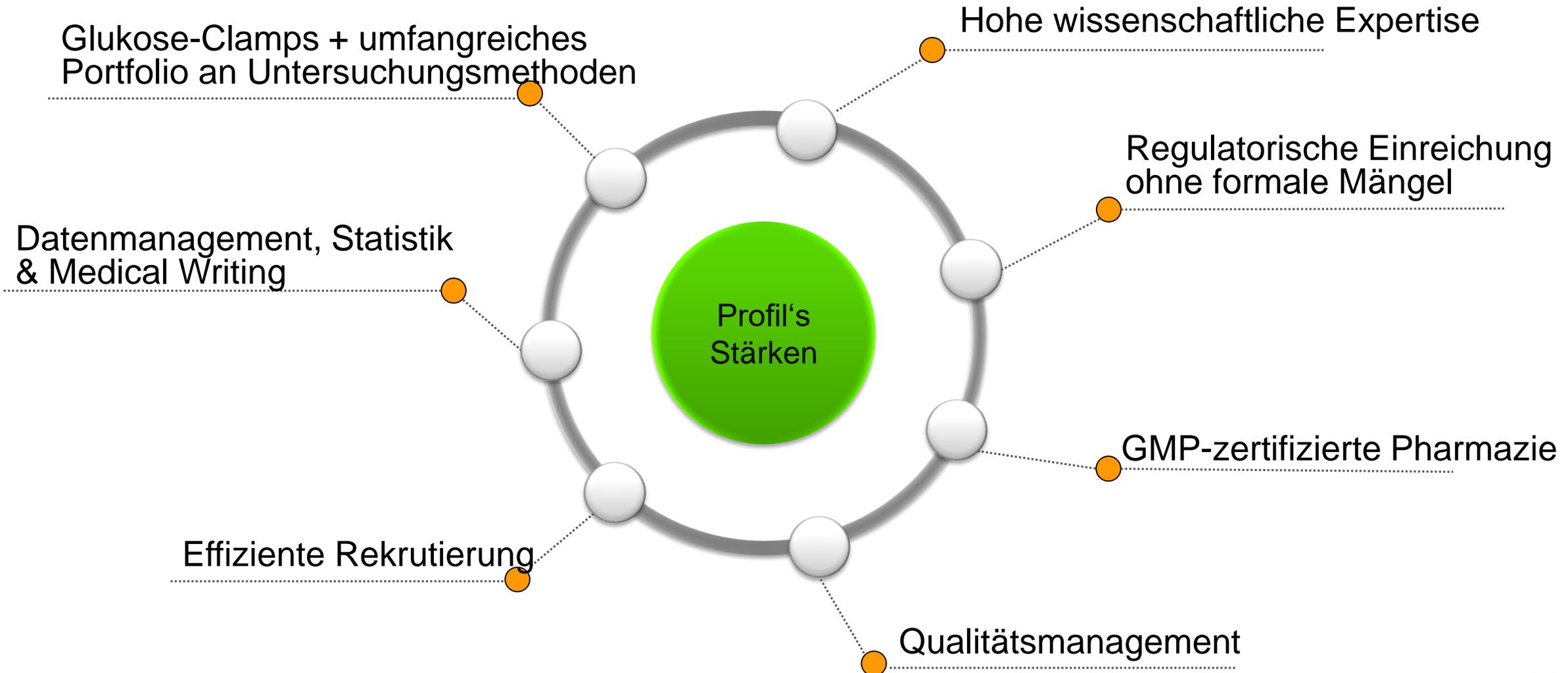
Antworten:

Absolutely	93%
Verly likely	7%
Likely	0%
Not so likely	0%
Unlikely	0%
Definitely not	0%

- Befragt nach Profils wesentlichen Stärken, sagten:
 - 85%: Profils Professionalität
 - 88%: die Einhaltung zugesagter timelines

