



SIMULAZIONE WHAT-IF 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



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

Background

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* e soprattutto le strategie terapeutiche successive, quando non si riesce a raggiungere o mantenere il target metabolico desiderato, utilizzando strumenti di *business intelligence* e *machine learning*.

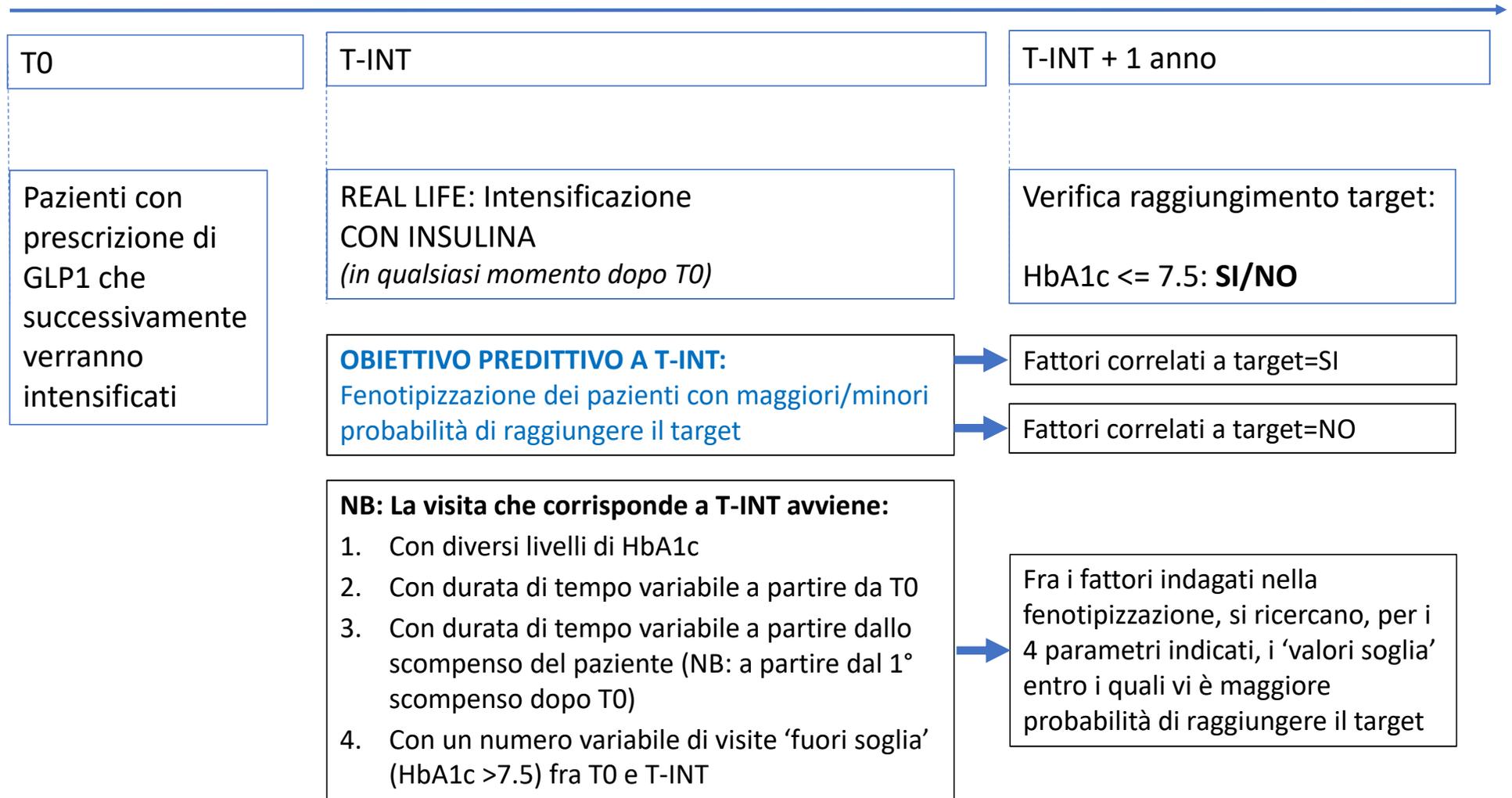
Dal momento che sono molto pochi gli studi presenti in letteratura che hanno valutato gli scenari successivi al fallimento della terapia con GLP-1 RA nel raggiungere un adeguato controllo glicemico, abbiamo già studiato in una precedente analisi le diverse strategie di intensificazione terapeutica, le loro tempistiche e la loro efficacia ([report dedicato](#)).

