



Mix·x



ANALISI PREDITTIVA con MACHINE LEARNING

PAZIENTI CON DIABETE TIPO 2 TRATTATI CON ANALOGHI DEL GLP1
PROBABILITA' DI ANDARE A TARGET ENTRO 1 ANNO DALL'INTENSIFICAZIONE CON INSULINA



Awarded "One of the Ten Most Disruptive Technologies" by MIT Sloan

Gartner

Recognized by Gartner as Cool Vendor in #AI Core Tech for 2020.

Razionale

Nonostante la grande efficacia della terapia con gli analoghi del GLP-1 sia sul controllo glicometabolico sia sul controllo del peso, ampiamente dimostrata in numerosi trial clinici e studi osservazionali, oltre ai noti effetti protettivi cardiovascolari, cerebrali e più recentemente anche renali, molti soggetti con diabete tipo 2 in cui è stato avviato trattamento con GLP-1 RA necessitano di una successiva intensificazione della terapia per raggiungere i target di HbA1c indicati dalle linee guida.

Sono molto pochi gli studi presenti in letteratura che hanno valutato gli scenari successivi al fallimento della terapia con GLP-1 RA nel raggiungere un adeguato controllo glicemico.

Background e analisi eseguite

Sfruttando l'immenso valore del dataset **Annali AMD**, specchio dell'assistenza specialistica diabetologica in Italia, abbiamo voluto valutare diversi aspetti inerenti il trattamento con GLP-1 RA in *real life*, utilizzando strumenti di *business intelligence* e *machine learning*:

- **POSIZIONAMENTO CLINICO DEI GLP-1 RA e ANALISI DELLE TERAPIE DI PROVENIENZA E DI ASSOCIAZIONE**
- **ANALISI DELLA SITUAZIONE ENTRO 12 MESI DALL'INIZIO DELLA TERAPIA CON GLP-1 RA:** confronto tra due sottopopolazioni (i soggetti che ad un anno dall'avvio della terapia con GLP-1 RA non hanno subito alcuna intensificazione terapeutica e quelli che sono stati intensificati entro 12 mesi)
- **ANALISI DELLE DIFFERENTI STRATEGIE D'INTENSIFICAZIONE TERAPEUTICA E DELLE TEMPISTICHE DI INTENSIFICAZIONE**
- **ANALISI DELL'EFFICACIA DELLE DIVERSE STRATEGIE D'INTENSIFICAZIONE**

Queste analisi sono già state inserite nel sito ammedi in un [report dedicato](#), di cui riportiamo ora una estrema sintesi

L'OBIETTIVO DELLA PRIMA PARTE DELLO STUDIO E' STATA LA VALUTAZIONE DELLE DIVERSE STRATEGIE DI INTENSIFICAZIONE TERAPEUTICA E I RELATIVI OUTCOME, IN REAL LIFE, NEI SOGGETTI CON DIABETE TIPO 2 IN TERAPIA CON GLP1-RA PRESENTI NEL DATASET AMD

- La **strategia di intensificazione** maggiormente scelta in real life è l'aggiunta di OAD (56.8% dei casi), seguita dall'aggiunta di insulina basale (19%). In circa il 10% dei soggetti l'intensificazione avviene con la sostituzione del GLP1-RA con insulina basale e nel 10% con passaggio a basal-bolus. La sostituzione con l'associazione preconstituita avviene in meno del 5% dei soggetti
- Sono state valutate **le caratteristiche dei pazienti intensificati con le diverse strategie terapeutiche**: l'intensificazione della terapia con GLP1-RA con OAD avviene in soggetti meno scompensati e con una durata di malattia più breve; l'intensificazione con aggiunta di insulina basale avviene in soggetti più scompensati, con maggior durata di malattia e maggiori complicanze; l'intensificazione della terapia con sostituzione del GLP1-RA con insulina basale avviene in soggetti più giovani e obesi, con meno complicanze; l'aggiunta di insulina rapida o passaggio a basal-bolus in soggetti più scompensati e obesi, con una durata maggiore di malattia e un maggior numero di complicanze. L'intensificazione della terapia con passaggio a preconstituita avviene in soggetti più magri, più anziani e con maggior durata di malattia
- E' stata valutata successivamente **l'efficacia delle diverse strategie di intensificazione**: la maggiore riduzione della glicata si ottiene con l'aggiunta di insulina basale, la persistenza in terapia del GLP-1 consente di ottenere un ulteriore calo di peso, l'intensificazione con OAD si accompagna ad una maggiore % di raggiungimento dei target, l'intensificazione con insulina rapida o soprattutto il passaggio a basal-bolus si accompagna ad aumento del peso e a % peggiori di raggiungimento dei target; risultati migliori con lo switch ad associazione preconstituita
- In tutte le strategie terapeutiche emerge una scarsa titolazione della terapia insulinica

ANALISI PREDITTIVA

**PROBABILITA' DI ANDARE A TARGET ENTRO 1 ANNO DALL'INTENSIFICAZIONE
CON INSULINA NEI SOGGETTI CON DIABETE TIPO 2 TRATTATI CON
ANALOGHI DEL GLP1**

Obiettivi dell'analisi

L'analisi è stata condotta, mediante l'utilizzo di algoritmi di machine learning trasparente, nei soggetti con diabete tipo 2 presenti nel dataset AMD, in trattamento con GLP-1 RA e non a target, che sono stati intensificati con insulina.