Erfolgsfaktoren

Profils besondere Stärken

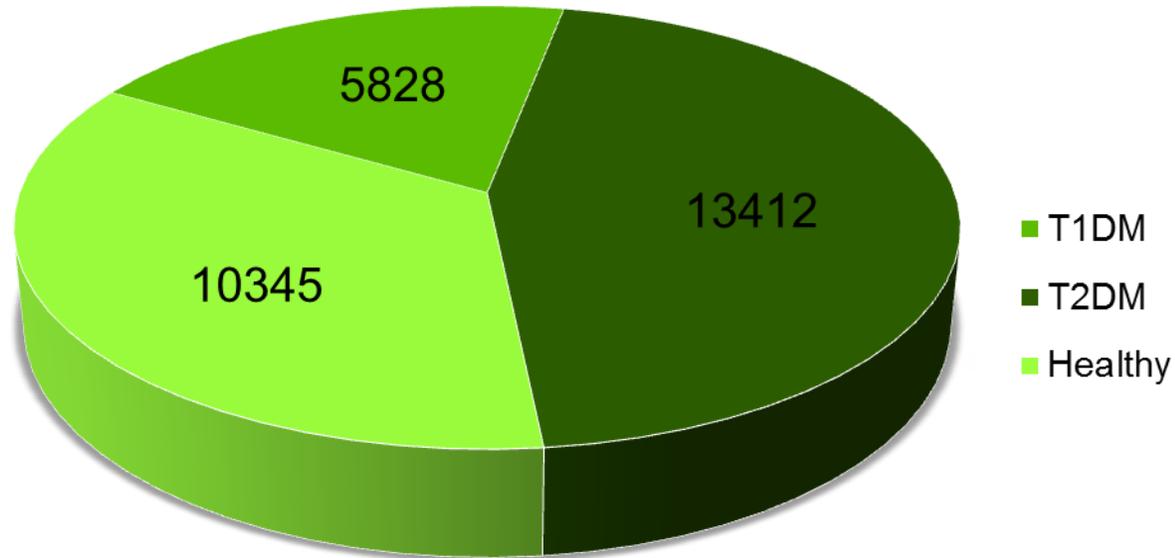


Erfolgsfaktoren

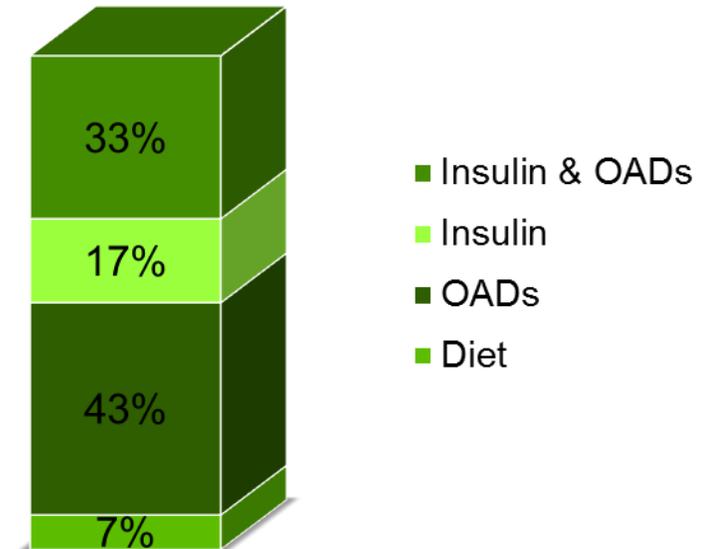
Effiziente Rekrutierung



Probandendatenbank
n = 29,586 Probanden

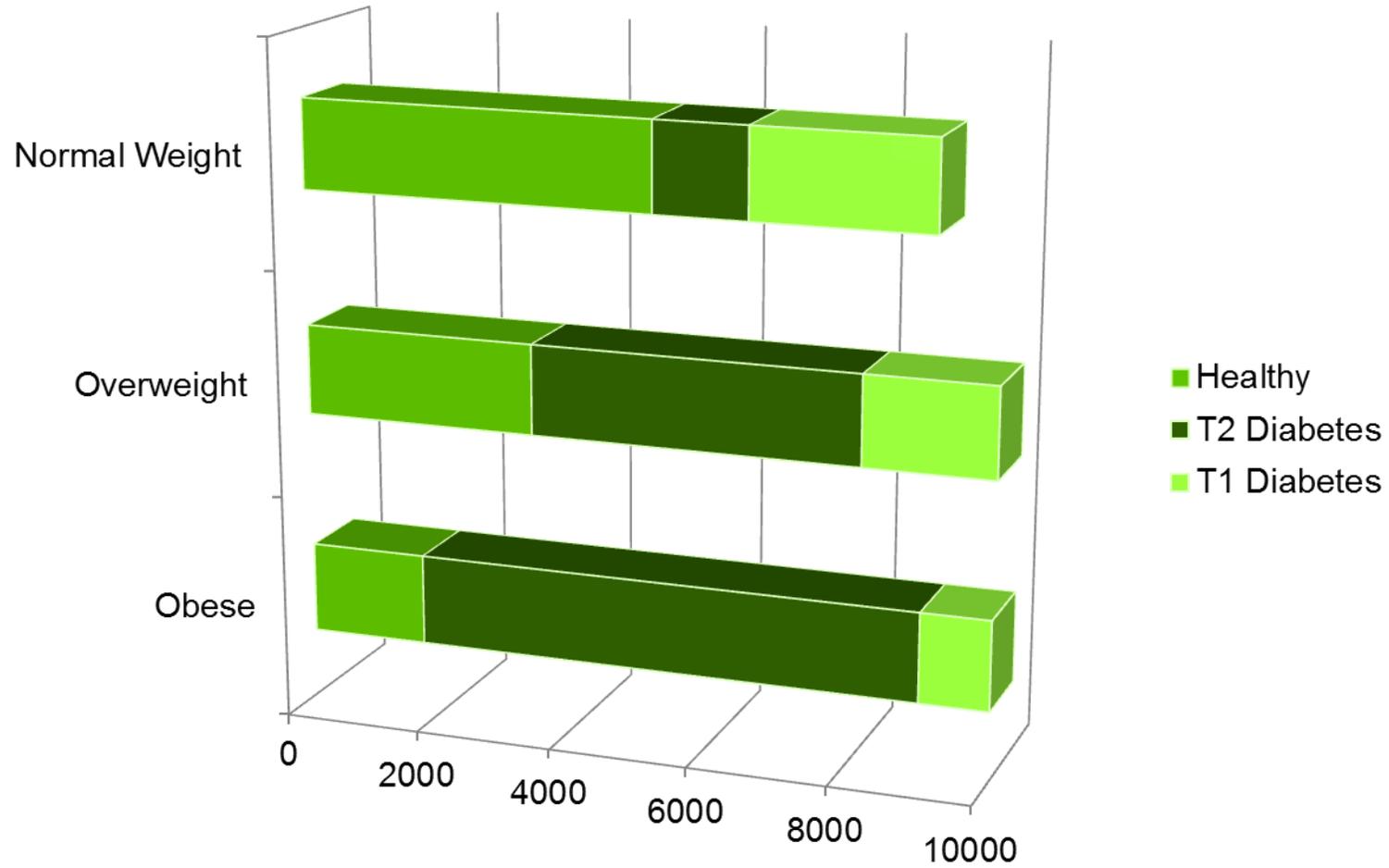


Therapie bei Typ 2 Diabetes



Effiziente Rekrutierung

nach BMI

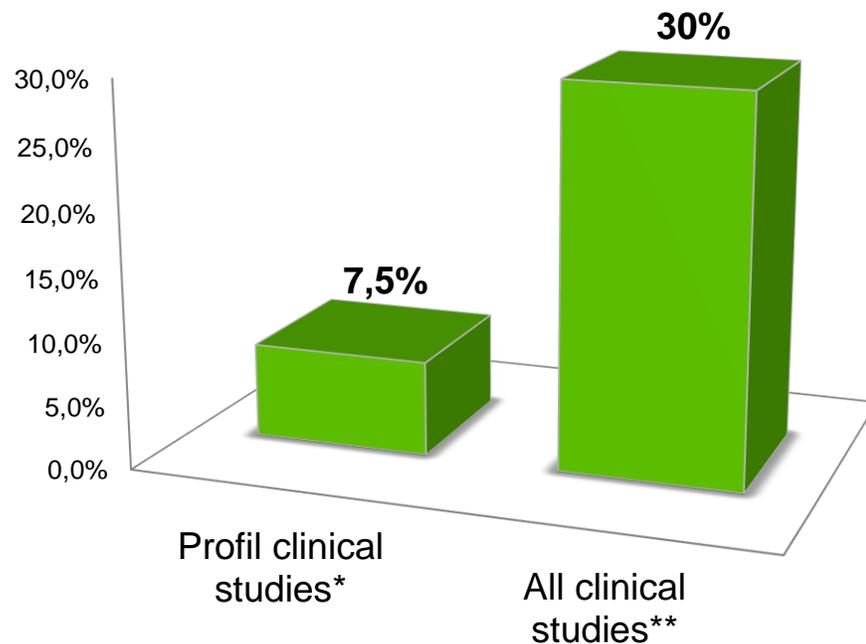


Patientenrekrutierung

Kurze Studien-Timelines durch exzellente Probandenretention



Mittlere Drop-out-Raten



* Average withdrawal plus drop-out rates at Profil of all subjects randomized into studies between 2014 and 2018

** <https://www.fiercebiotech.com/cro/sanofi-launches-new-virtual-trials-offering-science-37>

- Profil zeichnet sich während der Studiendurchführung durch extrem niedrige drop-out-Raten aus, was wesentlich zur Einhaltung zugesagter timelines beiträgt
- Diese Raten werden durch engen Kontakt zu den Studienteilnehmern und deren Engagement ermöglicht und reflektieren ihre außergewöhnlich hohe Zufriedenheit mit ihrer Studienerfahrung bei Profil

Glukoseclamp

Profil ist das weltweit führende Clamp-Zentrum



- Profil ist das größte Zentrum für Glukoseclamps weltweit
- Clamps 24 Std. / 7 Tage
- Clamp-Historie:
 - Vor ClampArt® >20,000 Clamps
>350,000 Std.
 - Seit ClampArt® >6,500 Clamps
>135,000 Std.
- Expansion der Clampkapazität durch ClampArt®, unser CE-zertifiziertes modernes Clamp-Gerät