Abbiamo inoltre condotto una analisi predittiva sulla probabilità di andare a target entro un anno dall'intensificazione con insulina nei soggetti non adeguatamente controllati dalla terapia con GLP-RA, già presente sul sito aemmedi in un [report dedicato](#), di cui riportiamo una sintesi nelle slide successive.

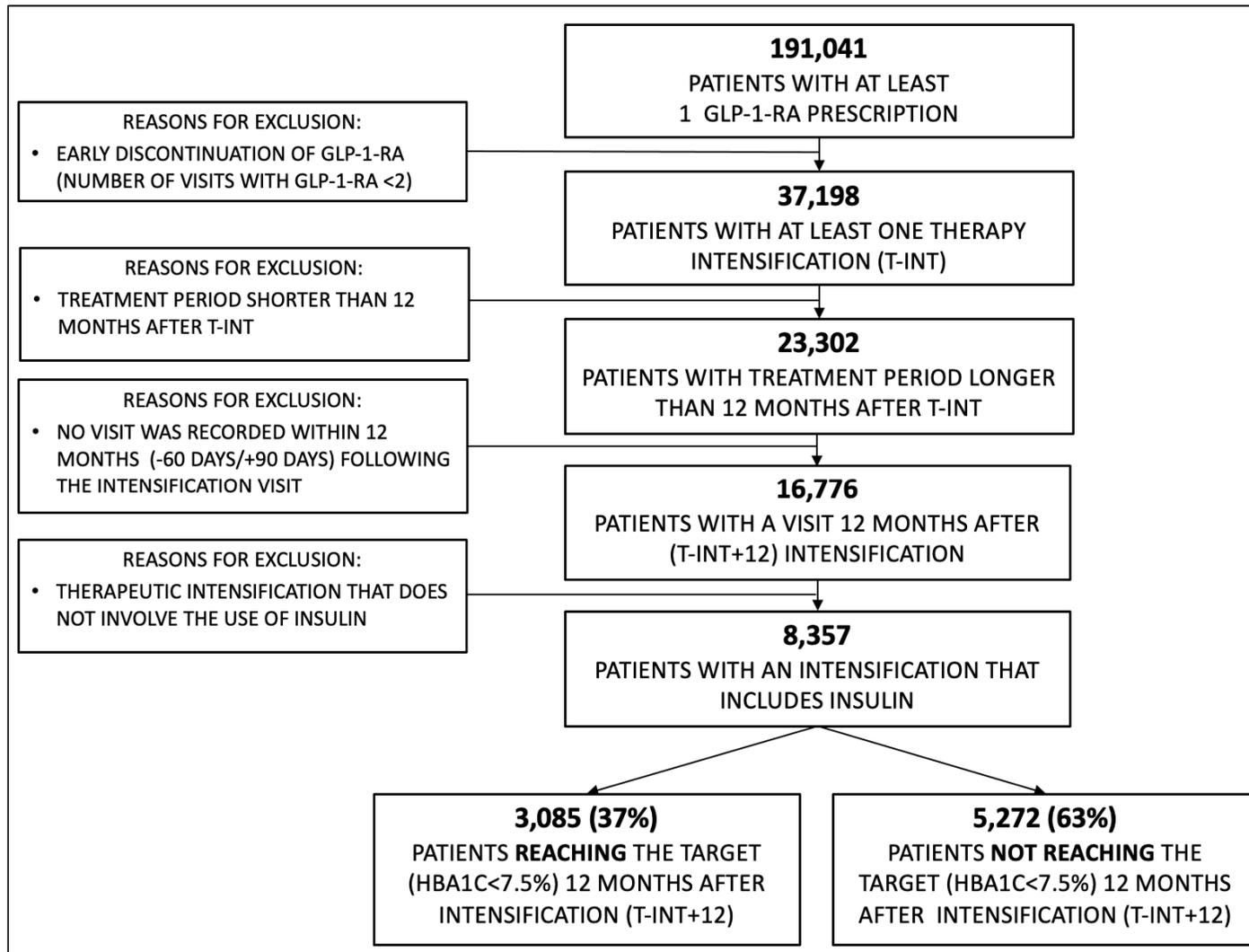
Obiettivi dell'analisi predittiva