Gli obiettivi sono stati quelli di:

- *Valutare la probabilità di andare a target (HbA1c <7.5%) entro un anno dall'intensificazione con insulina*
- *Individuare i valori soglia di glicata e della tempistica di intensificazione che rendono più probabile il raggiungimento del target*
- *Fenotipizzare i pazienti (individuazione delle combinazioni di caratteristiche) per cui è più probabile/meno probabile il raggiungimento del target entro 12 mesi dall'insulinizzazione.*

Modello predittivo/conoscitivo per individuare i valori soglia delle tempistiche e del livello di glicata al momento dell'insulinizzazione che rendono più probabile il raggiungimento del target a 12 mesi dall'insulinizzazione*

PAZIENTI

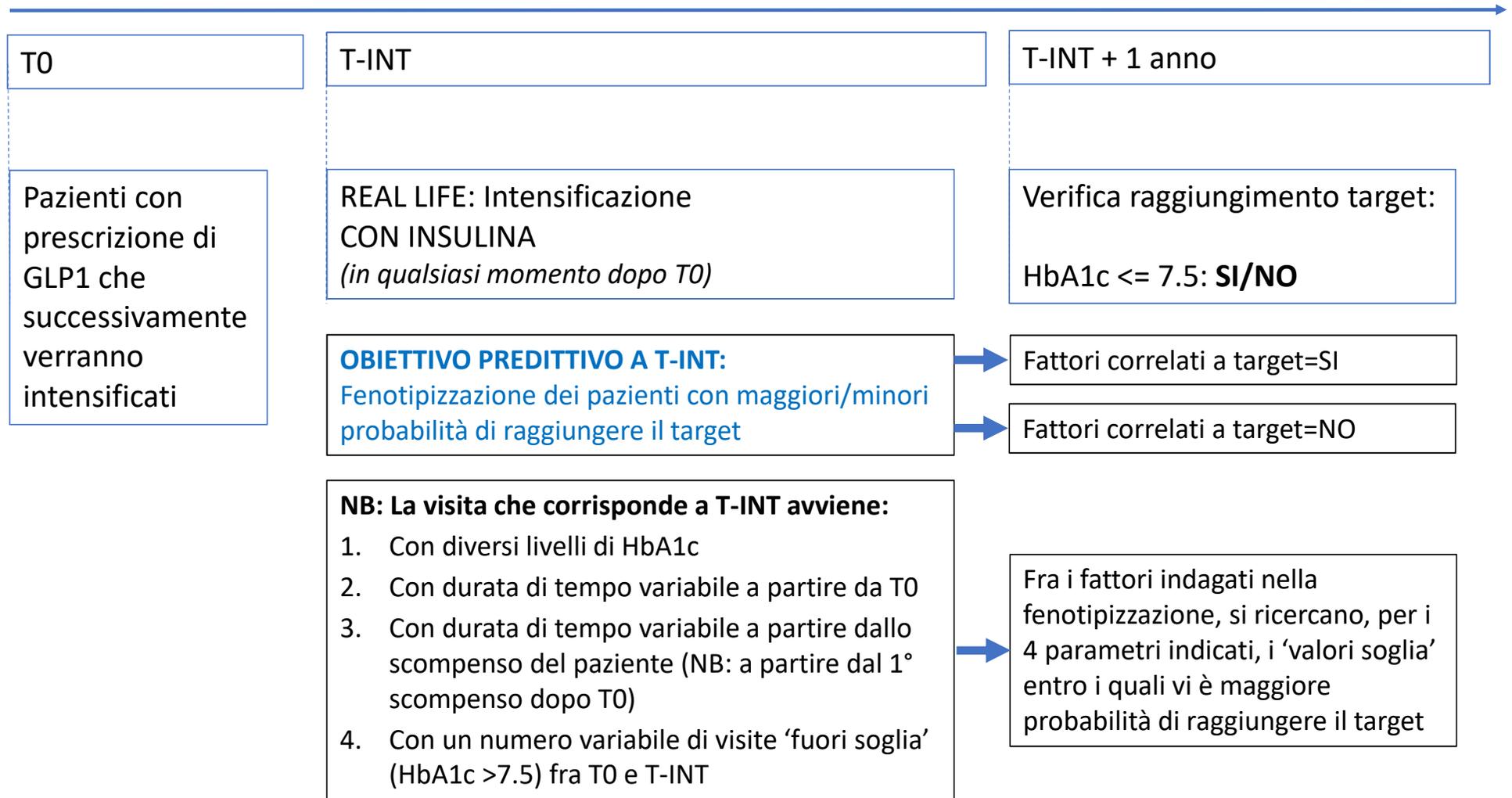
Pazienti con GLP-1 (+qualsiasi altra terapia orale), che ad un certo punto vengono insulinizzati.

DOMANDA

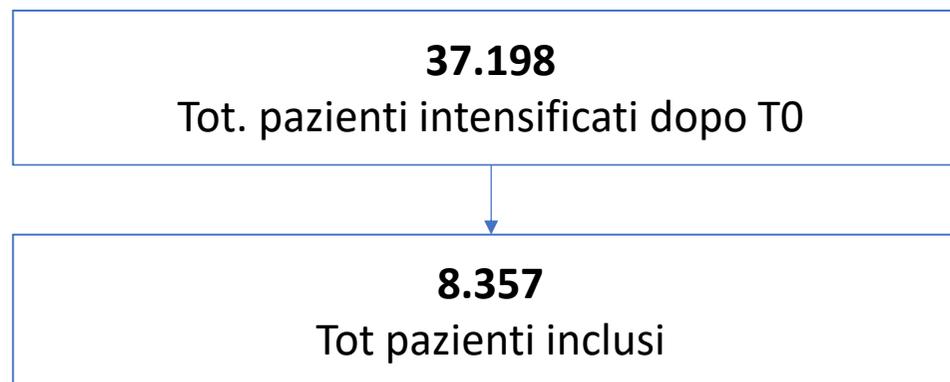
1. Individuare con la Logic Learning Machine Rulx i valori soglia delle tempistiche (dal momento dello scompenso metabolico del paziente al momento dell'insulinizzazione) e del livello di glicata al momento dell'insulinizzazione che rendono più probabile il raggiungimento del target entro 12 mesi dall'insulinizzazione stessa;
2. Fenotipizzazione dei pazienti (individuazione delle combinazioni di caratteristiche) per cui è più probabile/meno probabile il raggiungimento del target entro 12 mesi dall'insulinizzazione.