Glukoseclamp

Anwendungsgebiete der Glukoseclamp-Technik

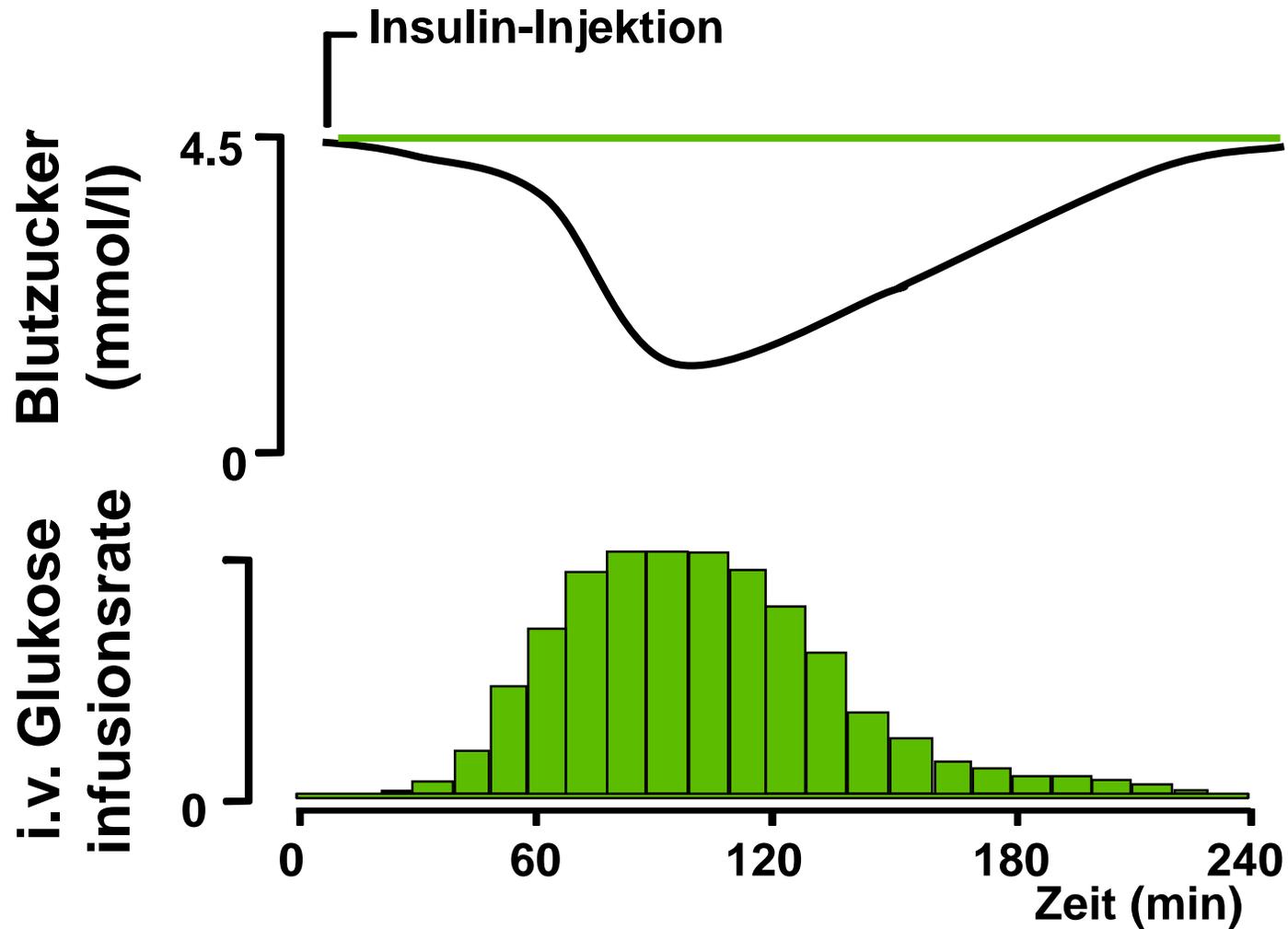


- ◆ Hyperinsulinämischer euglykämischer Clamp, der Goldstandard für die Untersuchung der Insulinsensitivität
- ◆ Hyperglykämischer Clamp zur Bestimmung der Betazellfunktion
- ◆ Hypoglykämischer Clamp zur Quantifizierung der Gegenregulation
- ◆ Pankreatischer Clamp, u.a. für die Bestimmung der metabolischen Rolle der Alpha- und Betazellhormone
- ◆ Metabolische Ströme – in Kombination mit markierten Isotopen
- ◆ ...



Glukoseclamp

Das Prinzip



Kurze Historie des Glukoseclamps

Development of ClampArt



1970ies
Biostator



2004
functional
model



2010
prototype

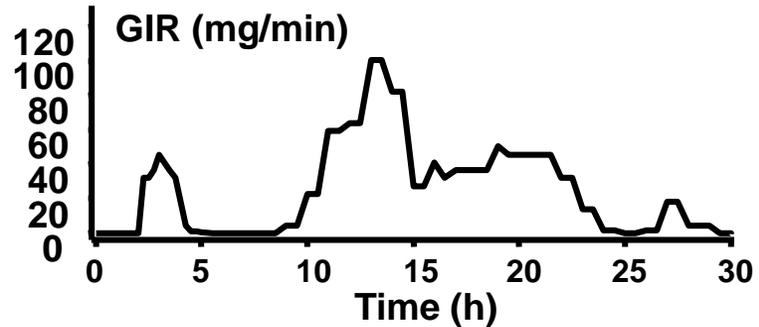


2012
series



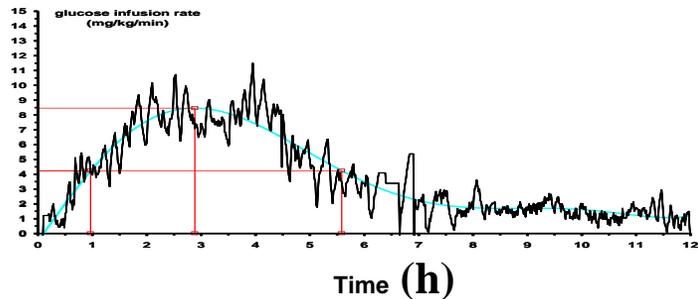
Entwicklungsgeschichte des Glukoseclamps

Manuelle vs. automatisierte Glucoseclamp-Methoden



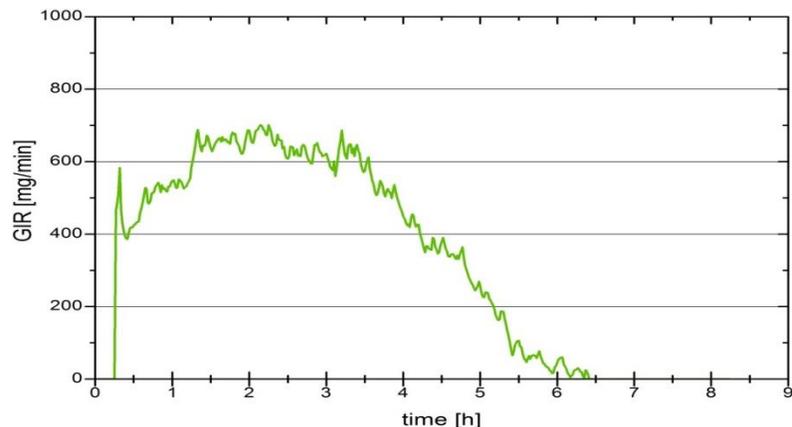
Pro und Kontra des manuellen Clamps

- Risiko wesentliche Zeitpunkte zu verpassen
- Investigator Bias
- Seltene manuelle BZ-Messung und Dosisanpassung
- + Einfache Analyse



Pro und Kontra des semi-automatisierten Clamps

- + Häufige Messung und Dosisanpassung
- + Automatisierte Entscheidungen
- Schwierige Analyse
- Keine Geräte (Biostatoren) mehr verfügbar
- Blutfluss-Schwankungen

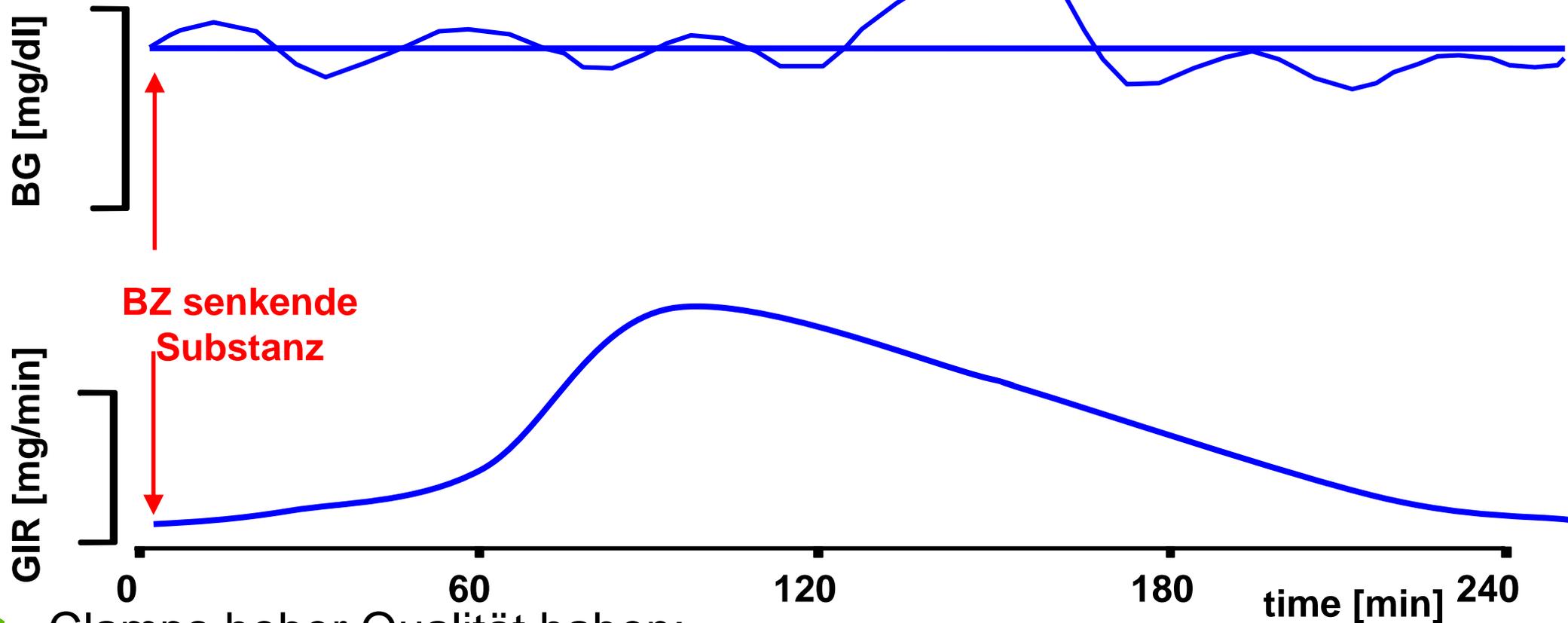


Pro von ClampArt®

- + BZ-Messung alle 6 sec
 - + GIR-Berechnung u. Infusionsraten-Anpassung minütlich
 - + Automatisierte Entscheidungen ohne Investigator Bias
 - + Expertise bzgl. Analyse und Produktion
 - + Normalisierte Blutanalyse für konstante Ergebnisse
 - + Publierte Clampqualität-Parameter
- für transparente und beste Clampdaten-Qualität

Clampqualität

Was heißt das?