- *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.*

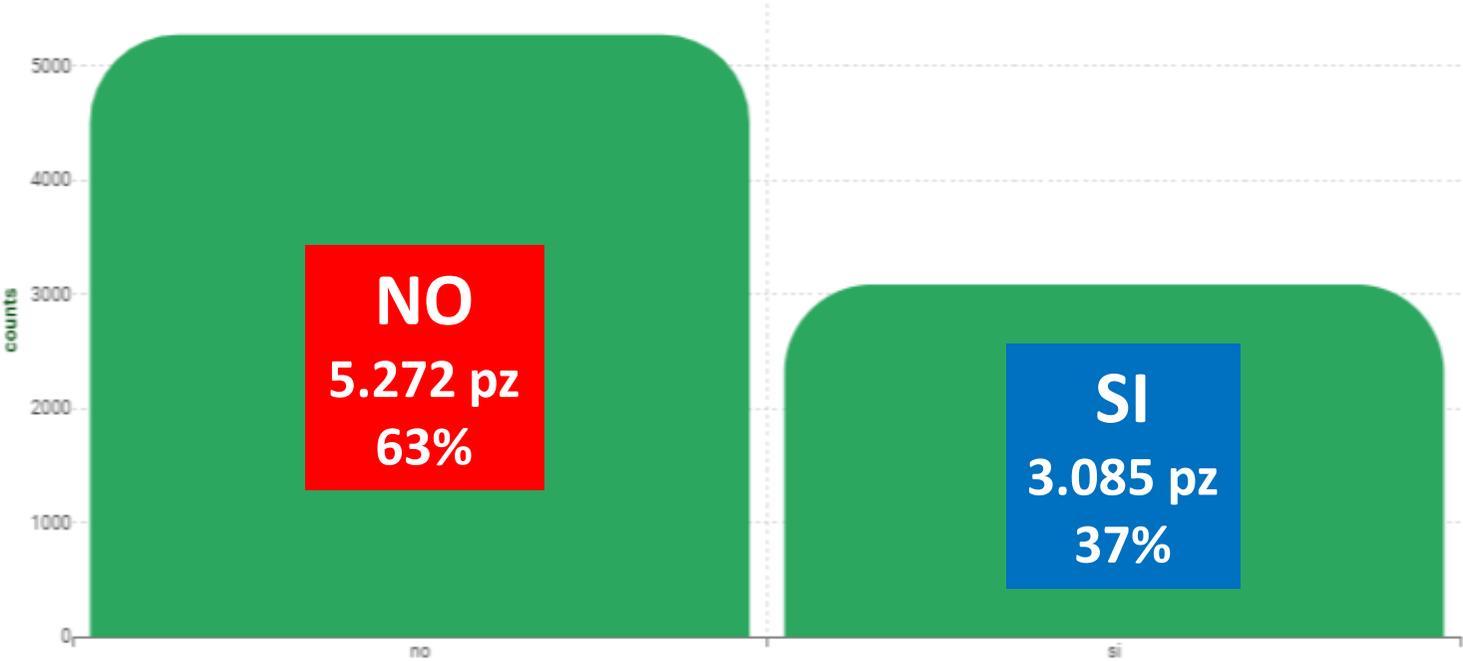
SCHEMA DELL'ANALISI PREDITTIVA E DI FENOTIPIZZAZIONE



FLOW-CHART DELLA SELEZIONE DEI PAZIENTI



POPOLAZIONE SUDDIVISA IN FUNZIONE DEL RAGGIUNGIMENTO DEL TARGET SI/NO



Popolazione complessiva: 8.357 pazienti

ANALISI PREDITTIVA: ranking variabili rilevanti e valori soglia per il fenotipo «Target-SI»