*L'OUTCOME DI VALUTAZIONE DEI RISULTATI DELL'INSULINIZZAZIONE È STATO FISSATO A '12 MESI DOPO L'INSULINIZZAZIONE' SU INDICAZIONE DEL MACHINE LEARNING

SCHEMA DELL'ANALISI PREDITTIVA E DI FENOTIPIZZAZIONE



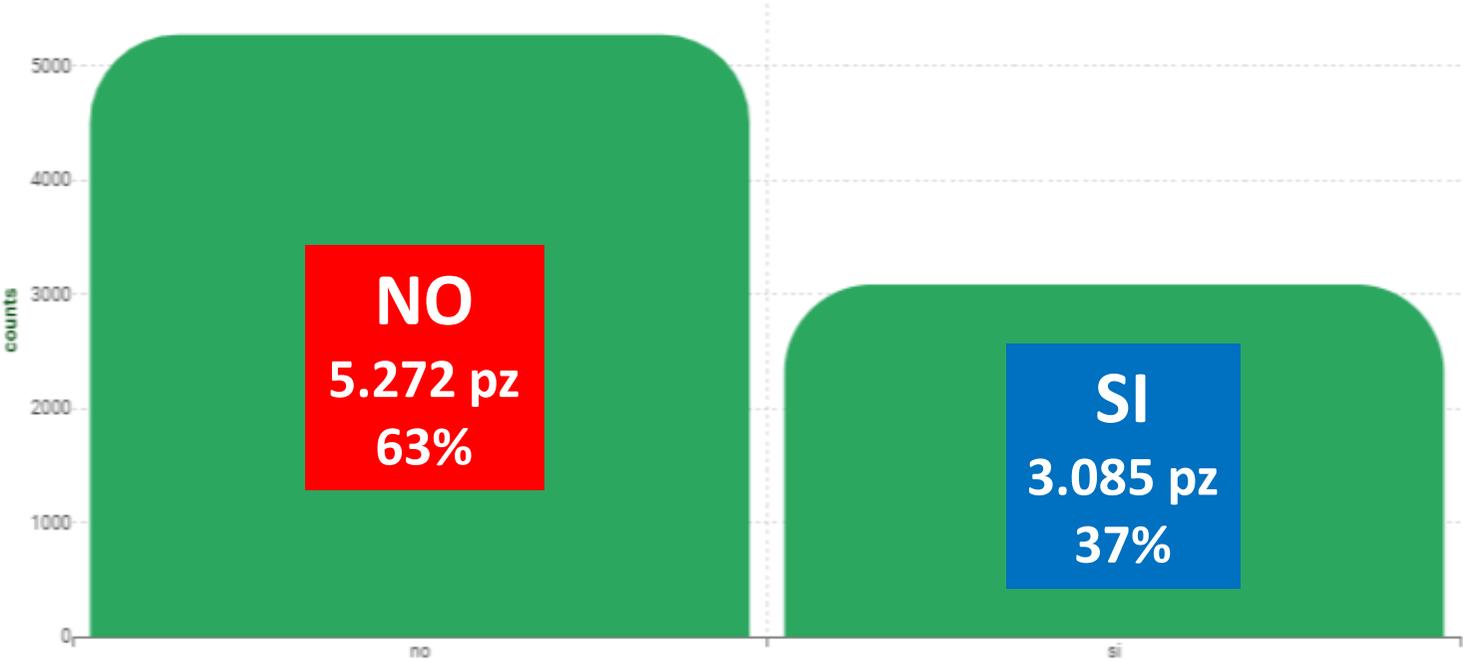
CRITERI D'INCLUSIONE E NUMERICHE



Sono stati inclusi i pazienti che:

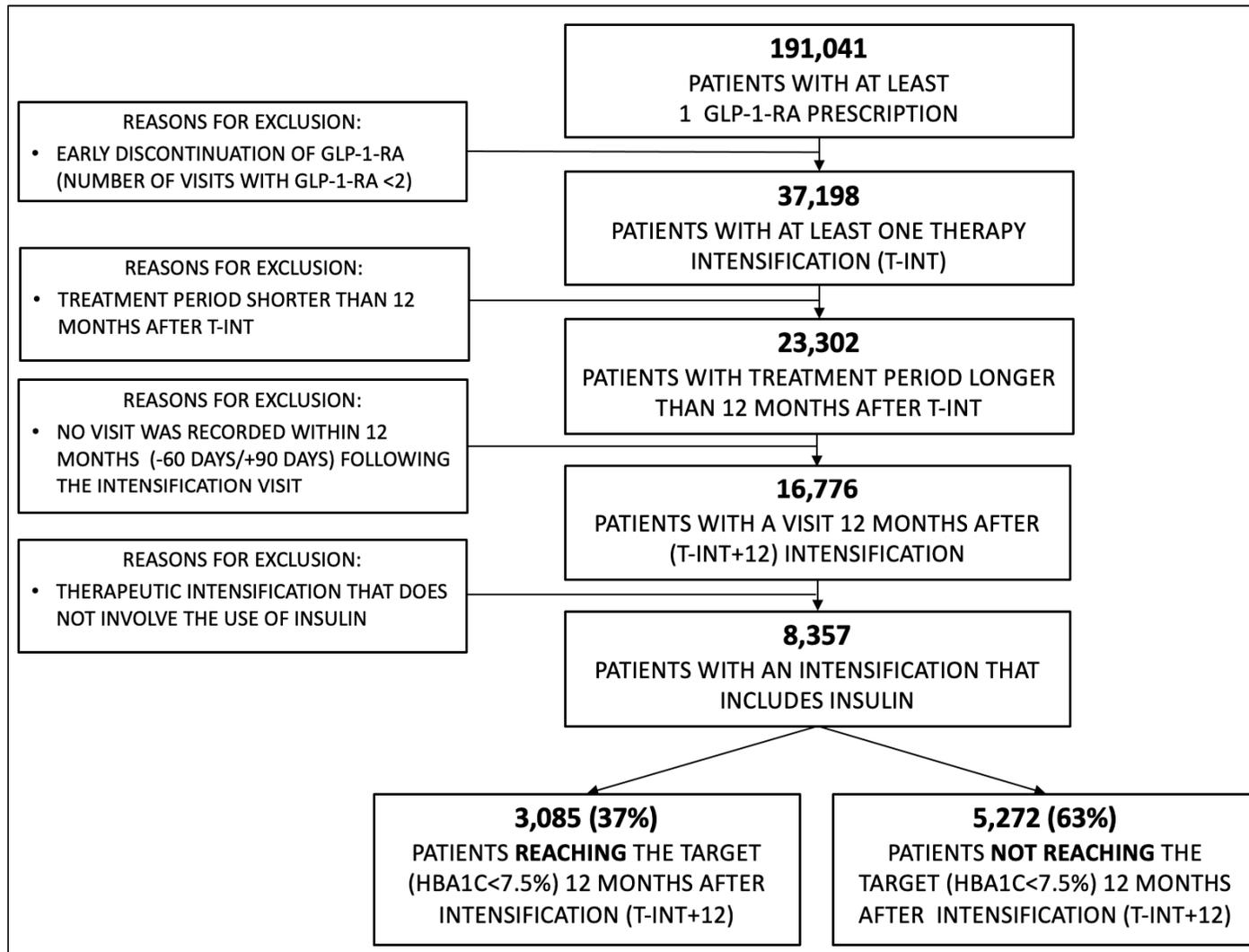
- 1) hanno almeno 1 anno di trattamento dopo T-INT;
- 2) hanno una visita 'intorno' a T-INT + 12mesi (-60gg/+90gg);
- 3) sono stati intensificati con una terapia che comprende insulina