Clamps hoher Qualität haben:

- Akkurate BZ-Werte
- Geringe Abweichung vom Zielwert (kein systematischer Shift)
- Geringe CV (geringe Fluktuation des BZ um den Zielwert)



Vorgehen Clamp-Studientag

Subject comes in 

~~48 hours~~


~~24 hours~~
Caffeine
Alcohol
Methylxanthine

~~10 hours~~




Medical check



 Study enrolment



 Subject supine on the bed



Clampvorbereitung

Anschluss an ClampArt



- 1 bis 6 Std. vor Dosierung (08:00h):
Anschluss an ClampArt / **3 Venenverweilkanülen:**

- 1: DLC in eine Handgelenks- oder Handrückenvene, für kontinuierliche BZ-Messung (arterialisiertes Blut / NaCl-Heparinlösung / Glukosesensor)
- 2: in li. Ellenbeuge für PK- und PD-Proben
- 3: in Unterarmvene des anderen Arms – für variable Insulin- oder Glukose- und Kochsalzinfusion



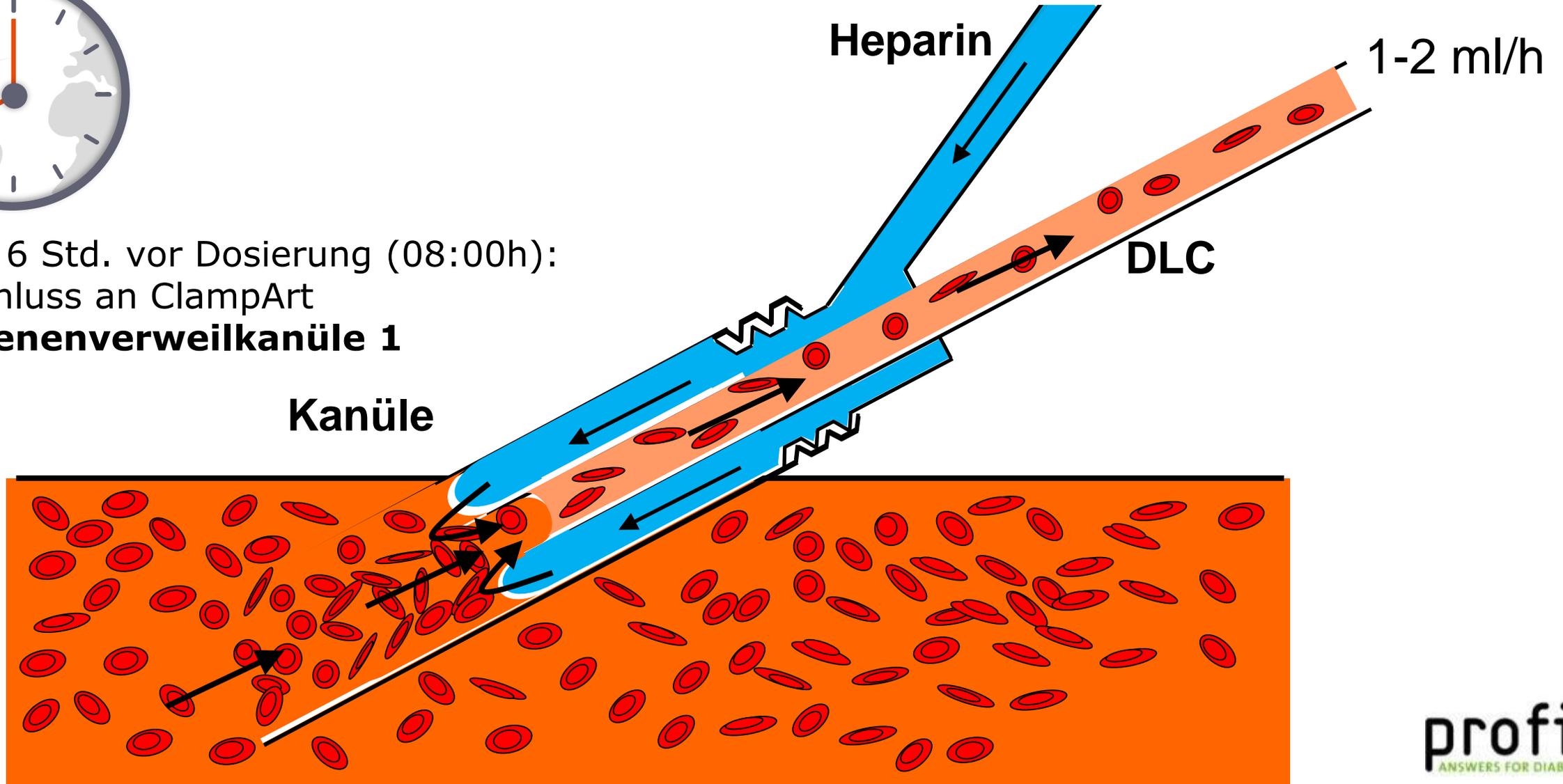
Automatisierte Blutproben

Für kontinuierliches BZ-Monitoring



1 bis 6 Std. vor Dosierung (08:00h):
Anschluss an ClampArt

- **Venenverweilkanüle 1**

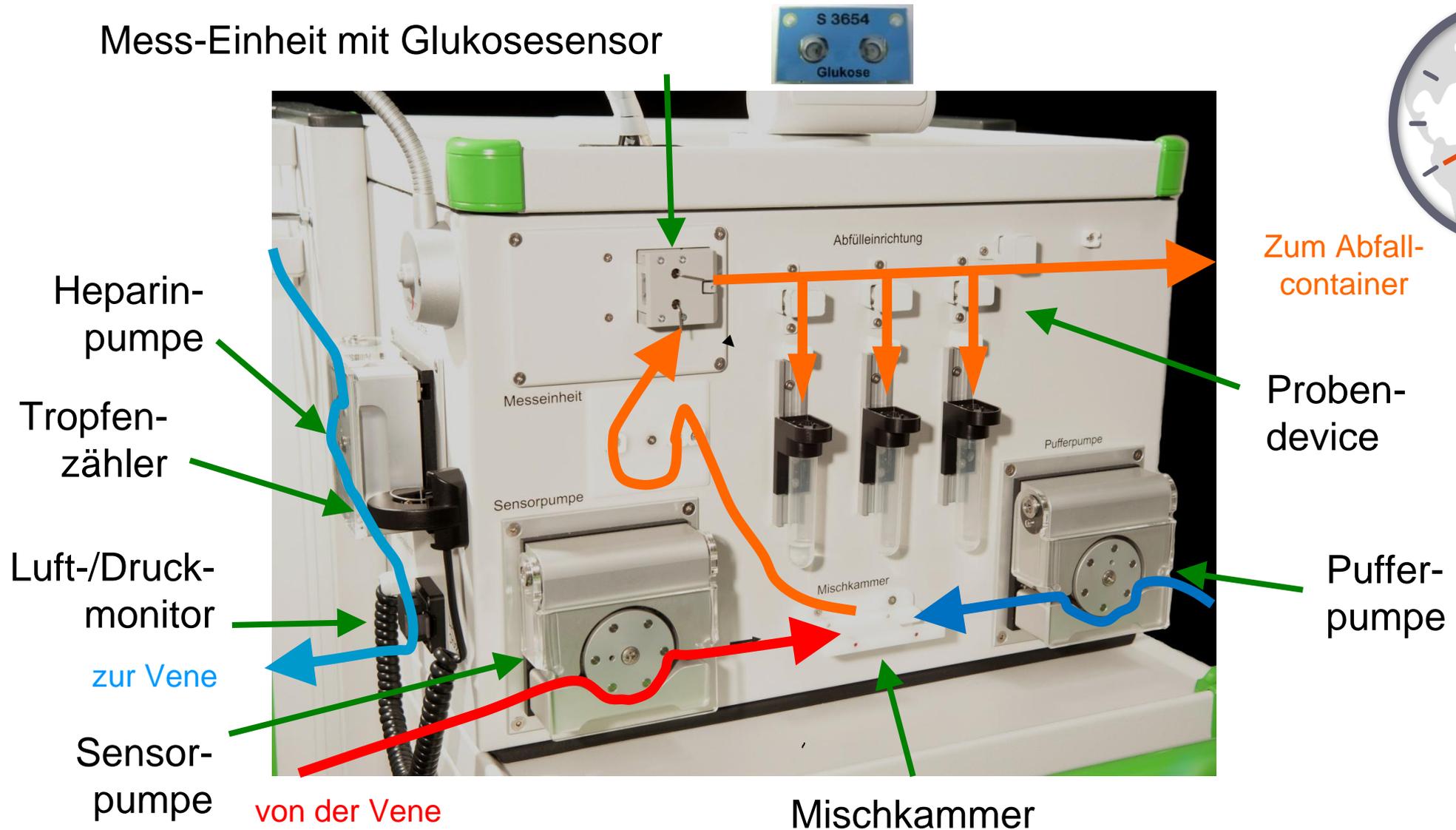


ClampArt

BZ-Mess-Einheit – tägliche Kalibrierung

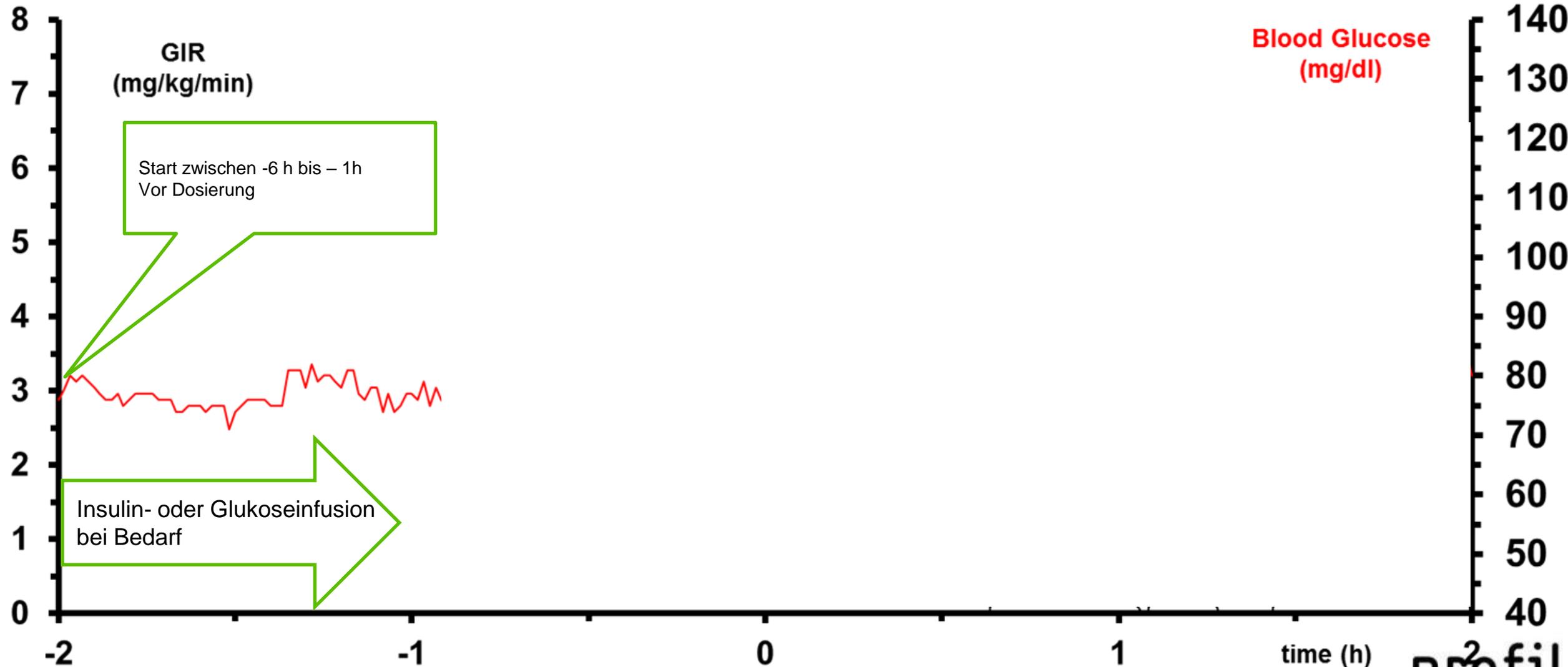


Mess-Einheit mit Glukosesensor