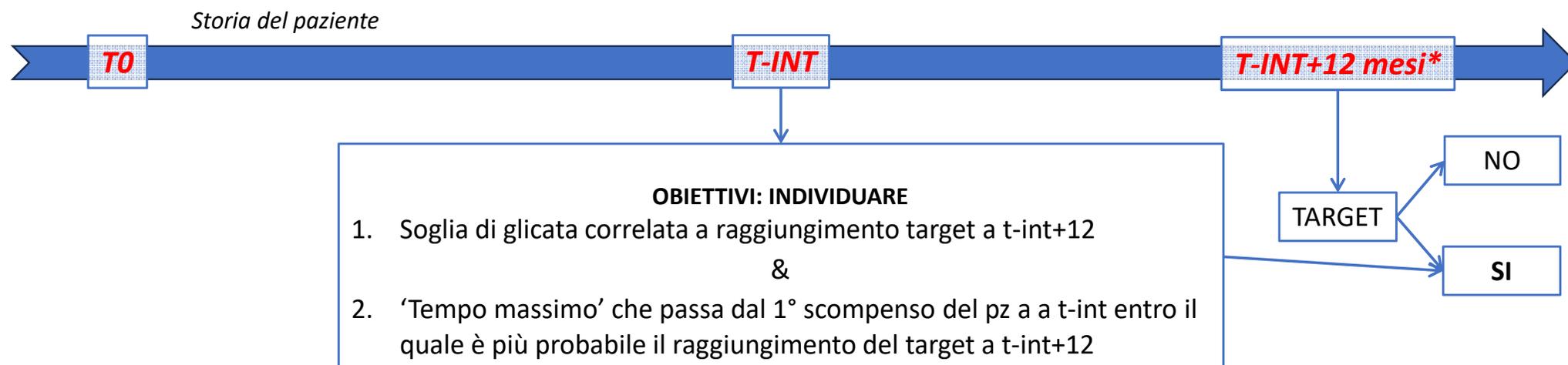
Attribute relevances
for target si/no

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%

SCHEMA DELL'INDAGINE PREDITTIVA



Con le modellazioni per l'analisi predittiva sono emersi:

- 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.

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), una riduzione del BMI >1%, un valore elevato di score Q (>33), l'età superiore a 65 anni, un BMI <30
- 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

Per comprendere meglio l'impatto delle diverse strategie di intensificazione, abbiamo condotto un'**analisi di simulazione** utilizzando un modello predittivo per stimare come le variabili chiave influenzino la probabilità di raggiungere gli obiettivi glicemici un anno dopo l'inizio dell'insulina

ANALISI WHAT-IF

Simulazione d'impatto sulla % di pazienti a target entro 12 mesi dall'insulinizzazione se si intensificasse la terapia con insulina entro le tempistiche/livelli di glicata che rendono più probabile il raggiungimento del target

Analisi What-If: simulazione d'impatto sulla % di pazienti a target entro 12 mesi da insulinizzazione se si intensificasse la terapia con insulina entro le tempistiche/livelli di glicata che rendono più probabile il raggiungimento del target

PAZIENTI:

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

DOMANDE:

- A) Se i pazienti venissero insulinizzati con una **tempistica*** che rende più probabile il raggiungimento del target entro 12 mesi dall'insulinizzazione, come potrebbe variare la % di pazienti a target entro 12 mesi dall'insulinizzazione?
- B) Se i pazienti venissero insulinizzati con un **livello di glicata*** che rende più probabile il raggiungimento del target entro 12 mesi dall'insulinizzazione, come potrebbe variare la % di pazienti a target entro 12 mesi dall'insulinizzazione??
- C) Se i pazienti venissero insulinizzati con una **tempistica AND un livello di glicata** che rendono più probabile il raggiungimento del target entro 12 mesi dall'insulinizzazione, come potrebbe variare la % di pazienti a target entro 12 mesi dall'insulinizzazione??

