



# INERZIA INSULINICA: SIMULAZIONE WHAT-IF

Analisi basata sull'Intelligenza Artificiale Trasparente

RISULTATI



## SCOPO DEL LAVORO

## SCOPO DEL LAVORO

Effettuare una simulazione di scenario (WHAT-IF) per valutare quale potrebbe essere l'impatto in termini di compenso glicemico se l'insulinizzazione fosse tempestiva.

Obiettivi analizzati:

1. Obiettivo 1: target glicemico dopo circa 1 anno
  - Calcolare la % di pazienti a target glicemico dopo circa un anno dalla necessità di insulina, se non ci fossero ritardi nell'insulinizzazione (**'WHAT-IF SU TARGET GLICEMICO DOPO CIRCA UN ANNO'** )
2. Obiettivo 2: persistenza del target
  - Calcolare la % di pazienti che riescono a mantenere il target glicemico per almeno 18 mesi, entro 3 anni dalla necessità di insulina, se non ci fossero ritardi nell'insulinizzazione (**MANTENIMENTO DEL TARGET GLICEMICO PER ALMENO 18 MESI'**)

## 'INTELLIGENT' WHAT-IF BASATA SU MACHINE LEARNING

**L'approccio What-if consiste in modelli di simulazione creati per studiare il comportamento futuro di un fenomeno, in base a determinate ipotesi, che possiamo definire Scenari.**

**L'analisi What-if effettuata non si è basata su una mera previsione di dati storici, ma combina i dati storici integrandoli con scenari alternativi.**

## DISEGNO DELLO STUDIO

## MATERIALI E METODI

1. Ambito: analisi osservazionale retrospettiva con utilizzo del DB AMD ANNALI 2005-2019 ( >802.348 pazienti affetti da diabete di tipo2; >5.564.822 misure di HbA1c).
2. Lo strumento di Intelligenza Artificiale scelto per quest'analisi è Rulex® Logical learning Machine, le cui caratteristiche principali, che lo rendono una piattaforma unica sul mercato, sono così sintetizzabili:
  - Rappresentazione dei risultati con regole esplicite: 'IF... fattore X, fattore Y, etc... THEN... situazione Z'
    - verifica della logica alla base dei risultati dell'analisi (analisi delle regole esplicite fatta con gli esperti – diabetologi AMD);
    - creazione di modelli predittivi & estrazione di conoscenza;
    - compliance GDPR (Intelligenza Artificiale Trasparente);
  - Individuazione automatica, esplicitazione e prioritizzazione delle variabili rilevanti per il fenomeno analizzato (Feature Ranking);
  - Individuazione automatica (ed esplicitazione) dei valori soglia delle variabili rilevanti per i diversi outcome (es. titolazione adeguata='si' o ='no').

## CRITERI DI INCLUSIONE

La coorte, sia per le situazioni di INERZIA, sia per quelle di NON-INERZIA, include pazienti con diabete tipo2 in duplice o triplice terapia orale. Vengono poi distinte le situazioni di:

**1. INERZIA NELL'INSULINIZZAZIONE** (condizioni in 'AND'):

- 2 visite consecutive con glicata oltre soglia ( $>7.5$  se età del paziente  $\leq 75$ ;  $>8$  se età del paziente  $>75$ )
- NO prescrizione di terapia insulinica (basale o rapida), né alla prima, né alla seconda visita oltre soglia

**2. NON INERZIA NELL'INSULINIZZAZIONE** (condizioni in 'AND'):

- 1 visita o 2 visite consecutive con glicata oltre soglia ( $>7.5$  se età del paziente  $\leq 75$ ;  $>8$  se età del paziente  $>75$ )
- SI prescrizione di terapia insulinica (basale o rapida), alla prima o alla seconda visita oltre soglia

**NB: da questo momento in poi, per semplicità, le situazioni di inerzia verranno definite 'insulina-no', mentre le situazioni di non-inerzia verranno definite 'insulina-sì'**

## DEFINIZIONE DELL'OUTCOME PER RAGGIUNGIMENTO DEL TARGET E PER PERSISTENZA

### **Raggiungimento del TARGET A UN ANNO dal tempo T0\***

- MEDIA DELLE ULTIME DUE GLICATE  $\leq 7.5$  (8.0 SE ETÀ OVER-75)  $\rightarrow$  TARGET SI
- MEDIA DELLE ULTIME DUE GLICATE  $> 7.5$  ( $> 8.0$  SE ETÀ OVER-75)  $\rightarrow$  TARGET NO

### **Ottenimento della PERSISTENZA PER ALMENO 18 MESI dopo 3 anni dal tempo T0\***

- GLICATA  $\leq 7.5$  (8.0 SE ETÀ OVER-75) PER UN PERIODO DI ALMENO 18 MESI CONSECUTIVI ENTRO 3 ANNI DA T0  $\rightarrow$  PERSISTENZA-SI
- GLICATA NON  $\leq 7.5$  (8.0 SE ETÀ OVER-75) PER UN PERIODO DI ALMENO 18 MESI CONSECUTIVI ENTRO 3 ANNI DA T0  $\rightarrow$  PERSISTENZA-NO

\*T0= inizio insulinizzazione per situazioni INSULINA-SI; 2<sup>a</sup> visita fuori soglia per situazioni INSULINA-NO



# DEFINIZIONE DELL'OUTCOME: IL CONTRIBUTO DEL MACHINE LEARNING

Premessa: l'analisi si basa su un database real-life.

## Outcome obiettivo-1: WHAT-IF SU TARGET GLICEMICO DOPO CIRCA UN ANNO

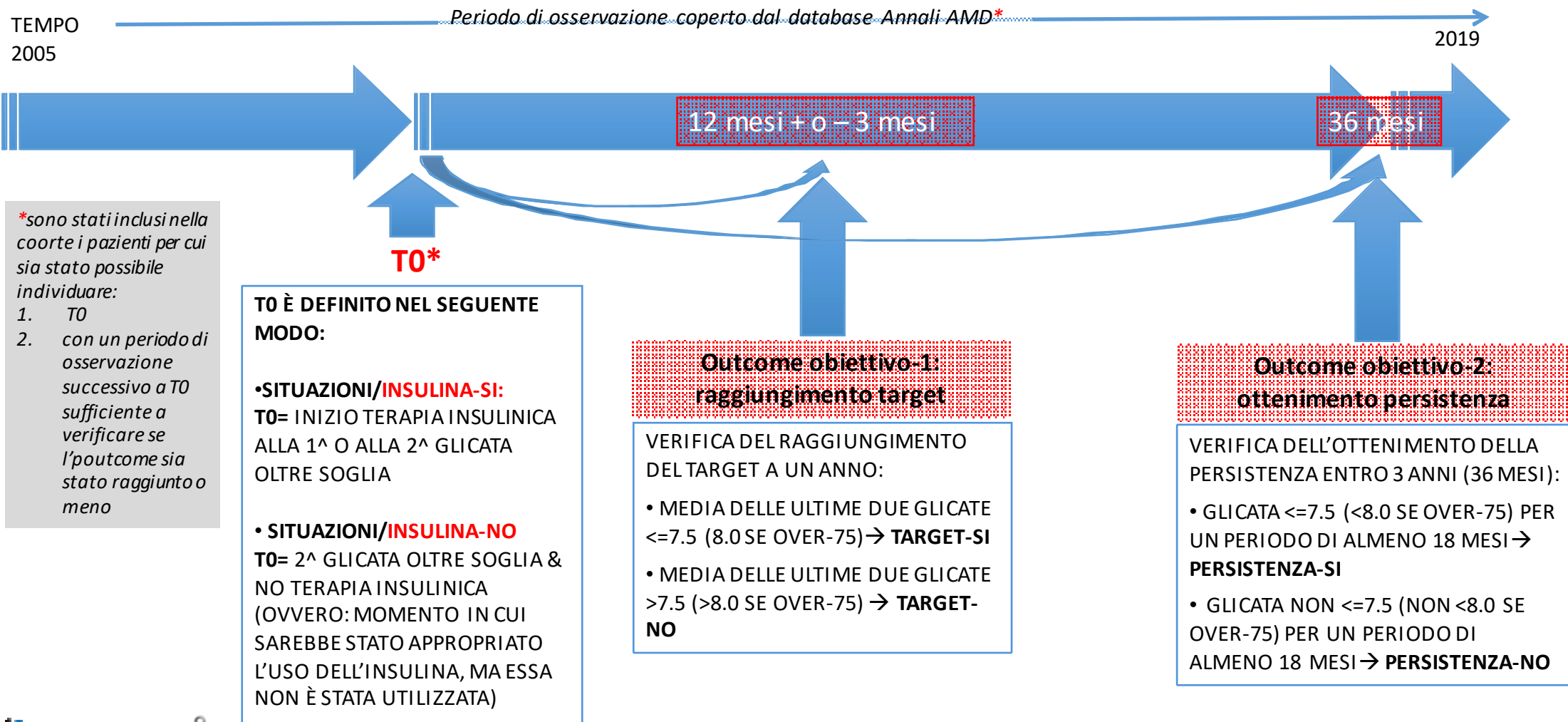
Per individuare l'outcome che rappresentasse al meglio il fenomeno analizzato (ovvero: 'buon compenso dopo 1 anno dall'insulinizzazione') sono state effettuate più modellazioni con il machine learning, con diverse tipologie di outcome (ne sono stati valutati +10).