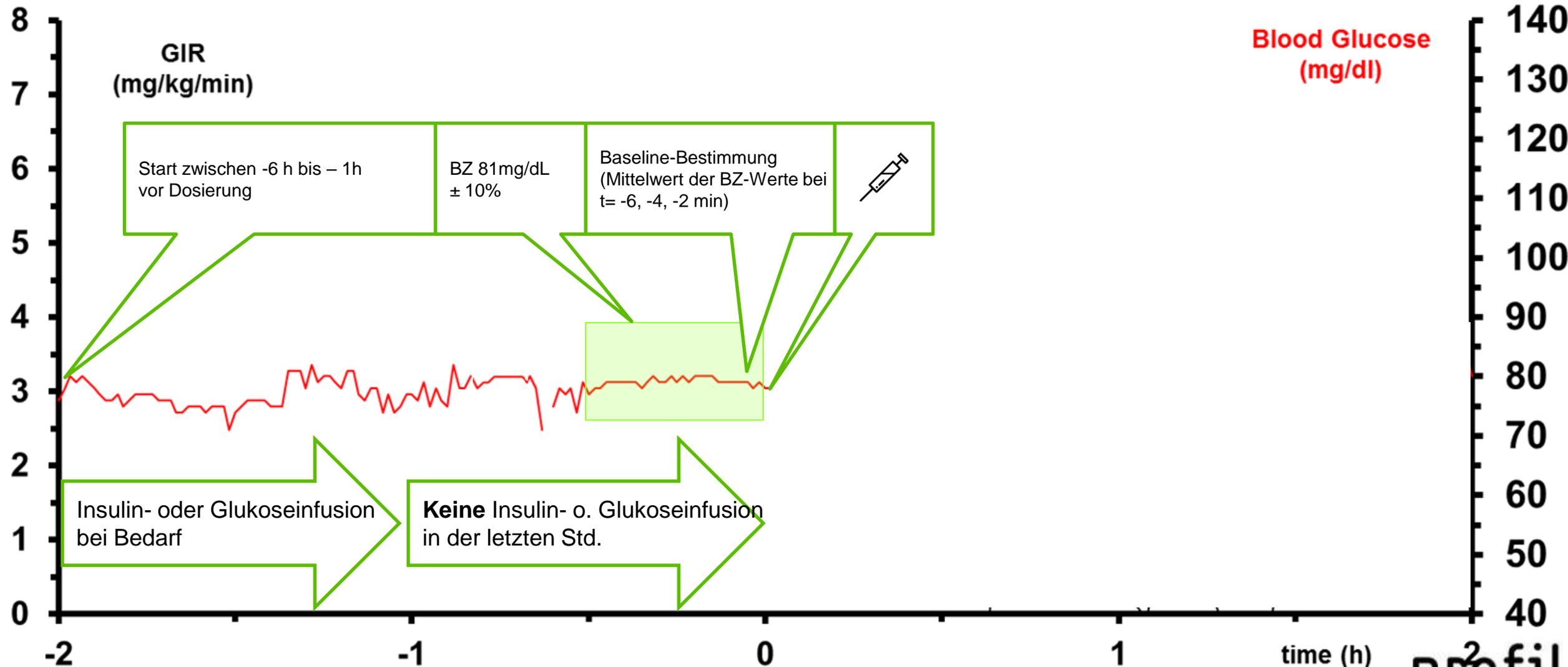
Clampvorbereitung

BZ-Stabilisierungsphase und Dosierung



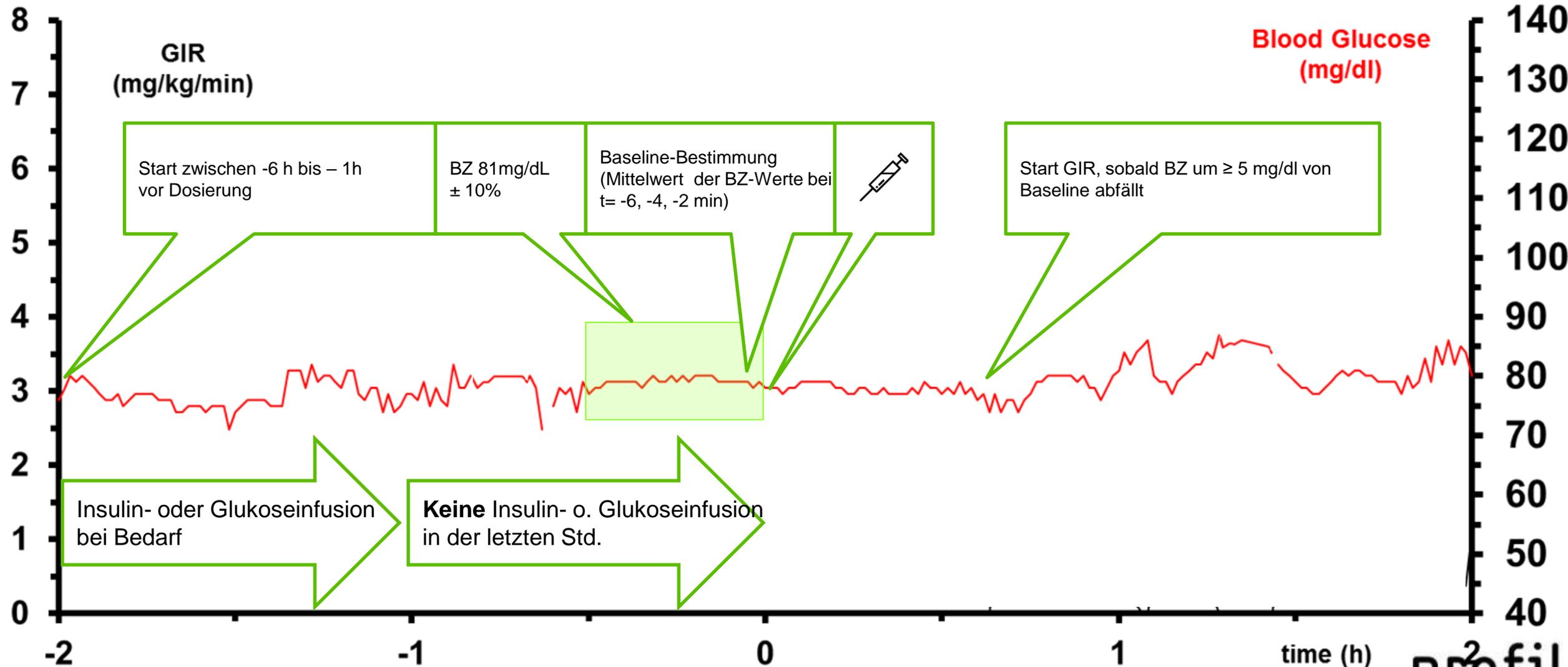
Clampvorbereitung

BZ-Stabilisierungsphase und Dosierung



Clampvorbereitung

BZ-Stabilisierungsphase und Dosierung



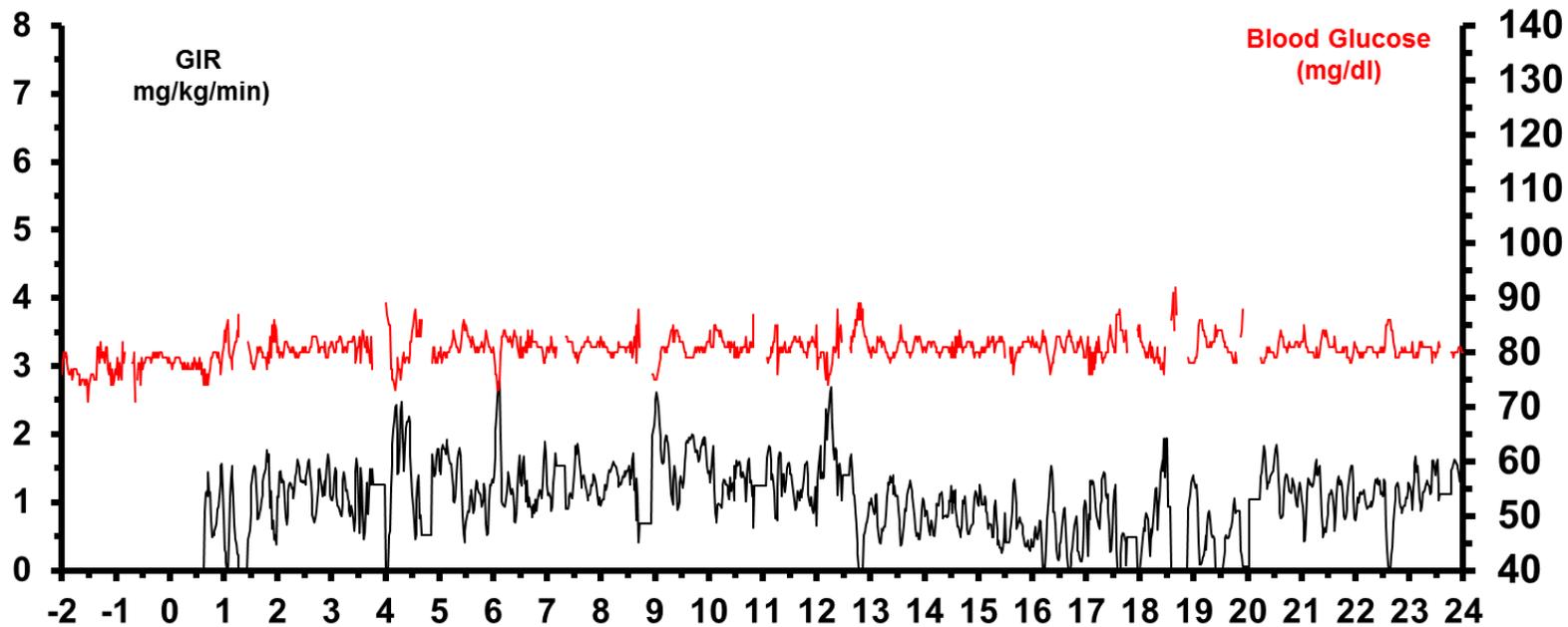


Clampvorbereitung

Post-Dosierungsphase



- Fortführen des Clamps bis zum definierten Ende, z.B. 24 Std.
- Blutabnahmen für BZ, Insulin (PK), C-Peptid je nach Prüfplan



Glucoseclamp

Ende der Clamp-Prozedur



Ende der Prozeduren



Mahlzeit



Prüfung Sicherheit



Entlassung des
Teilnehmers

Profil – Arzneimittelentwicklung

Große Erfahrung in klinischen Arzneimittelstudien



Große Erfahrung in der...

...klinischen Entwicklung von

- Insulin Analoga, biosimilar Insulinen, alternativer Insulinapplikation
- Inkretinen, oralen Antidiabetika
- Medizinprodukten

...der Untersuchung von

- Adipositas und Prädiabetes
- Impaired glucose tolerance
- Komorbiditäten, NAFLD/NASH
- Kardiodiabetes
- Diabeteskomplikationen



Profil führt klinische Studien mit Medizinprodukten zur Unterstützung der Diabetestherapie durch



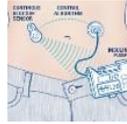