POPOLAZIONE SUDDIVISA IN FUNZIONE DEL RAGGIUNGIMENTO DEL TARGET SI/NO



Popolazione complessiva: 8.357 pazienti

FLOW-CHART DELLA SELEZIONE DEI PAZIENTI



CARATTERISTICHE AL BASELINE DEI PAZIENTI TARGET-SI E TARGET-NO (1)

	Target-SI		Target-NO	<i>p</i>
	Pazienti che raggiungono il target (HbA1c < 58 mmol/mol (7.5%)) 12 mesi dopo l'insulinizzazione		Pazienti che NON raggiungono il target (HbA1c < 58 mmol/mol (7.5%)) 12 mesi dopo l'insulinizzazione	
n. pazienti nel gruppo e % del totale del gruppo				
	3,085 (37%)		5,272 (63%)	
Maschi, n (% nel gruppo)				
	1,894 (61.4%)		2,954 (56%)	
Age, years				
Mean±SD	64.8 (9,5)		62.6 (9.5)	<0.01
Durata di malattia (mesi)				
Mean±SD	176 (86)		169 (83)	<0.01
HbA1c, mmol/mol (%)				
Mean±SD	68 (15.3) (8.39-1.43)		77.5 (15) (9.24-1.37)	<0.01
Glicemia a digiuno, mg/dl				
Mean±SD	180 (58)		200 (61)	<0.01
eGFR				
Mean±SD	76 (24)		79 (23)	<0.01
Creatinina				
Mean±SD	1.02 (0.46)		0.96 (0.40)	<0.01
Pressione sistolica				
Mean±SD	136.5 (17.8)		137.8 (18.1)	<0.01
Pressione diastolica				
Mean±SD	78.8 (9.4)		79.7 (9.7)	<0.01
LDL				
Mean±SD	85 (32)		92 (34)	<0.01
HDL				
Mean±SD	45 (12.3)		44 (11.7)	<0.05
Trigliceridi				
Mean±SD	168 (107)		160 (132)	<0.01

CARATTERISTICHE AL BASELINE DEI PAZIENTI TARGET-SI E TARGET-NO (2)

	Target-SI Pazienti che raggiungono il target (HbA1c < 58 mmol/mol (7.5%)) 12 mesi dopo l'insulinizzazione	Target-NO Pazienti che NON raggiungono il target (HbA1c < 58 mmol/mol (7.5%)) 12 mesi dopo l'insulinizzazione	<i>p</i>
BMI, kg/m²			
Mean±SD	32.55 (6.49)	33.62 (6.11)	<0.01
Peso, kg			
Mean±SD	90.92 (19.76)	93.72 (19.38)	<0.01
Q-Score¹			
Mean±SD	29.4 (2.3)	29.0 (2.4)	<0.01
Comorbidità, n (%²)			
Disipidemia, n (%)	3,006 (97.44%)	5,174 (98.14%)	<0.05
Ipertensione, n (%)	2,769 (89.7%)	4,676 (88.7%)	NS
Epatopatia ³	973 (32%)	1,401 (32%)	NS
Complicanze, n (%²)			
Neuropatia ⁴	372 (12%)	597 (11%)	NS
CKD ⁵	804 (26%)	1,101 (21%)	<0.01
Microalbuminuria	1,072 (35%)	1,787 (34%)	NS
Macroalbuminuria	362 (12%)	572 (11%)	NS
Patologia oculare ⁶	868 (28%)	1,486 (28%)	NS
PAD ⁷	406 (13%)	632 (12%)	NS
CVD (patologia cerebrovascolare) /ICTUS ⁸	184 (6%)	289 (5%)	NS
CAD/IM ⁹	896 (29%)	1,309 (25%)	<0.01
Altre terapie(100%)			
Metformina	68%	73%	<0.01
Secretagoghi	21%	31%	
TZD	2%	1%	
DPP4i	3%	3%	
Acarbose	0%	0%	
Insuline premiscelate	2%	3%	
Insulina basale	87%	90%	
Basal-Bolus	20%	24%	
Insulina rapida	26%	28%	

I pazienti che non raggiungono il target di HbA1c < 7.5% un anno dopo l'insulinizzazione sono soggetti con:

- ✓ peggior compenso metabolico al momento dell'avvio della terapia insulinica
- ✓ BMI più elevato
- ✓ livelli di pressione e colesterolo LDL più elevati
- ✓ trattati con sulfoniluree in % superiori
- ✓ più giovani
- ✓ una durata di malattia più breve
- ✓ meno complicati a livello renale e cardiovascolare.

PER CERCARE DI CAPIRE MEGLIO I FATTORI CHE IMPATTANO MAGGIORMENTE SUL RAGGIUNGIMENTO O MENO DEL TARGET, E' STATA EFFETTUATA UNA MODELLAZIONE CON MACHINE LEARNING

RANKING VARIABILI RILEVANTI E VALORI SOGLIA PER IL FENOTIPO 'TARGET-SI'