*parametri individuati con l'analisi predittiva precedente

POSSIBILI AZIONI PER LA SIMULAZIONE WHAT-IF

Descrizione dell'azione (NB: al momento T-INT)	Tipologia di 'forzatura'
Si agisce sul livello di glicata al momento dell'intensificazione, 'forzando' un valore al di sotto della soglia individuata da Rulex (per target-si, variabile soglia <8.5%). Forziamo pertanto il valore di 8.4	Glicata = 8.4%
Si agisce sul numero di visite con HbA1c >7.5% fra T0 e T-int, 'forzando' un valore al di sotto della soglia individuata da Rulex (per target-si, variabile soglia <3). Forziamo pertanto il valore di 2	N° visite con glicata >7.5% fra T0 e T-int = 2
Si agisce sul tempo che passa da T0 a T-int, 'forzando' un valore al di sotto della soglia individuata da Rulex (per target-si, variabile soglia <240gg). Forziamo pertanto il valore di 240	Tempo fra T0 e T-int = 240 giorni
Si agisce contemporaneamente sul numero di visite con HbA1c >7.5% fra T0 e T-int e sul tempo che passa da T0 a T-int	N° visite con glicata >7.5% fra T0 e T-int = 2 AND Tempo fra T0 e T-int = 240 giorni
Si agisce contemporaneamente sul numero di visite con HbA1c >7.5% fra T0 e T-int, sul tempo che passa da T0 a T-int e sul livello di glicata	N° visite con glicata >7.5% fra T0 e T-int = 2 AND Tempo fra T0 e T-int = 240 giorni AND Glicata = 8.4%
Si agisce sul livello di glicata al momento dell'intensificazione, 'forzando' un valore intermedio fra 7.5% e la soglia individuata da Rulex (per target-si, variabile soglia <8.5). Forziamo pertanto il valore di 7.9%	Glicata = 7.9%
Si agisce contemporaneamente sul numero di visite con HbA1c >7.5% fra T0 e T-int, sul tempo che passa da T0 a T-int e sul livello di glicata più basso.	N° visite con glicata >7.5% fra T0 e T-int = 2 AND Tempo fra T0 e T-int = 240 giorni AND Glicata = 7.9%

TIPOLOGIA E LOGICA DI SIMULAZIONE: INTENSIFICARE I PAZIENTI LA SECONDA VOLTA CON HbA1c>7.5% (FRA T0 E T-INT)

Nei pazienti che, nell'intervallo fra T0 e T-int
si verificano più di 2 visite con glicata >7.5% (e non raggiungono il target),
si effettua l'intensificazione portando il valore di questa variabile = 2

N°VIS >7,5% <= 2	Target	Campione	Azione per la simulazione
Si	No	1.722	
Si	Si	1.743	
No	No	3.550	Forziamo n° visite con HbA1c >7.5 = 2
No	Si	1.342	

TIPOLOGIA E LOGICA DI SIMULAZIONE:

INTENSIFICARE COMUNQUE ENTRO 8 MESI (240 giorni) I PAZIENTI CHE NON SONO A TARGET

Nei pazienti che non sono stati intensificati entro 8 mesi da T0 (240 giorni)
e non sono andati a target,
vengono intensificati portando il valore di questa variabile = 240 giorni

T-int-T0 < 240 gg	Target	Campione	Azione per la simulazione
Si	No	884	
Si	Si	606	
No	No	4388	Cambio T-int-T0 in 240 giorni
No	Si	2479	

TIPOLOGIA E LOGICA DI SIMULAZIONE:

INTENSIFICARE I PAZIENTI PER I QUALI LA GLICATA, FRA T0 E T-INT, SUPERA IL VALORE DI 8.4%

I pazienti che, nell'intervallo fra T0 e T-int, superano la soglia di 8,5 (e non raggiungono il target), vengono intensificati portando il valore della glicata= 8.4%

Glicata >= 8.5% tra T0 e T-int	Target	Glicata a T-int >= 8.5	Campione	Azione
Si	Si		1882	
Si	No	Si	3748	Cambio glicata in 8.4%
Si	No	No	702	
No			2025	

TIPOLOGIA E LOGICA DI SIMULAZIONE:

INTENSIFICARE I PAZIENTI PER I QUALI LA GLICATA, FRA T0 E T-INT, SUPERA IL VALORE DI 7.9%

I pazienti che, nell'intervallo fra T0 e T-int, superano la soglia di 8.0% (e non raggiungono il target), vengono intensificati portando il valore della glicata= 7.9%

Glicata \geq 8.0 tra T0 e T-int	Target	Glicata a T-int \geq 8.0	Campione	Azione
Si	Si		2532	
Si	No	Si	4562	Cambio glicata in 7.9%
Si	No	No	494	
No			766	

TIPOLOGIA DI SIMULAZIONE E IMPATTO POTENZIALE SU PAZIENTI A TARGET DOPO 1 ANNO

Tipologia di simulazione	Impatto su target-SI
Glicata = 8.4%	+ 14% →* 51%
N° visite con HbA1c >7.5% fra T0 e T-int = 2	+10% → 47%
Tempo fra T0 e T-int = 240 giorni	+4% → 41%
N° visite con HbA1c >7.5% fra T0 e T-int = 2 AND Tempo fra T0 e T-int = 240 giorni	+13% → 50%
N° visite con HbA1c >7.5% fra T0 e T-int = 2 AND Tempo fra T0 e T-int = 240 giorni AND Glicata = 8.4%	+35% → 72%
Glicata = 7.9%	+20% → 57%
N° visite con HbA1c >7.5% fra T0 e T-int = 2 AND Tempo fra T0 e T-int = 240 giorni AND Glicata = 7.9%	+36% → 73%