**Fra tutti gli outcome valutati, la media delle ultime due glicate** ha dimostrato di ottenere i risultati migliori (modelli di machine learning con ROC-AUC più alta), venendo scelta quindi come misura di valutazione dell'outcome 'target a 1 anno'.

## Outcome obiettivo-2: MANTENIMENTO DEL TARGET GLICEMICO PER ALMENO 18 MESI

L'outcome con cui è stato valutato l'ottenimento di questo obiettivo riguarda la permanenza del paziente entro il target glicemico per almeno 18 mesi consecutivi, nei tre anni successivi l'inizio dell'insulinizzazione.

# I MILESTONE NELLA STORIA DEL PAZIENTE (SITUAZIONI INSULINA-SI & INSULINA-NO)



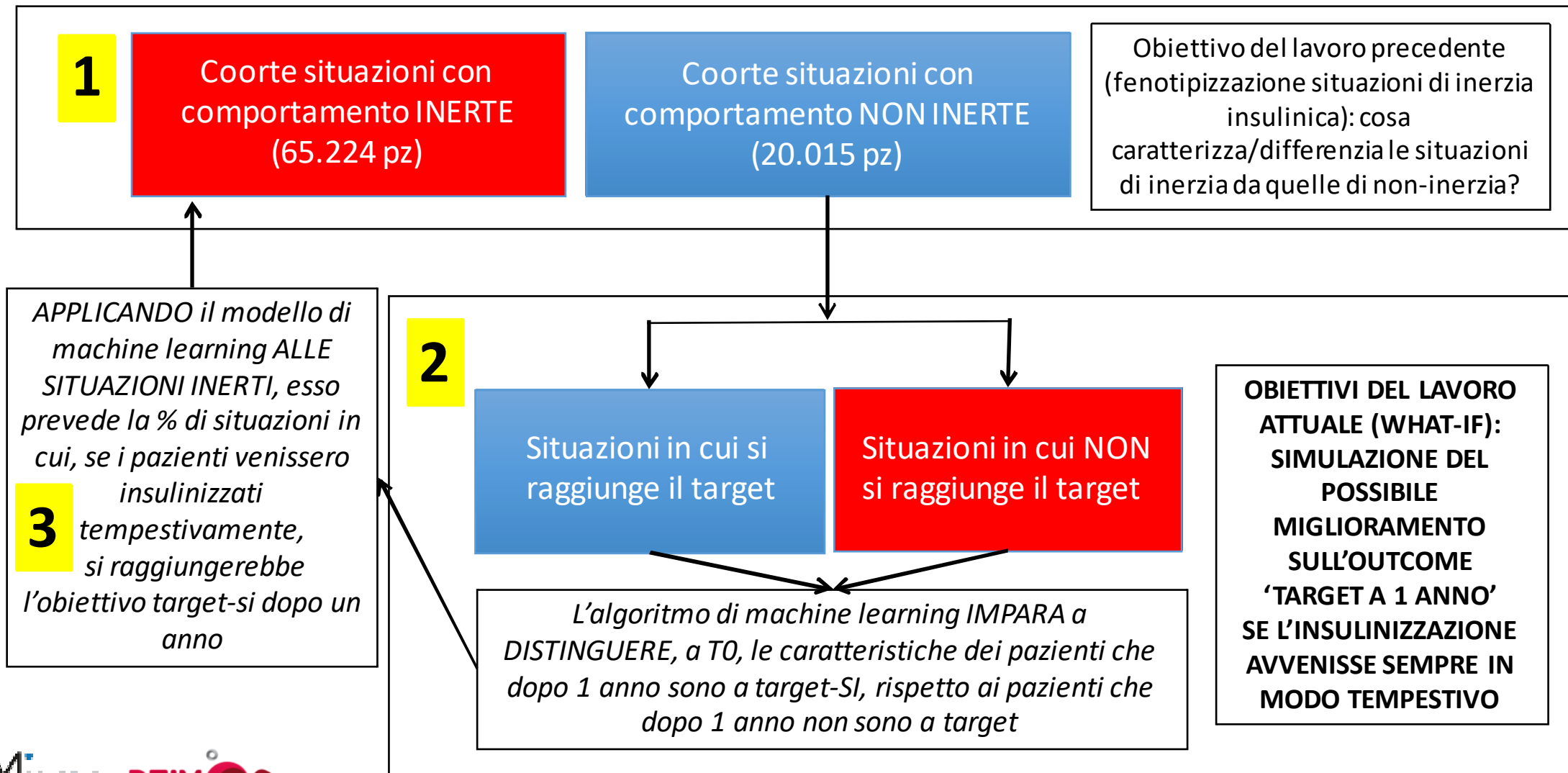
## DESCRIZIONE DEI CRITERI DI ESCLUSIONE PER ESTRARRE LA COORTE INSULINA-SI

| Step | Azione                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | n.               |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 1    | SI PARTE DAL DB TOTALE<br>(2005-2019-PRIMI 6 MESI)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 1.186.247        |
| 2    | Eliminazione di <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pz outlier</li> <li>• con solo 1 A1c</li> <li>• Che non sono mai stati insulizzati</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                | 1.158.121        |
| 3    | Inclusione di <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pz che sono passati da duplice o triplice terapia orale a insulina</li> <li>• Pz per cui è possibile calcolare la mediaglicata a 1 anno (e verifica se glicata <math>\leq 7.5</math> o <math>&gt; 7.5</math> per classificazione raggiungimento dell'outcome-SI/NO)</li> <li>• Calcolo di T0 (data inizio Insulina)</li> </ul> | 83.972           |
| 4    | Inclusione di <ul style="list-style-type: none"> <li>• pz che hanno continuato insulina nel periodo</li> <li>• con almeno 2 visite dopo T0</li> <li>• Insulizzati oltre soglia</li> </ul>                                                                                                                                                                                             | 33.546           |
| 5    | Eliminazione di: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dializzati</li> <li>• Quelli con prima visita dopo Tins <math>&lt; 60</math> gg</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                  | 20.018           |
| 6    | Coorte selezionata <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pz con 1-2 visite consecutive con glicata oltre soglia E prescrizione di INSULINA (situazione INSULINA-SI)</li> <li>• Calcolo della % a target a 1 anno</li> <li>• Calcolo della persistenza a 18 mesi -solo se hanno dati per almeno 36 mesi dopo T0-</li> </ul>                                                         | 20.015<br>12.564 |