Attribute relevances
for target si/no

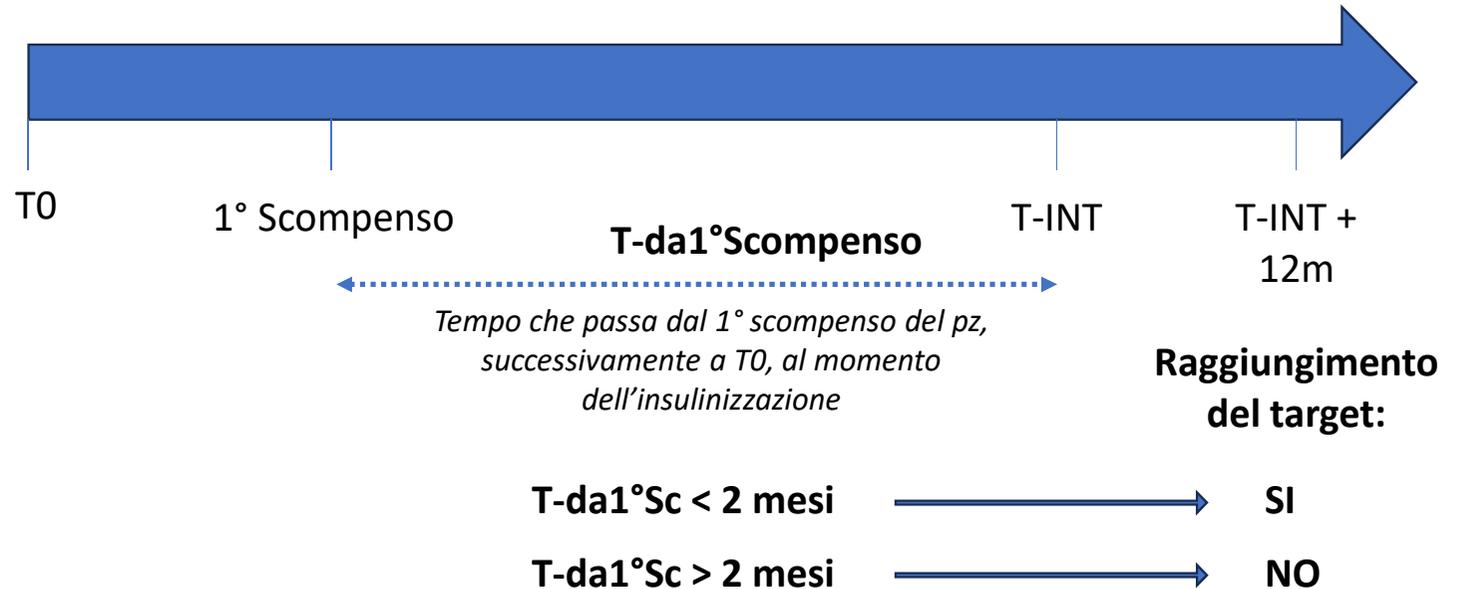
VALORI SOGLIA PER 'TARGET=SI'	VARIABILE	
<=8.5%	Glicata	0.774
<3	N°Visite HbA1c >7.5% da T0	0.394
< 8 mesi	Tempo passato da T0 (T-int-T0)	0.211
Riduzione > 1%	Variazione % BMI	0.19
> 33	ScoreQ	0.14
< 5.5mesi	Intervallo medio visite (mesi)	0.137
> 65 anni	Età	0.119
<=30	BMI	0.113
Switch OAD; add met	Azione terapeutica a T0	0.094
<=160 mg/dl	Colesterolo	0.091
ADD (BI, BB, FRC) (NB: no switch)	Tipologia d'intensificazione	0.066
BI+GLP1 (RAPIDA; GLP1+SGLT2 più lieve)	Terapia semplificata (a Tint)	0.053
< 125 mg/dl	Glicemia a digiuno	0.032
< 120 mg/dl	Trigliceridi	0.027
no	Dislipidemia si-no	0.027

Affidabilità:

- Target NO: 65.4%
- Target SI: 62.9%

COMMENTI SU VARIABILE: TEMPO CHE PASSA FRA IL PRIMO SCOMPENSO DEL PZ DOPO T0 E IL MOMENTO DELL'INSULINIZZAZIONE

Uno degli obiettivi dell'analisi era l'individuazione del tempo 'massimo' che non dovrebbe essere superato fra il primo scompensamento del paziente (dopo T0) e la relativa insulinizzazione. Ovvero, la tempistica che, se rispettata, consentirebbe di aumentare le probabilità di ottenimento del target e viceversa.



Il machine learning ha individuato la soglia che sarebbe meglio non superare:

se 'T-da1°Sc' è inferiore a 2 mesi vi sono maggiori probabilità di ottenimento del target e viceversa.

Questa variabile ottiene uno scoring di 'rilevanza elevata'. Compare però nel feature ranking al terzo posto solo se togliamo la variabile collineare (che esprime lo stesso fenomeno) «tempo passato da T0 a T-INT».

COME LEGGERE I GRAFICI DEI PROFILI DI VARIABILE

NELLE DUE SLIDE CHE SEGUONO SONO RIPORTATI I PROFILI DELLE VARIABILI RITENUTE RILEVANTI DA RULEX E CON RELATIVI VALORI SOGLIA

Per tutti i grafici vale la seguente regola:

per i valori in cui la riga verde è al di sopra della riga blu tratteggiata vi è maggiore probabilità che il paziente vada a target dopo un anno da T-int e viceversa, dove la riga verde è al di sotto della riga blu tratteggiata vi è minore probabilità che il paziente vada a target.