BZ Messung

- SMBG
- CGM
- Minimal Invasiv
- Nicht-invasiv



Insulinverabreichung

- Katheter-Pumpen
- Pflaster- Pumpen
- ID Infusion
- Pens
- Inhalations-geräte



Künstliches Pankreas

- Uni-hormonal
- Bi-hormonal
- Off-the-shelf components
- Neue hardware
- Algorithmus



Klinische Betreuung

- BZ- Monitoring
- Infusions-Systeme
- Closed-loop Systeme



eHealth

- Elektron. Tagebuch
- Tele-monitoring
- Cloud computing
- Bolus-Rechner

Erfolgsfaktoren

Umfangreiches Portfolio an Untersuchungsmethoden



Glukosestoffwechsel

- Automatisierte Glukoseclamps (eu-, hypo-, hyperglykämisch, oder pankreatischer Cclamp) mittels ClampArt
- Untersuchung der Insulinsensitivität und/oder Betazellfunktion minimal model (FSIVGT)
- Isotopenverdünnungstechnik einschl. Doppel- o. Triple Tracertechnik

Kardiovaskuläre Methoden

- Bildgebende Verfahren einschl. Echokardiographie, Kontrast-Ultraschall, Intima-Media-Dicke, MRT (Kollaboration)
- Vaskuläre Funktionstests einschl. Flow-Mediated Vasodilatation (FMD), Tonometrie und venöse Verschlussplethysmographie
- Autonome Funktionstests einschl. Herzfrequenzvariabilität
- Mikroneurographie
- Bestimmung des Plasmavolumens