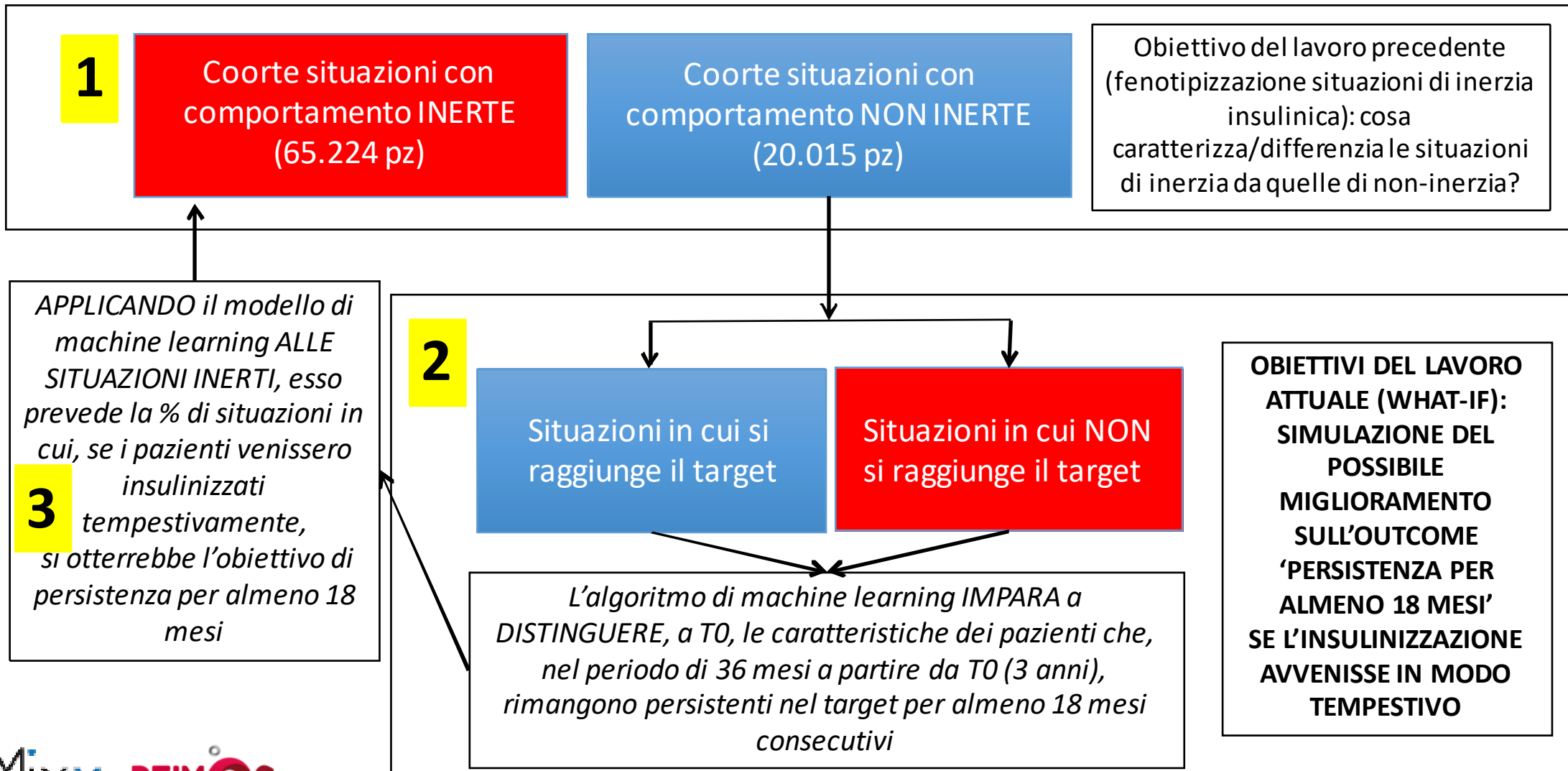
# DESCRIZIONE DEI CRITERI DI ESCLUSIONE PER ESTRARRE LA COORTE INSULINA-NO

| Step | Azione                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | n.               |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 1    | SI PARTE DAL DB TOTALE<br>(2005-2019-PRIMI 6 MESI)                                                                                                                                                                                                                                                                                | 1.186.247        |
| 2    | Eliminazione di <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pz outlier</li> <li>• con solo 1 A1c</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                          | 1.158.121        |
| 3    | Inclusione di <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pz che hanno avuto almeno una situazione di 'inerzia' (ovvero 2 visite oltre soglia, in duplice o triplice terapia orale)</li> <li>• Calcolo di T0 (data in cui sarebbe stata appropriata l'insulinizzazione, ovvero alla 2^ visita oltre soglia)</li> </ul>               | 96.621           |
| 4    | Inclusione di <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pz per cui è possibile calcolare la media glicata a <math>12 \pm 3</math> (e verifica se <math>\leq 7.5</math> o <math>&gt; 7.5</math> (classificazione outcome-SI/NO)</li> </ul>                                                                                          | 65.626           |
| 5    | Eliminazione di: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dializzati</li> <li>• Quelli con prima visita dopo Tins &lt;60 gg</li> </ul>                                                                                                                                                                                            | 65.224           |
| 6    | Coorte selezionata <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pz con 2 visite consecutive con glicata oltre soglia e NO prescrizione di INSULINA (situazione di INSULINA-NO)</li> <li>• Calcolo della % a target a 1 anno</li> <li>• Calcolo della persistenza a 18 mesi -solo se hanno dati per almeno 36 mesi dopo T0-</li> </ul> | 65.224<br>48.811 |