* Stima della % di pazienti a target nell'intera coorte

CONSIDERAZIONI SULL'ANALISI WHAT-IF

- Abbiamo effettuato una analisi di simulazione per stimare quanto le principali variabili emerse dall'analisi predittiva impattino sul raggiungimento del target ad un anno dall'insulinizzazione. Nella situazione «reale» il target di HbA1c < 7.5% viene raggiunto dal 37% dei soggetti
- Se i diabetologi intensificassero con insulina in presenza di una glicata non più alta di 8.4% al momento dell'intensificazione, si potrebbe raggiungere il target in una % maggiorata del 14% (quindi raggiungerebbero il target il 51% dei pazienti)
- Se i diabetologi intensificassero con insulina in presenza di una glicata ancora più bassa, non più alta di 7.9% al momento dell'intensificazione, si potrebbe raggiungere il target in una % maggiorata del 20% (quindi raggiungerebbero il target il 57% dei pazienti)
- Se considerassimo come variabile impattante solo il tempo trascorso tra l'avvio del GLP-1 e l'intensificazione con insulina e se questo fosse inferiore a 8 mesi, il target sarebbe raggiunto in una % di pazienti maggiorata solo del 4% (quindi impatto decisamente inferiore all'attenzione sulla glicata)

CONSIDERAZIONI SULL'ANALISI WHAT-IF (2)

- Se i diabetologi prestassero attenzione sia al valore di glicata (e intensificassero con un valore inferiore a 8.5%) sia al tempo trascorso tra l'avvio della terapia con GLP-1 e l'avvio dell'insulina (che dovrebbe essere inferiore a 8 mesi) e se fossero tempestivi non facendo passare più di 2 visite con glicata fuori soglia dall'avvio del GLP-1, si otterrebbe un aumento della % di raggiungimento del target ad un anno del 35%. Raggiungerebbero pertanto il target il 72% dei pazienti.
- Prestando attenzione al tempo (sia al numero di mesi sia al numero delle visite con glicata fuori soglia), forzare l'intensificazione con un valore di glicata ancora più basso, inferiore all'8%, non comporta un ulteriore significativo aumento del raggiungimento del target (dal 72% al 73%).

ANALISI WHAT-IF: SINTESI

L'analisi di simulazione ha mostrato che alcuni fattori chiave influenzano significativamente il raggiungimento del target glicemico (HbA1c <7.5%) entro un anno dall'inizio dell'insulina.

◆ **Situazione attuale *real life*** → Solo il **37%** dei pazienti raggiunge il target

◆ **Miglioramenti possibili con diverse strategie:**

✓ **Intensificazione con glicata < 8.5%** → Aumento del raggiungimento del target al **51%** (+14%)

✓ **Intensificazione con glicata < 8%** → Aumento al **57%** (+20%)

✓ **Intensificazione entro 8 mesi da T0** → Aumento solo del **4%** (impatto minore)

✓ **Intensificazione con < 3 visite con HbA1c>7.5** → Aumento del **10%**

◆ **Strategia ottimale:**

✓ **Intensificazione con glicata < 8.5%, entro 8 mesi da T0 e con meno di 3 visite fuori soglia**
72% dei pazienti raggiunge il target (aumento del **35%** rispetto alla pratica clinica attuale)

Fare attenzione a questi fattori chiave nella pratica clinica permette di migliorare le strategie di intensificazione e quindi raggiungere gli obiettivi metabolici in una % maggiore di soggetti.

MESSAGGI CHIAVE

I messaggi chiave emersi dall'analisi predittiva e dalla simulazione di impatto sono rilevanti:

- 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 non più adeguatamente controllati
- La tempestività è fondamentale nel raggiungimento dei target: l'aggiunta della terapia insulinica nei soggetti non a target con GLP-1 RA, 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 aumenta le probabilità di raggiungere il target
- I modelli elaborati dal machine learning rappresentano uno strumento efficace nell'identificare i soggetti più a rischio e ottimizzare le strategie di intensificazione terapeutica

FARE ATTENZIONE ALLA GLICATA MA ANCHE AL TEMPO!!!!

report realizzato grazie al contributo non condizionante di

sanofi