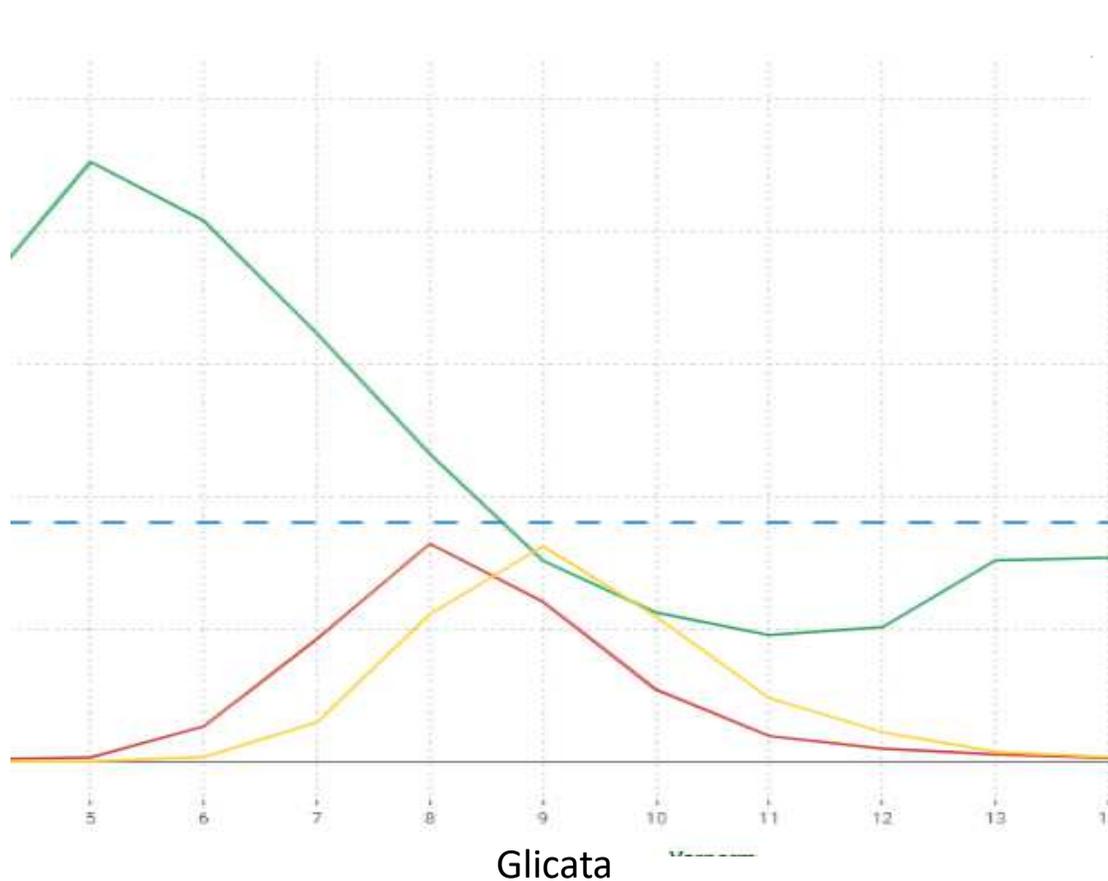
La linea **blu tratteggiata** rappresenta la probabilità naturale di ottenimento del target dopo 1 anno da T-int, che per questa analisi è pari al 37%.

La linea **verde** indica la probabilità specifica, per ogni valore che può assumere la variabile analizzata, di ottenere o meno il target. La linea verde viene ricalcolata per ogni valore che può assumere la variabile analizzata.

La linea **rossa** rappresenta la distribuzione della popolazione che raggiunge il target ($HbA1c \leq 7.5$) dopo 1 anno da T-INT

La linea **gialla** rappresenta la distribuzione della popolazione che non raggiunge il target ($HbA1c > 7.5$).

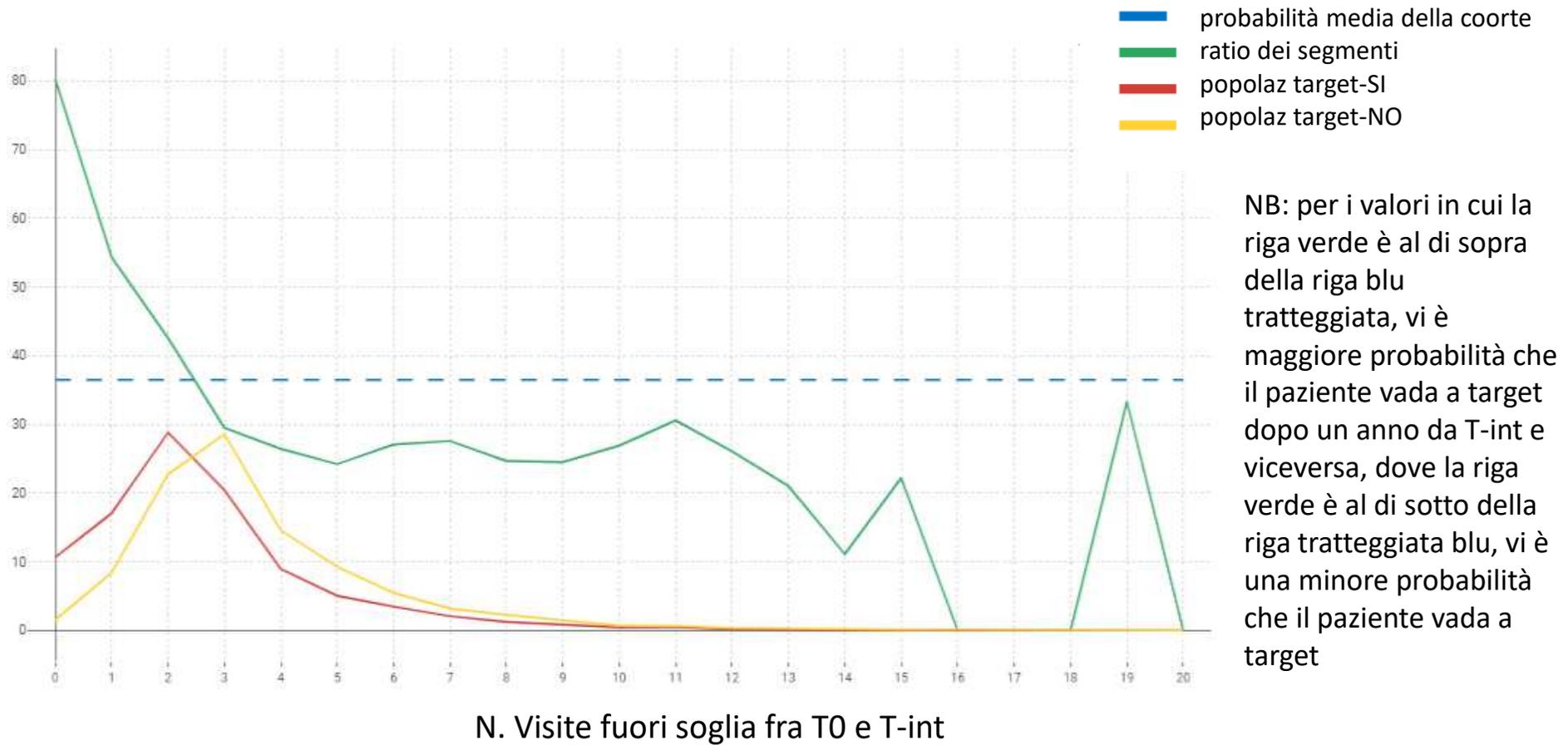
PROFILO VARIABILE: GLICATA (RILEVANZA RULEX 0.77)



- probabilità media della coorte
- ratio dei segmenti
- popolaz target-SI
- popolaz target-NO