# OUTCOME 'TARGET A 1 ANNO': SCHEMA DELL'ANALISI WHAT-IF EFFETTUATA

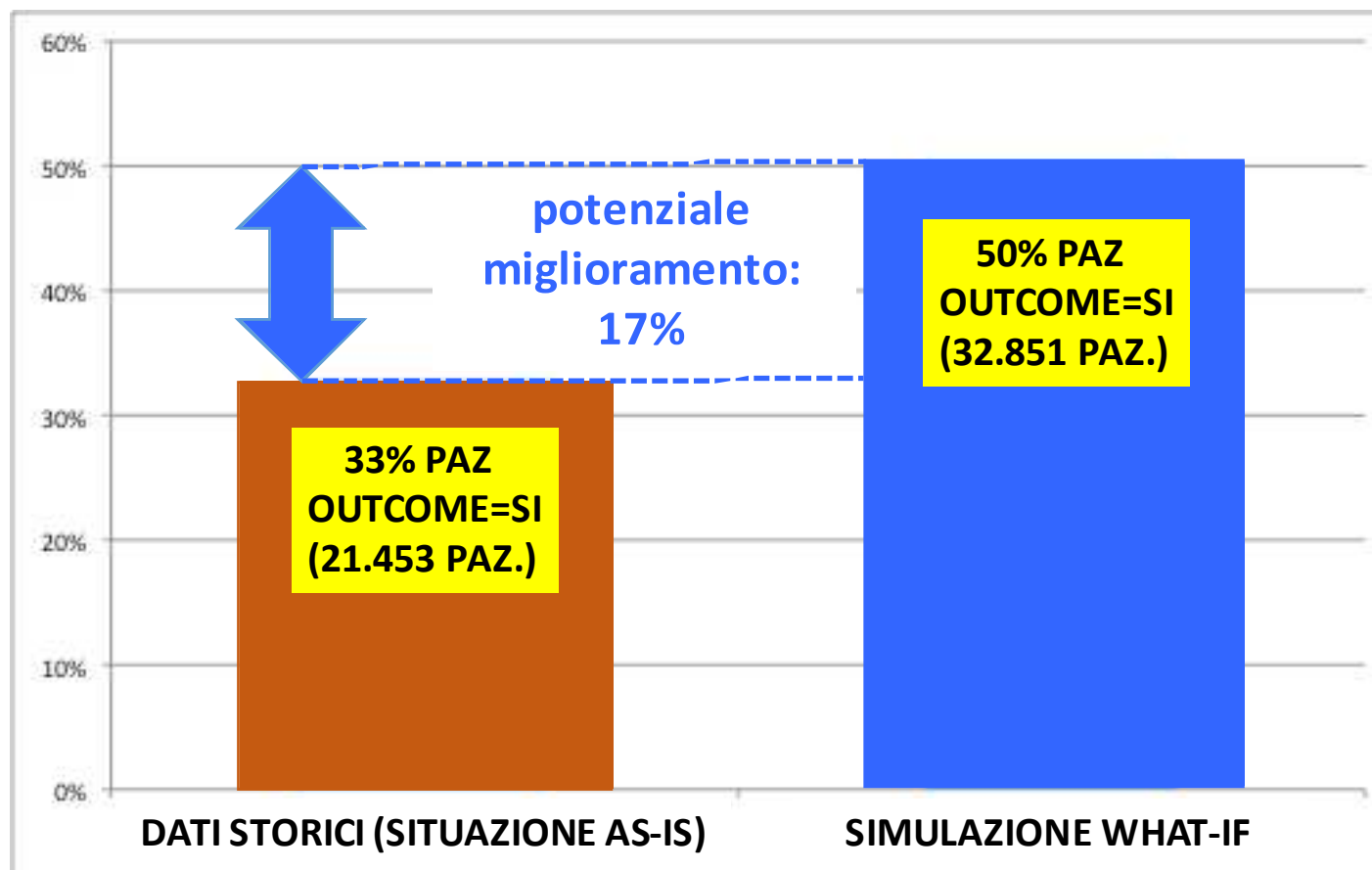


# OUTCOME 'PERSISTENZA 18 MESI': SCHEMA DELL'ANALISI WHAT-IF EFFETTUATA



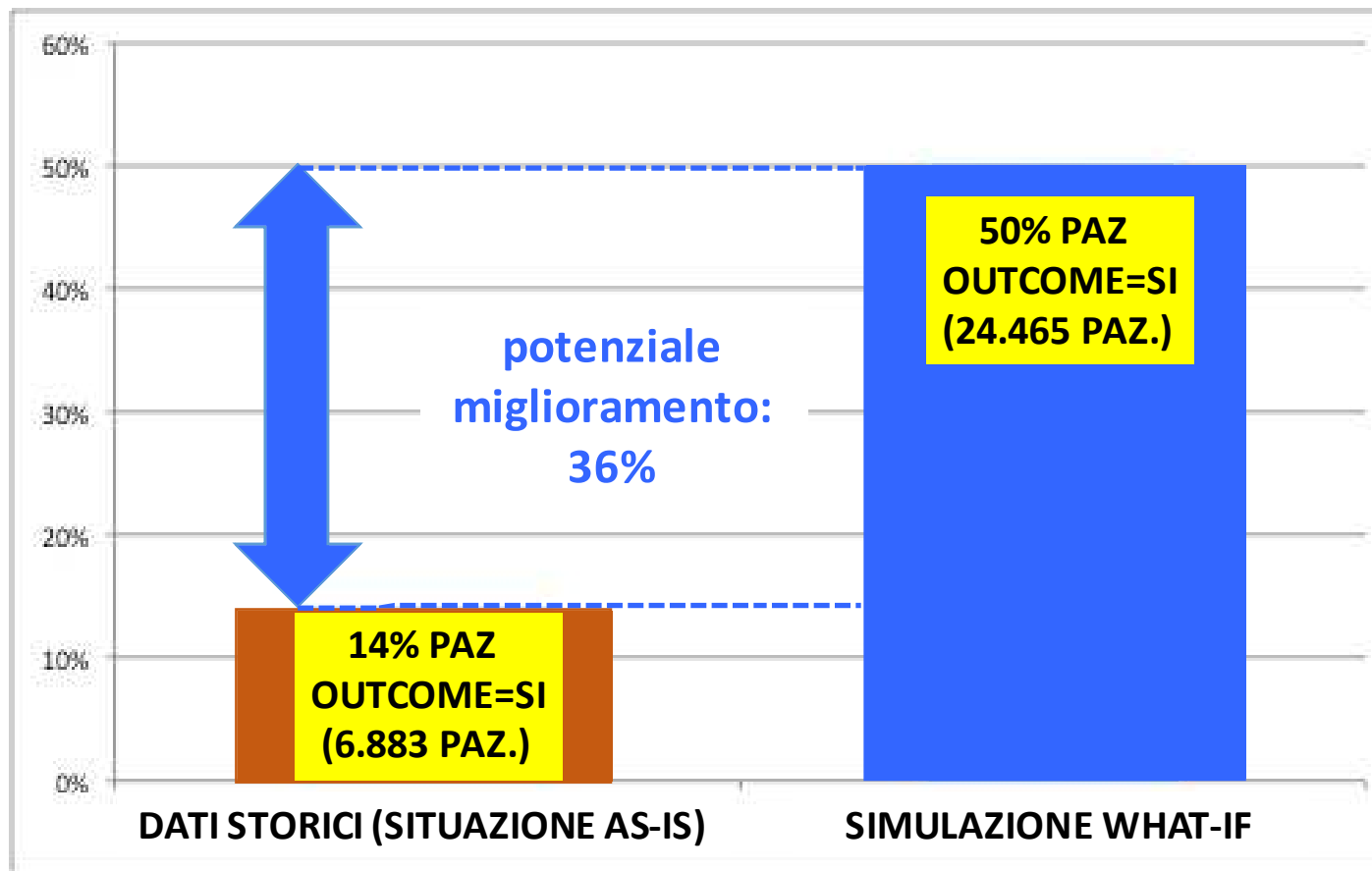
## RISULTATO SIMULAZIONE WHAT-IF

RISULTATO WHAT-IF: VARIAZIONE % PAZIENTI A TARGET  
DOPO –CIRCA- UN ANNO DALL'INSULINIZZAZIONE SE NON VI FOSSE INERZIA  
→ **WHAT-IF CON MODELLO SU TARGET A 12 MESI**



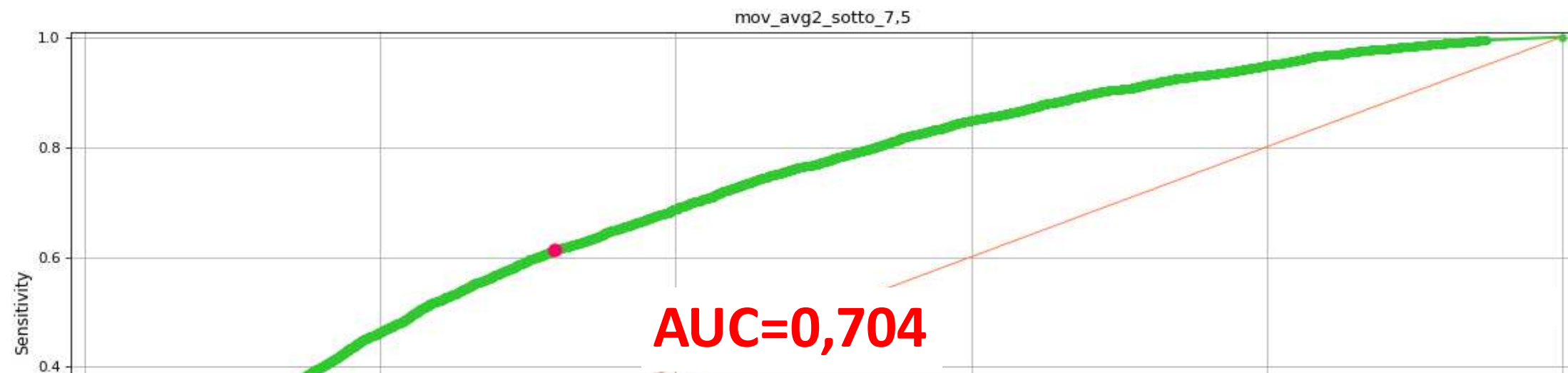


RISULTATO WHAT-IF: VARIAZIONE % PAZIENTI PERSISTENTI PER ALMENO 18 MESI  
DOPO –CIRCA- 36 MESI DA INSULINIZZAZIONE SE NON VI FOSSE INERZIA  
→ **WHAT-IF CON MODELLO PERSISTENZA 18 MESI**