Metabolic Ward

- Standardisierte Nährstoffzufuhr einschl. Metabolischer Bilanzstudien mit individuell zugeschnittener, hoch- standardisierter Nahrungs- bzw. Nährstoffzufuhr
- Indirekte Kalorimetrie zur Quantifizierung von Ruheumsatz und Substratoxidation
- Erhebung von Appetit Hunger, Sättigung unter Verwendung eines all-you-can-eat-Buffets und computerisierter visueller Analogskalen

Endokrinologie und Diabeteskomplikationen

- Laser-Doppler
- Neurologische Untersuchung inkl. NSS (Neuropathy Symptom Score) und NDS (Neuropathy Disability Score)
- Untersuchung der Magenentleerung inkl. 13C Atemtest, Ultraschall des Magens und Paracetamol-Test
- Nervenleitgeschwindigkeit (Kooperation)
- Quantitative sensorische Tests: Sensitivitätsuntersuchung zur Neuropathiediagnostik
- Fundusfotographie oder Netzhautuntersuchung (Augenarzt)
- Untersuchung des Schmerzempfindens mittels computerisierter visueller Analogskalen

Adipositas

- Körperzusammensetzung und Fettverteilung mittels Air displacement Plethysmographie (BOD POD) und MRT
- Fettgewebs- und Muskelbiopsien
- Funktionelle metabolische und zentrale Untersuchungen mit MRI/MRS (Kooperation)
- Lipolyse (Mikrodialyse-Technik)

Viele weitere...

Erfolgsfaktoren

Wissenschaftliche Expertise



- ◆ Leitung wissenschaftliche Aktivitäten:
Dr. Tim Heise und Prof. Dr. Jan Hans de Vries
- ◆ > 400 Vorträge bei nationalen und internationalen Kongressen (bis 2018)
- ◆ > 360 peer-reviewed Manuskripte veröffentlicht
- ◆ Als Consultants Beteiligung an FDA Advisory Board Meetings und bei EMA Scientific Advice Meetings
- ◆ Consulting Team Clinical Development



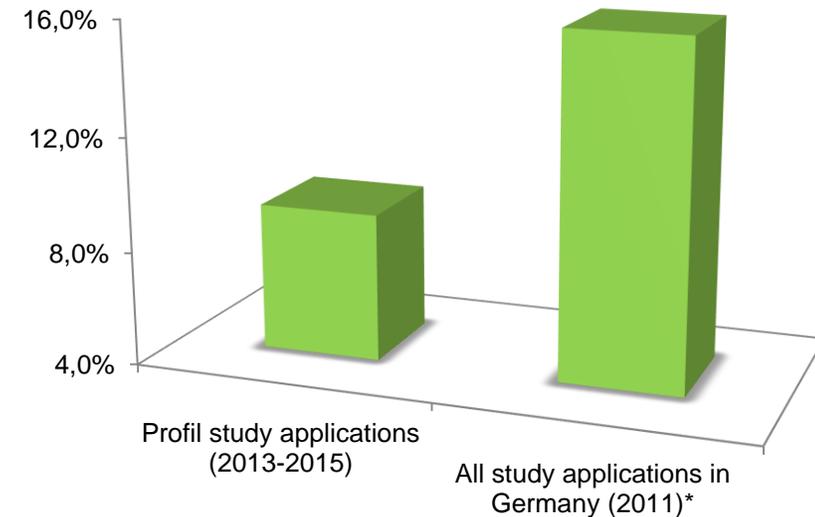
Erfolgsfaktoren

Regulatory Affairs



- Eigene Regulatory Affairs Abteilung
- 2 Masters of Drug Regulatory Affairs
- Große Erfahrung bzgl. Einreichungsprozess von AMG-/MPG-/IIT-Studien
- Gute Kontakte zu EK, BfArM und weiteren relevanten Stellen

Applications with formal errors pursuant to §8 (1) GCP-V according to Ethics Committee



Erfolgsfaktoren

GMP zertifizierte Pharmazie



- ◆ Hoch qualifiziertes IMP Team:
2 Qualified Persons, 3 Pharmazeuten, 4 Pharmazie-Associates,
6 Pharmacy Support, 2 GMP QA Manager (Support)
- ◆ Herstellerlaubnis – genehmigt von zuständiger Behörde
- ◆ Herstellung von oralen/sc/iv Lösungen und Suspensionen,
Rekonstitution, Verdünnung und pH Adjustierung unter
aseptischen Bedingungen sowie Vorbereitung von
verblindeter Studienmedikation
- ◆ Individuelle Services für IMP-bezogene Anforderungen
Import, Bereitstellung, Kennzeichnung und Herstellung,
Consulting bzgl. Herstell-Instruktionen, Vernichtung



Erfolgsfaktoren

Qualitätsmanagement - ISO



- ISO 9001-2015 zertifiziertes QA-System in beiden Profil Zentren
- Routine interne Qualitätskontrolle von Source- und CRF-Daten





- GMP Inspektion (März 2016) Bezirksregierung Düsseldorf
 - Inspektion erfolgreich
 - Erweiterung der Herstellerlaubnis
- FDA Inspektion (2018)
 - Inspektion erfolgreich
 - Keine findings
 - Keine FDA 483 form oder Warning Letter
- EMA Inspektion (Mai 2019)
 - Inspektion erfolgreich



- ◆ Team aus 17 hoch qualifizierten Datenmanagern (plus 3 Datenmanager Associates/Support)
- ◆ Komplettes Datenmanagement für >100 Studien/ Eigenes „edy System“ bei >50 Studien eingesetzt
- ◆ Zahlreiche erfolgreich bestandene Audits seitens „big pharma“
- ◆ 2 erfolgreiche FDA Inspektionen ohne jegliche findings
- ◆ Erfolgreiche EMA Inspektion ohne jegliche findings
- ◆ 3 Wo vom letzten Monitoring bis zum Schluss der Datenbank
- ◆ Automatischer Labordatentransfer von Partnerlabor in die Datenbank (alle 30 min)

Erfolgsfaktoren

Medical Writing

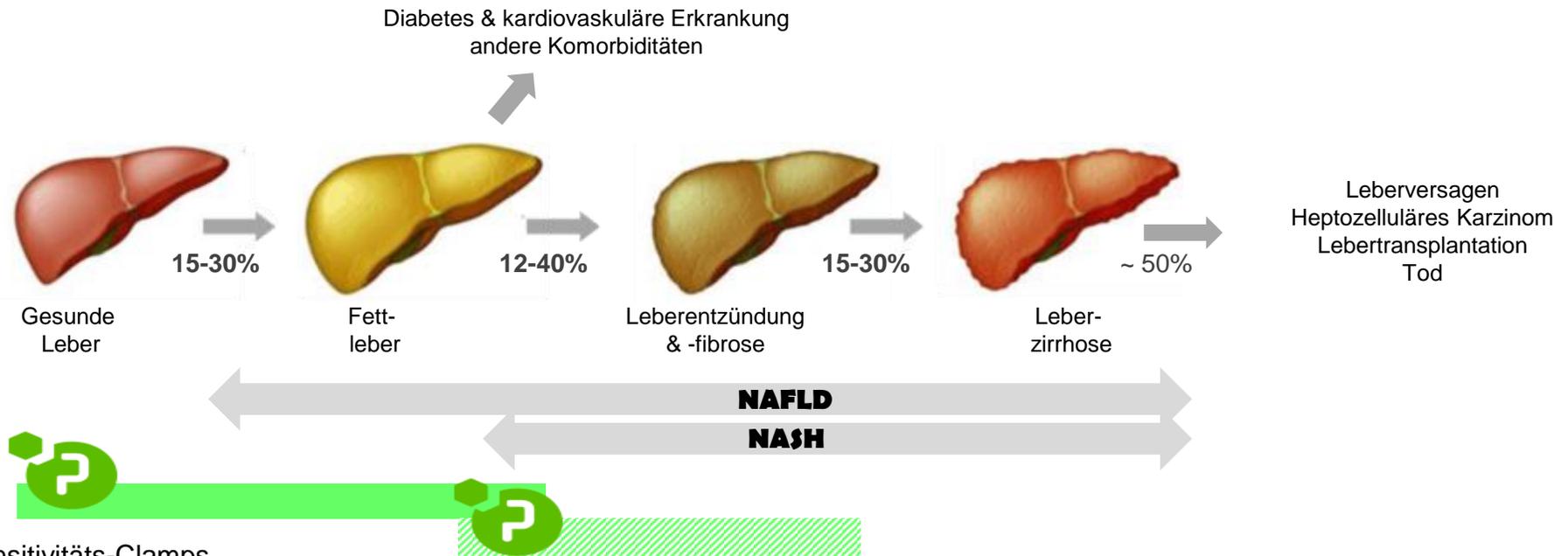


- ◆ 4 hocherfahrene Medical Writer
- ◆ 1 Clinical Publisher
- ◆ Enge Kooperation mit PI, Projekt Development und Statistikern
- ◆ >100 Clinical Study Reports erstellt von Profil