NB: per i valori in cui la riga verde è al di sopra della riga blu tratteggiata, vi è maggiore probabilità che il paziente vada a target dopo un anno da T-int e viceversa, dove la riga verde è al di sotto della riga tratteggiata blu, vi è una minore probabilità che il paziente vada a target

PROFILO VARIABILE: N. VISITE CON HbA1c>7.5% FRA T0 e T-INT (RILEVANZA RULEX 0.39)



CONSIDERAZIONI SULL'ANALISI PREDITTIVA

- Le variabili più importanti che impattano sulla probabilità di raggiungere il target dopo 12 mesi dall'intensificazione terapeutica con insulina sono variabili di tipo metabolico: la glicata al momento dell'intensificazione e il numero delle visite in cui il paziente ha avuto una glicata >7.5% tra l'inizio della terapia con l'analogo del GLP-1 e l'intensificazione con insulina. In particolare, una glicata ≤8.5% al momento dell'intensificazione e meno di 3 visite con glicata oltre a 7.5% dopo l'avvio della terapia rendono più probabile il raggiungimento del target 12 mesi dopo l'insulinizzazione
- Non prioritarie, ma con un buon grado di rilevanza, sono altre variabili: il tempo trascorso da T0 (se inferiore a 8 mesi correla con una maggior probabilità di raggiungimento del target) e una riduzione del BMI >1%
- Anche un valore elevato di score Q (>33) e un intervallo medio tra le visite inferiore a 5.5 mesi sono associati a una miglior probabilità di esito positivo nel raggiungimento del target

CONSIDERAZIONI SULL'ANALISI PREDITTIVA (2)

- L'età superiore a 65 anni si associa ad una maggiore probabilità di raggiungere il target dopo l'insulinizzazione (minore aderenza dei soggetti più giovani? Minore attenzione dei professionisti nel raggiungere gli obiettivi? Maggiore inerzia nel titolare l'insulina?)
- Un BMI superiore a 30 è associato ad una minore probabilità di raggiungere il target a 12 mesi dall'insulinizzazione, così come la presenza di dislipidemia, verosimilmente per il probabile ruolo negativo dell'insulinoresistenza
- L'azione terapeutica attuata al momento dell'inserimento in terapia dell'analogo del GLP-1 correla con il successivo raggiungimento del target. Se il GLP1-RA è stato aggiunto alla metformina o è stato attuato uno switch da altro ipoglicemizzante orale è maggiore la probabilità di raggiungere il target dopo la successiva insulinizzazione (verosimilmente trattasi di pazienti in una situazione di malattia non troppo avanzata, quindi più rispondenti all'intensificazione del trattamento)

CONSIDERAZIONI SULL'ANALISI PREDITTIVA (3)

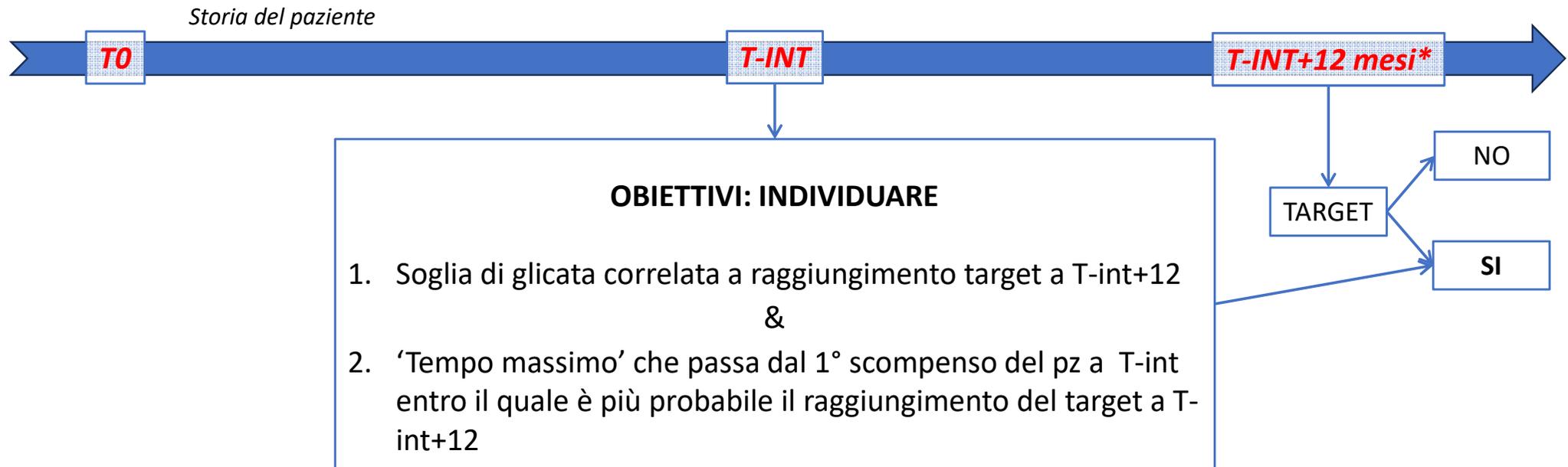
- Il mantenimento in terapia dell'analogo del GLP-1 (o da solo o in combinazione fissa) al momento dell'intensificazione determina una maggior probabilità di raggiungere il target, oltre alle azioni positive sul peso già evidenziate in analisi precedenti
- Una glicemia a digiuno inferiore a 125 mg/dl si associa ad una maggiore probabilità di raggiungere il target, coerentemente con la variabile glicata risultata prioritaria nel ranking delle variabili
- Anche il tempo che trascorre tra lo scompenso metabolico e l'avvio dell'insulina condiziona il raggiungimento del target: se inferiore a 2 mesi vi sono maggiori probabilità di raggiungerlo

CONCLUSIONI

Gli elementi emersi dall'analisi hanno importanti implicazioni per la pratica clinica.