## AFFIDABILITÀ DEI MODELLI

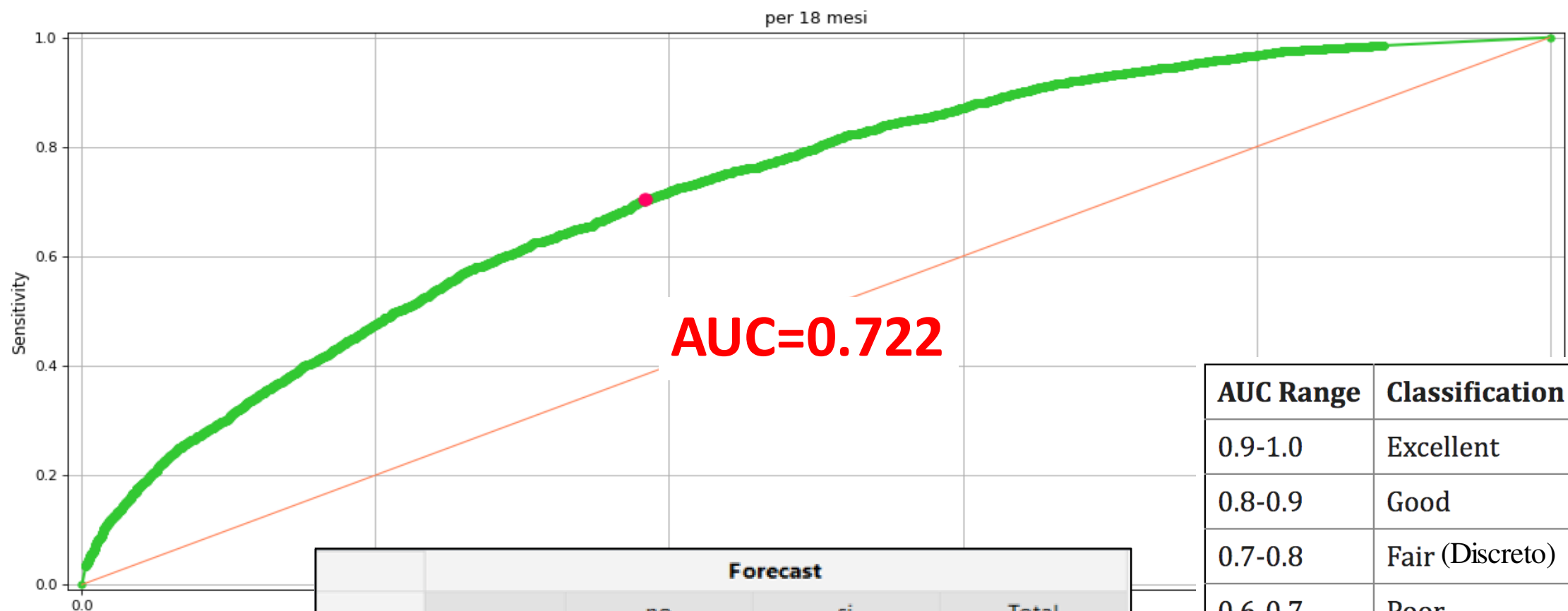
## MODELLO SU TARGET A 12 MESI: PERFORMANCE (AUC 0,704)



| Output | Forecast |                         |                         |                    |
|--------|----------|-------------------------|-------------------------|--------------------|
|        |          | no                      | si                      | Total              |
| no     |          | <b>2410 (65.418...)</b> | 1274 (34.582%)          | 3684 (61.359%)     |
| si     |          | 912 (39.310%)           | <b>1408 (60.690...)</b> | 2320 (38.641%)     |
| Total  |          | 3322 (55.330%)          | 2682 (44.670%)          | <b>6004 (100%)</b> |

| AUC Range | Classification  |
|-----------|-----------------|
| 0.9-1.0   | Excellent       |
| 0.8-0.9   | Good            |
| 0.7-0.8   | Fair (Discreto) |
| 0.6-0.7   | Poor            |
| 0.5-0.6   | Fail            |

## MODELLO SU PERSISTENZA PER 18 MESI: PERFORMANCE (AUC 0.722)



| Output | Forecast |                         |                      |                    |
|--------|----------|-------------------------|----------------------|--------------------|
|        |          | no                      | si                   | Total              |
| no     |          | <b>1905 (62.032...)</b> | 1166 (37.968%)       | 3071 (81.480%)     |
| si     |          | 257 (36.819%)           | <b>441 (63.181%)</b> | 698 (18.520%)      |
| Total  |          | 2162 (57.363%)          | 1607 (42.637%)       | <b>3769 (100%)</b> |

| AUC Range | Classification  |
|-----------|-----------------|
| 0.9-1.0   | Excellent       |
| 0.8-0.9   | Good            |
| 0.7-0.8   | Fair (Discreto) |
| 0.6-0.7   | Poor            |
| 0.5-0.6   | Fail            |

# VALUTAZIONE DELLE PERFORMANCE DEI MODELLI (COMMENTI)

ESISTONO DIVERSI MODI PER VALUTARE LE PERFORMANCE DI UN MODELLO. I PIÙ UTILIZZATI SONO\*:

- SENSIVITÀ & SPECIFICITÀ (ACCURATEZZA) → **QUANTE VOLTE L'ALGORITMO CLASSIFICA CORRETTAMENTE I DATI DI TEST**
- IN BASE AI RISULTATI DEL MODELLO SI CALCOLA LA CURVA ROC E L'AUC (AREA UNDER THE RECEIVER CURVE) CHE **RAPPRESENTA UNA MISURA PROBABILISTICA DELL'ABILITÀ DELL'ALGORITMO NEL FARE PREVISIONI**

PER QUESTA ANALISI I DATI SONO FORTEMENTE SBILANCIATI (& DI SITUAZIONI CON OUTCOME SI vs OUTCOME NO)

“Moreover, the AUC score is even more convenient due to the fact that it utilizes probabilities of prediction and F1 doesn't. **From that, our recommendation for imbalanced data set is to use AUC over accuracy.**”

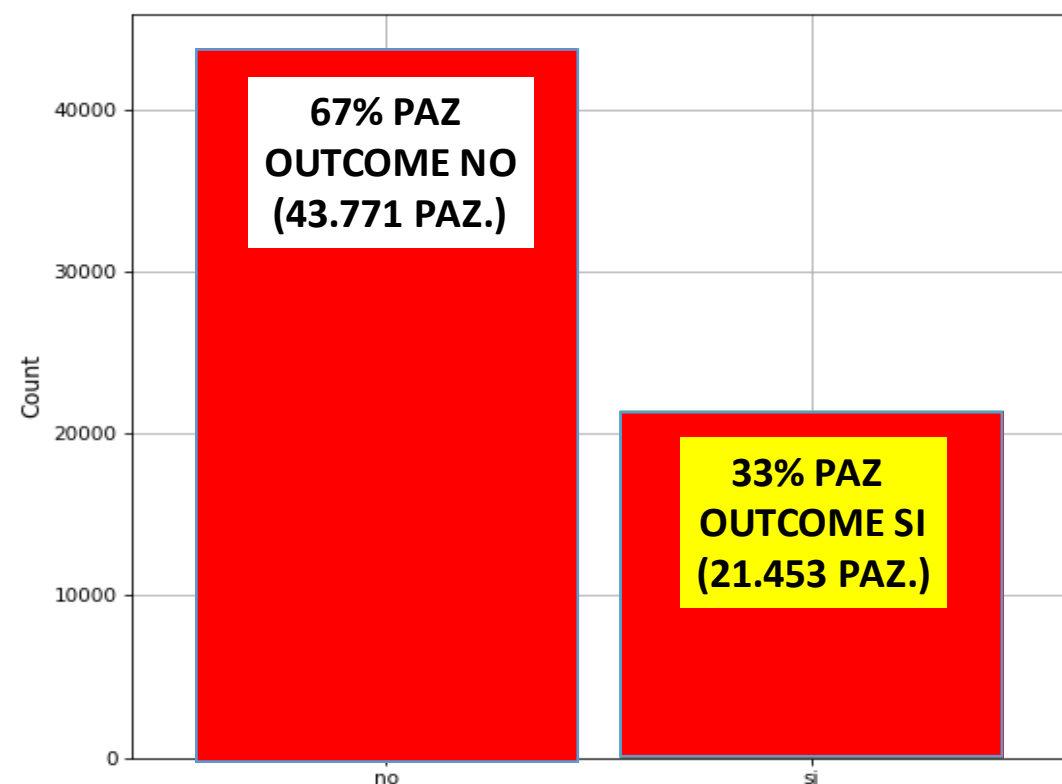
\*Li F, He H. Assessing the Accuracy of Diagnostic Tests. Shanghai Arch Psychiatry. 2018 Jun 25;30(3):207-212. doi: 10.11919/j.issn.1002-0829.218052. PMID: 30858674; PMCID: PMC6410404.