Besondere Studien: NAFLD/NASH

Nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD)

Profil Services



- Insulinsensitivitäts-Clamps
- Kardiovaskuläre Untersuchung
- Energieverbrauch
- Körperzusammensetzung
- MRI/MRS-basierte Leberfett-Quantifizierung
- Sicherheit & Verträglichkeit

- Transiente Elastographie (TE)
 - Ultraschall-basierte Untersuchung der Lebersteifheit
 - Magnetische Resonanz-Elastographie
- Controlled attenuation parameter (CAP)
 - Gleichzeitige Ultraschall-basierte Untersuchung des Leberfettgehalts

Besondere Studien: Bridging-Studien

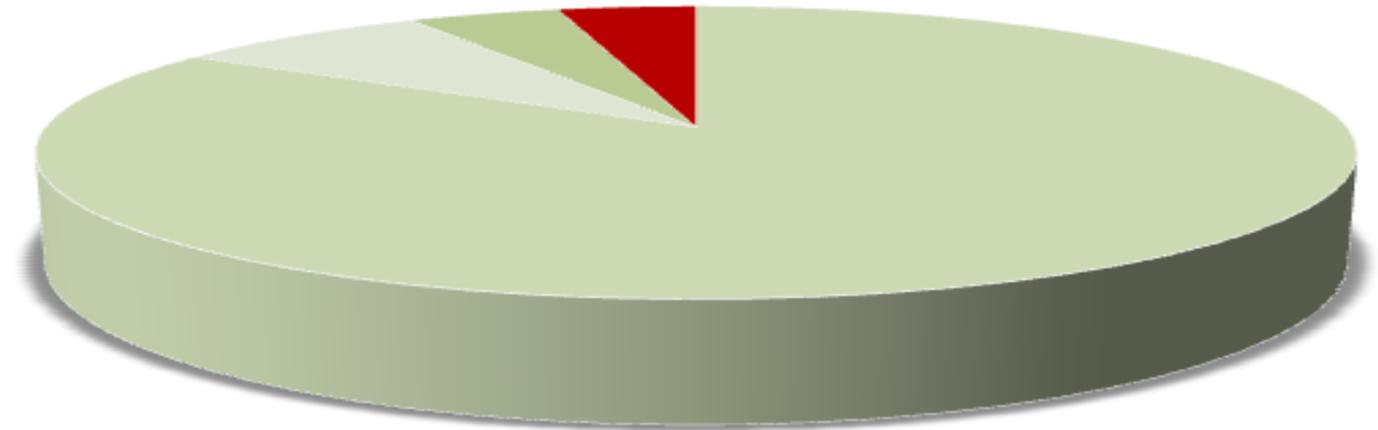
Historie

Erfolgreiche Durchführung von >20 ethnischen Bridging-Studien



- ◆ Etwa 5% aller Profil-Studien sind ethnische Bridging-Studien
- ◆ Möglichkeiten für chinesische und japanische Bridging-Studien

>20 ethnische Bridging Studien



Besondere Studien: Biosimilar Studien

Biosimilar-Studien bei Profil



- ◆ Bisher >30 Biosimilar Insulinstudien bei Profil, meist gemäß der neuen EU-Guidelines
- ◆ Studien gemäß EU- und US-Guidelines möglich – Datenakzeptanz von EMA und FDA
- ◆ Profils Erfahrung + eigenes automatisiertes Glukose-clamp-Device , ClampArt, macht Profil zum geeigneten Partner für solche Studien



Glucose clamps why?

Regulatory requirement



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/CHMP

Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues

(26 February 2015, CHMP/BMWP/32775/2005_Rev.1)

5. Clinical studies

Insulin clamp studies

There is general agreement that the **euglycaemic hyperinsulinaemic clamp technique is the best available method for the measurement of insulin action**. In these clamp experiments, the plasma insulin concentration is raised (e.g. by subcutaneous injection of insulin) and the blood-glucose level maintained (“clamped”) at a pre-defined level by means of a variable infusion of glucose.



Profil Studiennetzwerk Diabetes

Zusammenarbeit mit Arztpraxen und medizinischen Organisationen für Dialog und Probandenansprache



profil
ANSWERS FOR DIABETES

Ihr persönlicher Kontakt:



Dr. Sabine Arnolds
Medical Liaison **Neuss**
sabine.arnolds@profil.com
Mobil : 0175 4120263



Stephan Gantz
Medical Liaison **Mainz**
Stephan.gantz@profil.com
Mobil: 0170 2272344

Wir besuchen Sie gerne und informieren Sie über die Möglichkeiten unserer Zusammenarbeit.



Aktuelles Studienbeispiel bei Profil

Studie J2A-MC-GZGC

Wir suchen für eine klinische Studie Teilnehmer mit Diabetes mellitus Typ 2:

- Männliche und weibliche Teilnehmer mit Diabetes mellitus Typ 2
- Diagnose des Diabetes mellitus seit mindestens 6 Monaten
- Behandlung des Diabetes mellitus mit Diät und körperlicher Aktivität oder mit Metformin seit mindestens 3 Monaten
- Alter zwischen 18 und 64 Jahren, jeweils einschließlich
- Nichtraucher oder Raucher mit max. 10 Zigaretten/Tag; während der stationären Aufenthalte muss das Rauchen eingestellt werden

Die Studie beinhaltet nach einem Aufklärungsgespräch und einer Voruntersuchung:

- 8 -9 ambulante Besuche abhängig von der Kohorte (7 - 8 Aufenthalte mit der Dauer von ca. 1 bis 2 Stunden, 1 Aufenthalt mit der Dauer von ca. 14 Stunden).
- 4 stationäre Aufenthalte (2 Aufenthalte für ca. 4 Tage, 1 Aufenthalt für ca. 3 Tage und 1 Aufenthalt für ca. 2 Tage)

Die Gesamtdauer der Studie pro Teilnehmer beträgt zwischen 94 und 133 Tage.

Die Teilnehmer erhalten eine angemessene Aufwandsentschädigung für diese Studie.



Aktuelles Studienbeispiel bei Profil

Studie J1R-MC-GZFA

Wir suchen für eine klinische Studie (Erstanwendung am Menschen) gesunde Teilnehmer und Teilnehmer mit Diabetes mellitus Typ 2:

- männliche und weibliche gesunde Teilnehmer (Teil A) sowie Teilnehmer mit Diabetes mellitus Typ 2 (Teil B)
- Alter zwischen 20 und 45 Jahren, beides einschließlich (Teil A) und zwischen 20 und 65 Jahren, beides einschließlich (Teil B)
- Nichtraucher oder Raucher mit max. 10 Zigaretten/Tag; während der stationären Aufenthalte muss das Rauchen eingestellt werden

Teil A:

- Body Mass Index (BMI) zwischen 18,5 bis 35 kg/m², beides inklusive
- Die Studie beinhaltet nach einem Aufklärungsgespräch
 - 7 ambulante Besuche (Dauer jeweils ca. 1 Stunde)
 - 1 stationären Aufenthalt (Dauer 5 Übernachtungen)

Teil B:

- Body Mass Index (BMI) zwischen 27 bis 40 kg/m², beides inklusive
- Diagnose des Diabetes mellitus seit mindestens 6 Monaten
- Diabetes mellitus seit mindestens 3 Monaten behandelt mit:
 - Metformin
 - DDP4-Hemmer mit oder ohne Metformin, oder GLP-1-Rezeptor-Agonist mit oder ohne Metformin Metformin Mono

Die Studie beinhaltet nach einem Aufklärungsgespräch:

- 13 ambulante Besuche (Dauer jeweils ca. 1 Stunde)
- 1 stationären Aufenthalt (Dauer 5 Übernachtungen)

Die Gesamtdauer der Studie pro Teilnehmer beträgt zwischen 43 und 115 Tagen.

Die Teilnehmer erhalten eine angemessene Aufwandsentschädigung für diese Studie.



Thank you very much!