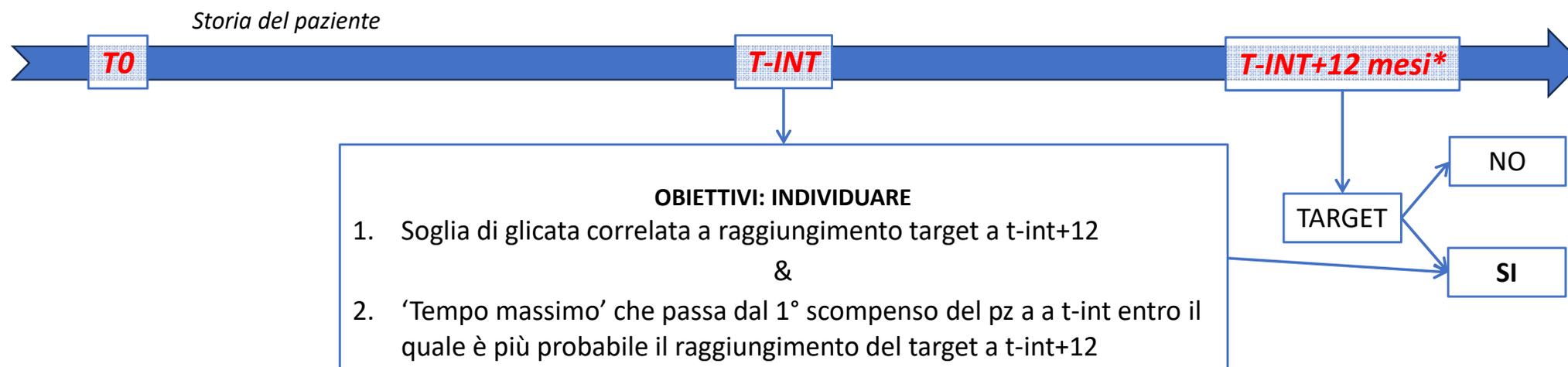
- Sia la severità sia la durata dello scompenso metabolico sono fattori critici che impattano sul raggiungimento del target dopo l'insulinizzazione nei soggetti con diabete tipo 2 in trattamento con GLP-1 RA
- E' quindi fondamentale essere tempestivi nell'aggiunta della terapia insulinica, senza raggiungere valori di glicata superiori a 8.5%, cercando di evitare periodi di scompenso nella storia clinica del paziente (meno di 3 visite con HbA1c >7.5%) e senza superare i due mesi tra lo scompenso e l'avvio dell'insulina
- I modelli elaborati dal machine learning rappresentano uno strumento efficace nell'identificare i soggetti più a rischio e ottimizzare le strategie di intensificazione terapeutica

SCHEMA DELL'INDAGINE COMPLESSIVA: DA T0, PASSANDO PER T-INT, FINO A T-INT+12



**NB: provando con le varie modellazione abbiamo visto che la soglia dei 12 mesi è il periodo che consente a Rulex di discriminare meglio i SI e i NO.*

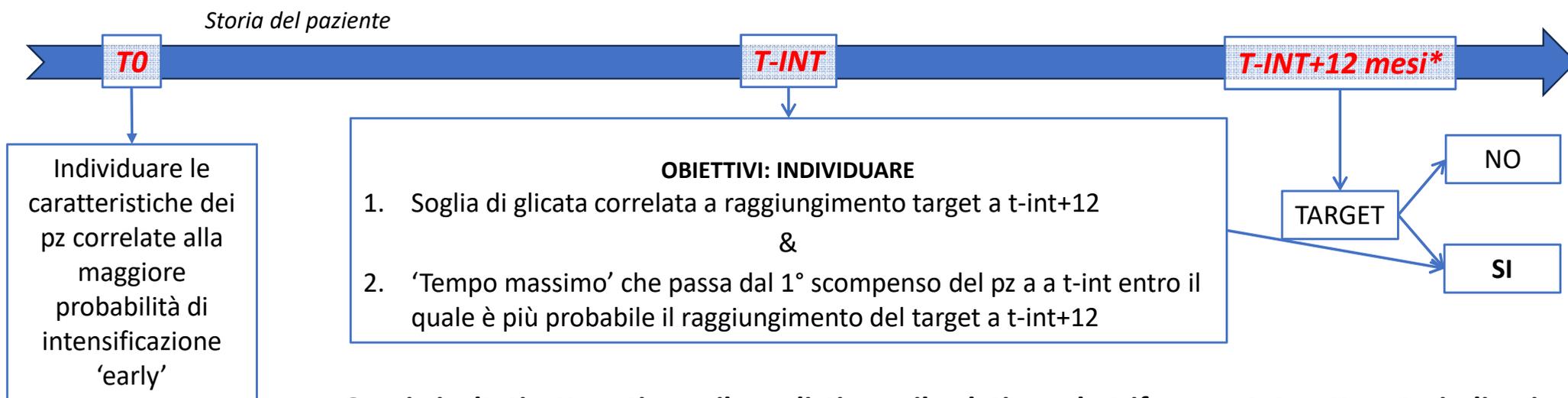
SCHEMA DELL'INDAGINE COMPLESSIVA: DA T0, PASSANDO PER T-INT, FINO A T-INT+12



Con le modellazioni per l'analisi predittiva sono emersi più fattori di quelli previsti:

- un valore soglia per la glicata <8.5%
- non dovrebbero passare più di 2 mesi dal momento in cui il paziente si scompensa dopo T0 e l'insulinizzazione
- un valore soglia per il n° di visite con HbA1c >7.5% pari a <3 (cioè, fino a un massimo di 2, c'è più probabilità di raggiungere il target). Questo parametro è ritenuto dal ML più rilevante del 'tempo massimo' che passa dal primo scompenso del paz a T-INT
- un altro parametro è stato considerato rilevante dal ML: se l'intensificazione avviene entro 8 mesi da T0, ci sono più probabilità di raggiungere il target.

SCHEMA DELL'INDAGINE COMPLESSIVA: DA T0, PASSANDO PER T-INT, FINO A T-INT+12



Con i risultati ottenuti con il predictive e il relativo what-if sono state ottenute indicazioni significative. Possiamo suggerire al medico che, per aumentare le probabilità di portare a target il pz dopo l'intensificazione, deve tenere a mente 4 'threshold':

- ✓ la glicata a T-INT non dovrebbe essere >8.5;

PER CONSENTIRE AL MEDICO DI LAVORARE IN MODALITÀ PREDITTIVA, GESTENDO IL RISCHIO ANTICIPATAMENTE, SARA' IMPORTANTE POTER IDENTIFICARE GIA' A T0 I PAZIENTI PIU' A RISCHIO DI INTENSIFICAZIONE PRECOCE

report realizzato grazie al contributo non condizionante di

sanofi