ALLEGATI:  
DETTAGLI SULL'ANALISI

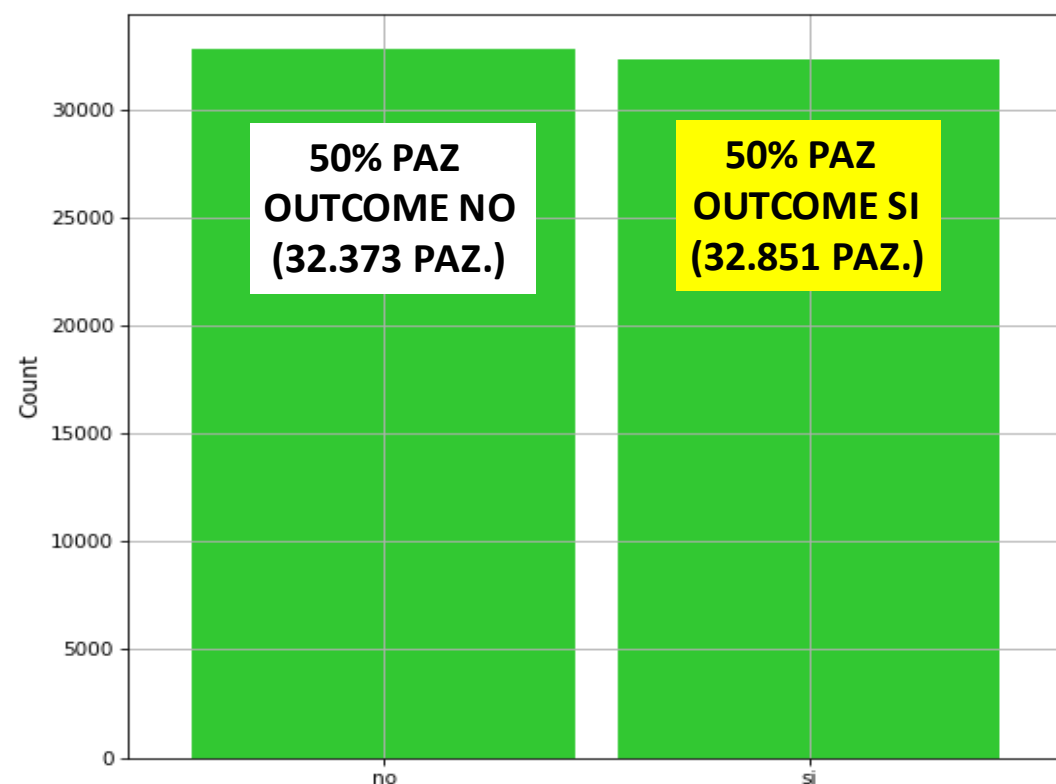
## DETTAGLI WHAT-IF

RISULTATO WHAT-IF: VARIAZIONE % PAZIENTI A TARGET  
DOPO –CIRCA- UN ANNO DALL'INSULINIZZAZIONE SE NON VI FOSSE INERZIA  
→ **WHAT-IF CON MODELLO SU TARGET A 12 MESI**

**DATI STORICI:** % DI PAZIENTI CHE RAGGIUNGONO  
TARGET SI/NO IN SITUAZIONI 'INSULINA-NO'



**WHAT-IF:** % DI PAZIENTI CHE RAGGIUNGEREBBERO  
TARGET SI/NO IN SITUAZIONI 'INSULINA-SI'

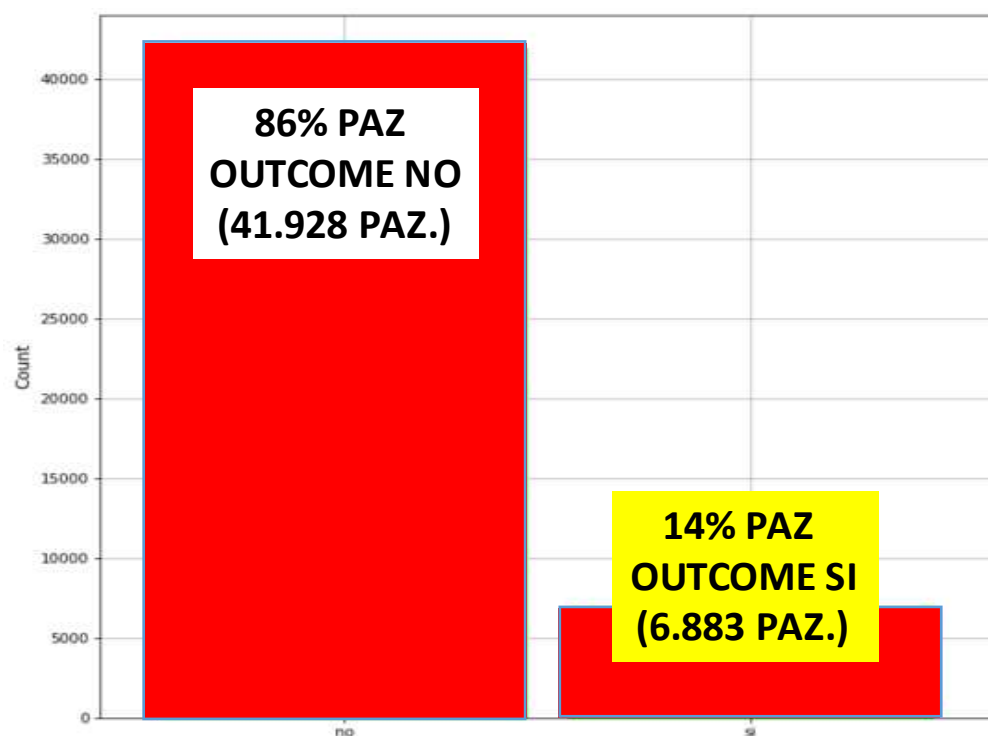




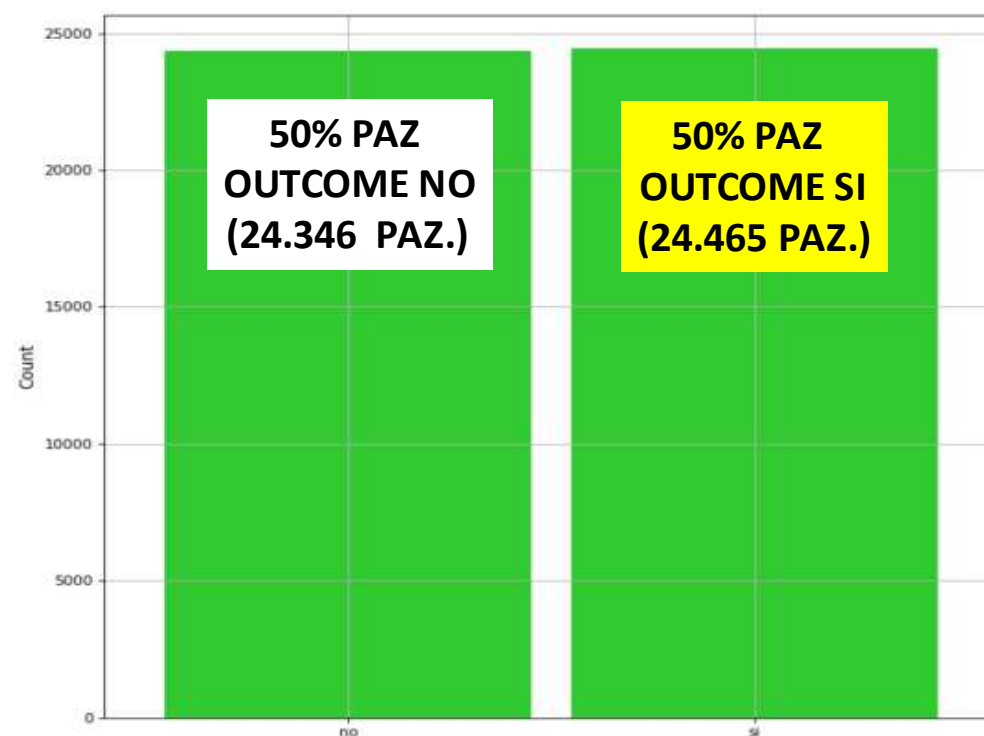
RISULTATO WHAT-IF: VARIAZIONE % PAZIENTI PERSISTENTI PER ALMENO 18 MESI  
DOPO –CIRCA- 36 MESI DA INSULINIZZAZIONE SE NON VI FOSSE INERZIA

→ **WHAT-IF CON MODELLO PERSISTENZA 18 MESI**

**DATI STORICI:** % DI PAZIENTI CHE OTTENGONO  
PERSISTENZA SI/NO IN SITUAZIONI 'INSULINA-NO'



**WHAT-IF:** % DI PAZIENTI CHE OTTERREBBERO  
PERSISTENZA SI/NO IN SITUAZIONI 'INSULINA-SI'



## LA SIMULAZIONE WHAT-IF È STATA FATTA IN BASE ALLE CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI AL MOMENTO T-0

OBIETTIVO DI QUEST'ANALISI È STATO STIMARE LA VARIAZIONE % CHE SI POTREBBE OTTENERE SUL NUMERO DI PAZIENTI CHE RIESCONO A RAGGIUNGERE GLI OUTCOME ANALIZZATI (TARGET A 1 ANNO E PERSISTENZA) SE, AL MOMENTO T-0, NON VI FOSSE COMPORTAMENTO INERTE DA PARTE DEL DIABETOLOGO.

GLI ALGORITMI DI MACHINE LEARNING SONO QUINDI STATI ALIMENTATI CON LE CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI AL MOMENTO T0 (ES. PARAMETRI ANAGRAFICI, ANTROPOMETRICI E DATI DI LABORATORIO A T0).

ESISTONO TUTTAVIA ALCUNI FATTORI CHE POSSONO INFLUENZARE GLI OUTCOME ANALIZZATI, MA CHE SI DETERMINANO NEL PERIODO SUCCESSIVO ALL'INIZIO DELLA TERAPIA INSULINICA, QUALI PER ESEMPIO: DOSAGGI INSULINA, FREQUENZA VISITE, IMPATTO INSULINA SU PESO CORPOREO, ETC.

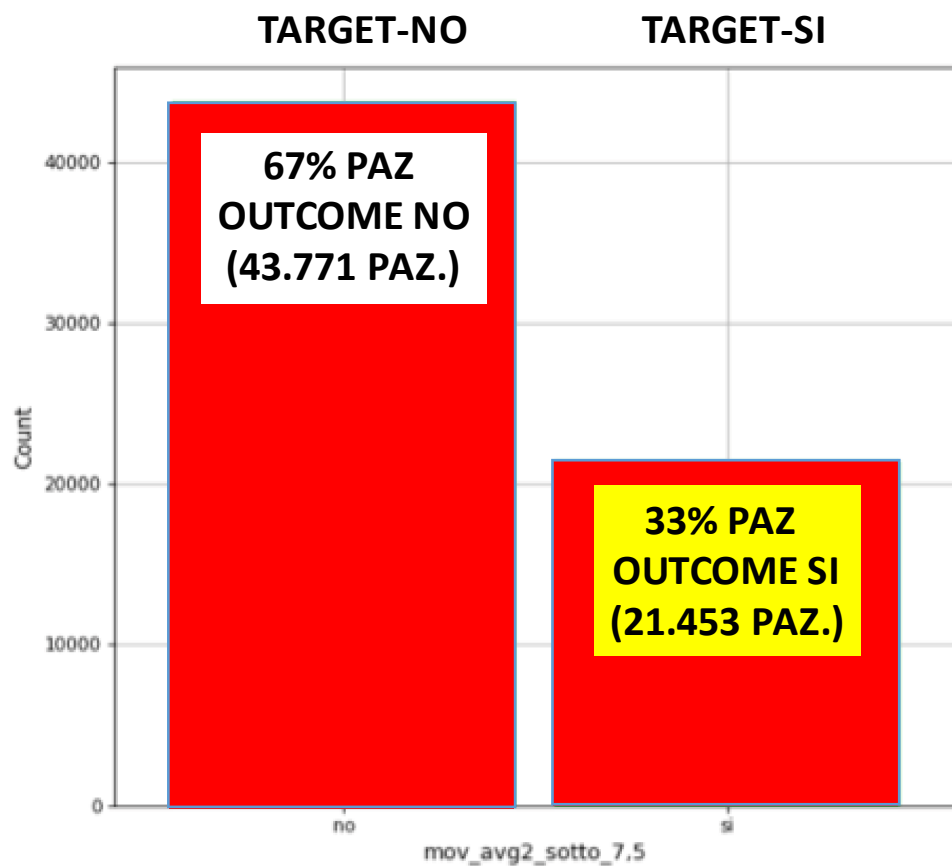
**PER QUESTA ANALISI WHAT-IF SONO STATI PRESI IN CONSIDERAZIONE SOLO I PARAMETRI DEI PAZIENTI RILEVABILI A T-0, IN QUANTO SONO GLI UNICI PARAMETRI CERTI NEL MOMENTO IN CUI SI SIMULA LA VARIAZIONE DI SCENARIO (DA COMPORTAMENTI INERTI A COMPORTAMENTI NON-INERTI).**

PER QUANTO RIGUARDA INVECE LE DINAMICHE E I FATTORI CHE SI DETERMINANO SUCCESSIVAMENTE A T-0, QUALORA SI VOLESSE VERIFICARE COME POSSANO INFLUENZARE GLI OUTCOME ANALIZZATI, DOVREBBERO ESSERE OGGETTO DI UN'ANALISI SPECIFICA, CHE NON È OGGETTO DI QUESTO STUDIO.

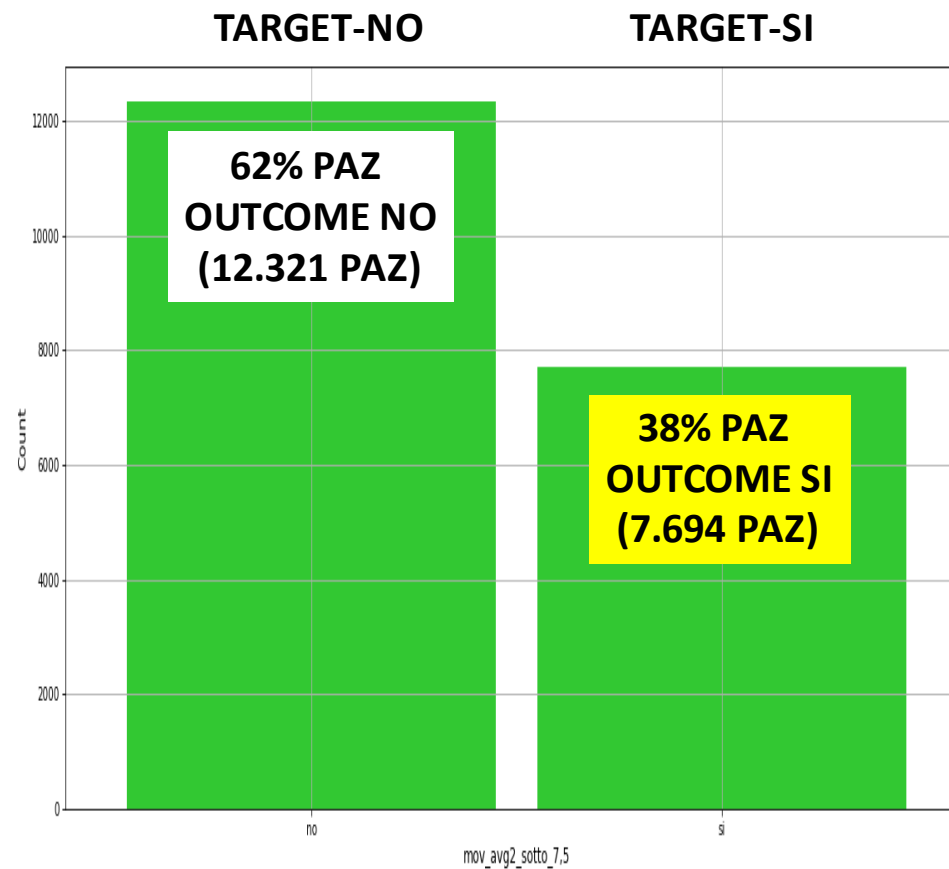
DETTAGLI SU DATI STORICI (SITUAZIONE 'AS-IS')

## DATI STORICI: RAGGIUNGIMENTO DEL TARGET A 1 ANNO

### SITUAZIONI INSULINA-NO (65.224)

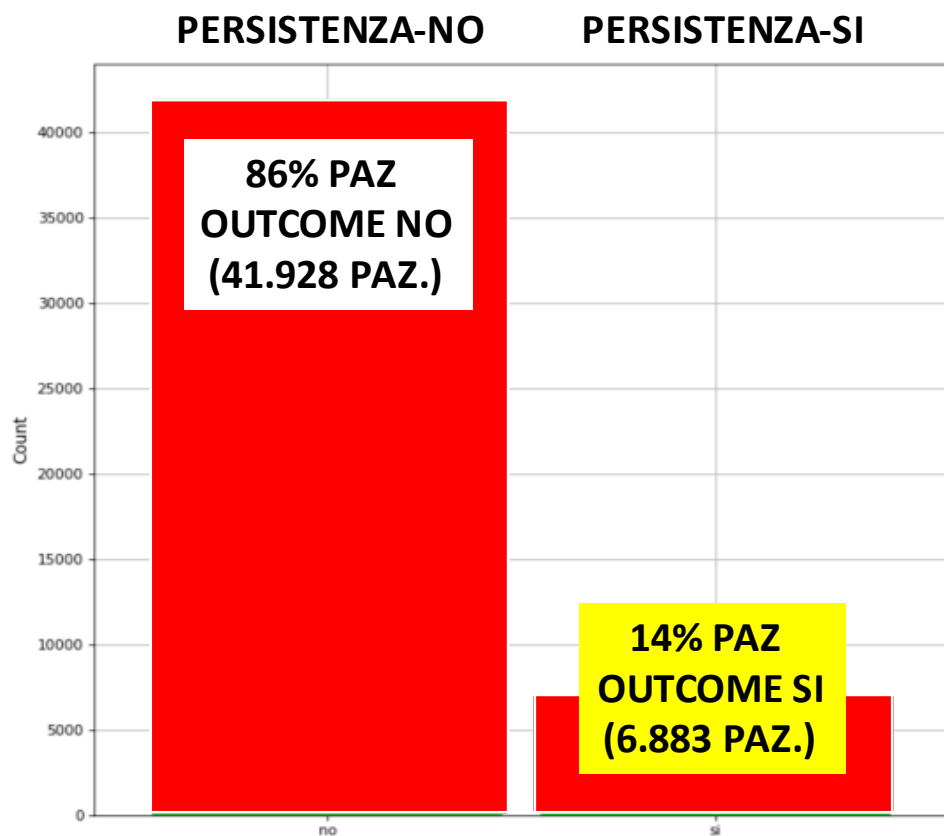


### SITUAZIONI INSULINA-SI (20.015)

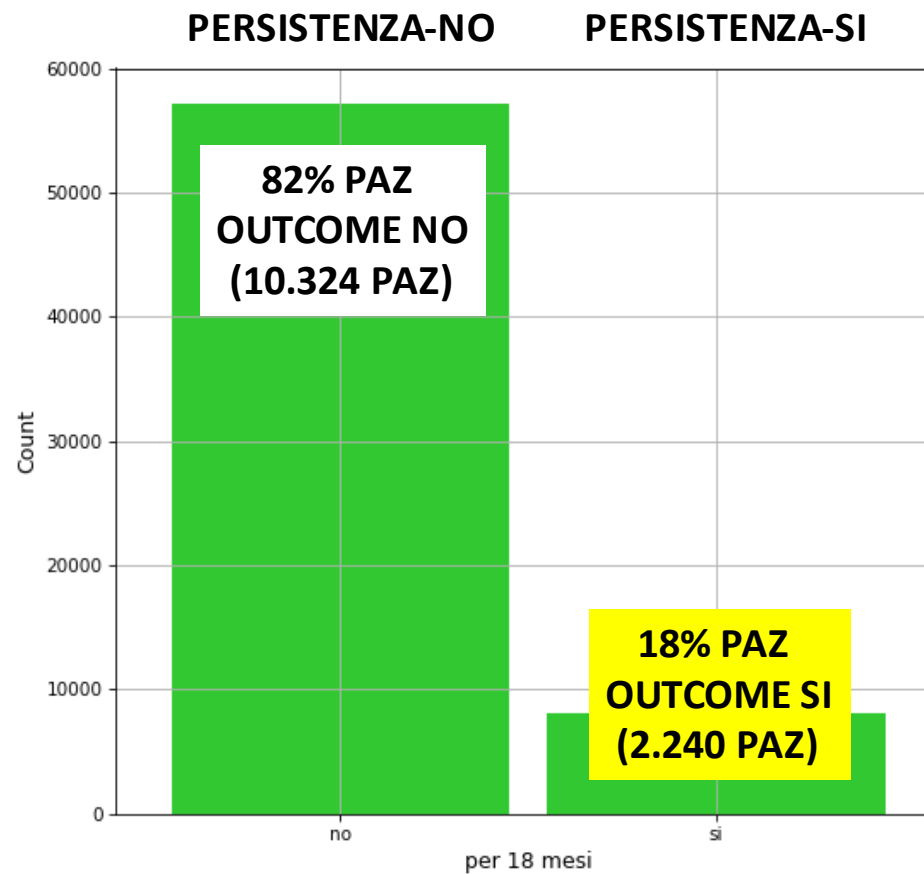


## DATI STORICI: OTTENIMENTO PERSISTENZA

### SITUAZIONI INSULINA-NO (48.811 PAZ.)



### SITUAZIONI INSULINA-SI (12.564 PAZ.)

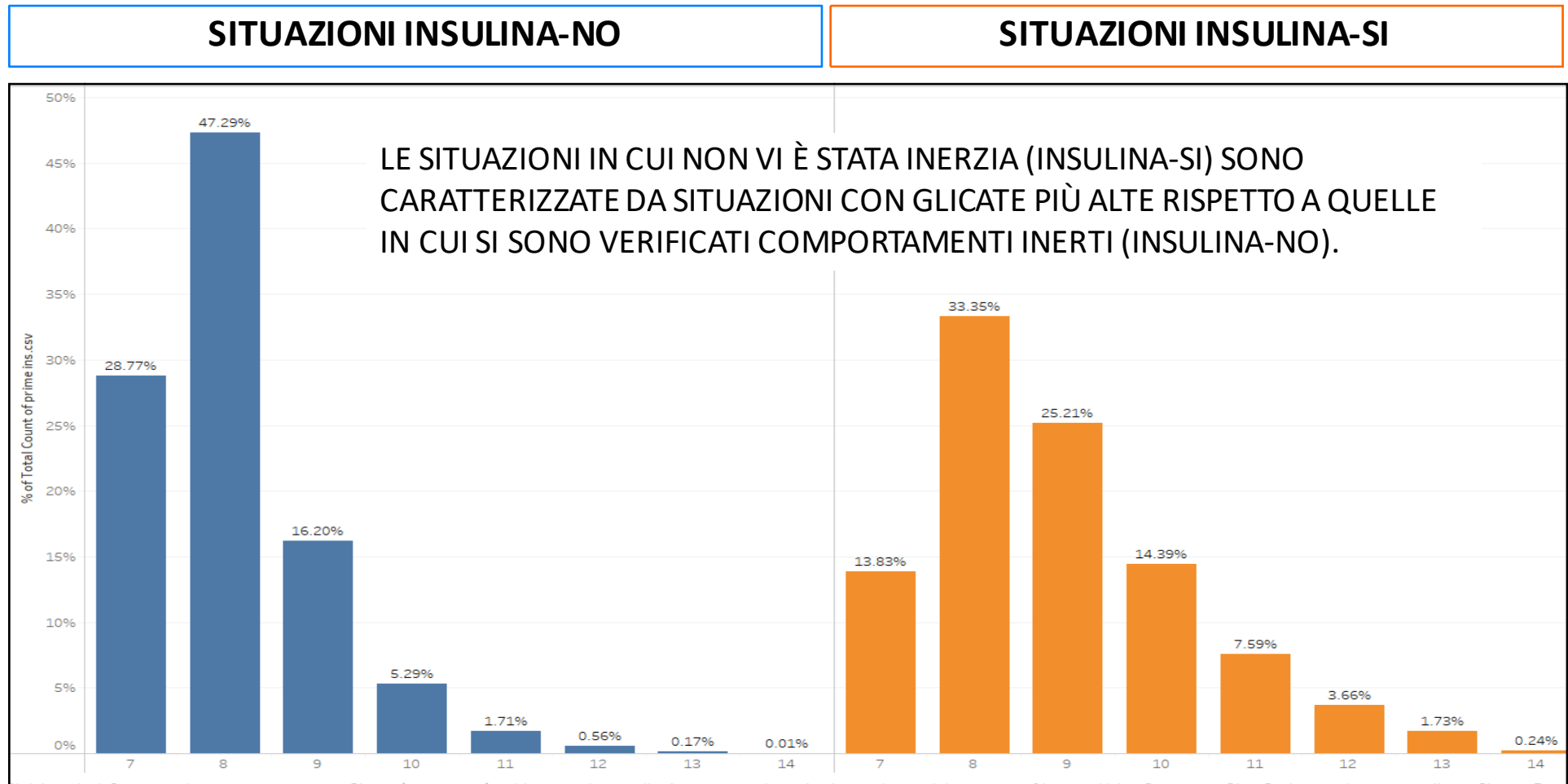


DATI STORICI: CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI  
(SITUAZIONI INSULINA-NO/INSULINA-SI)  
DETTAGLIO DISTRIBUZIONE PER GLICATA, ETÀ, SESSO

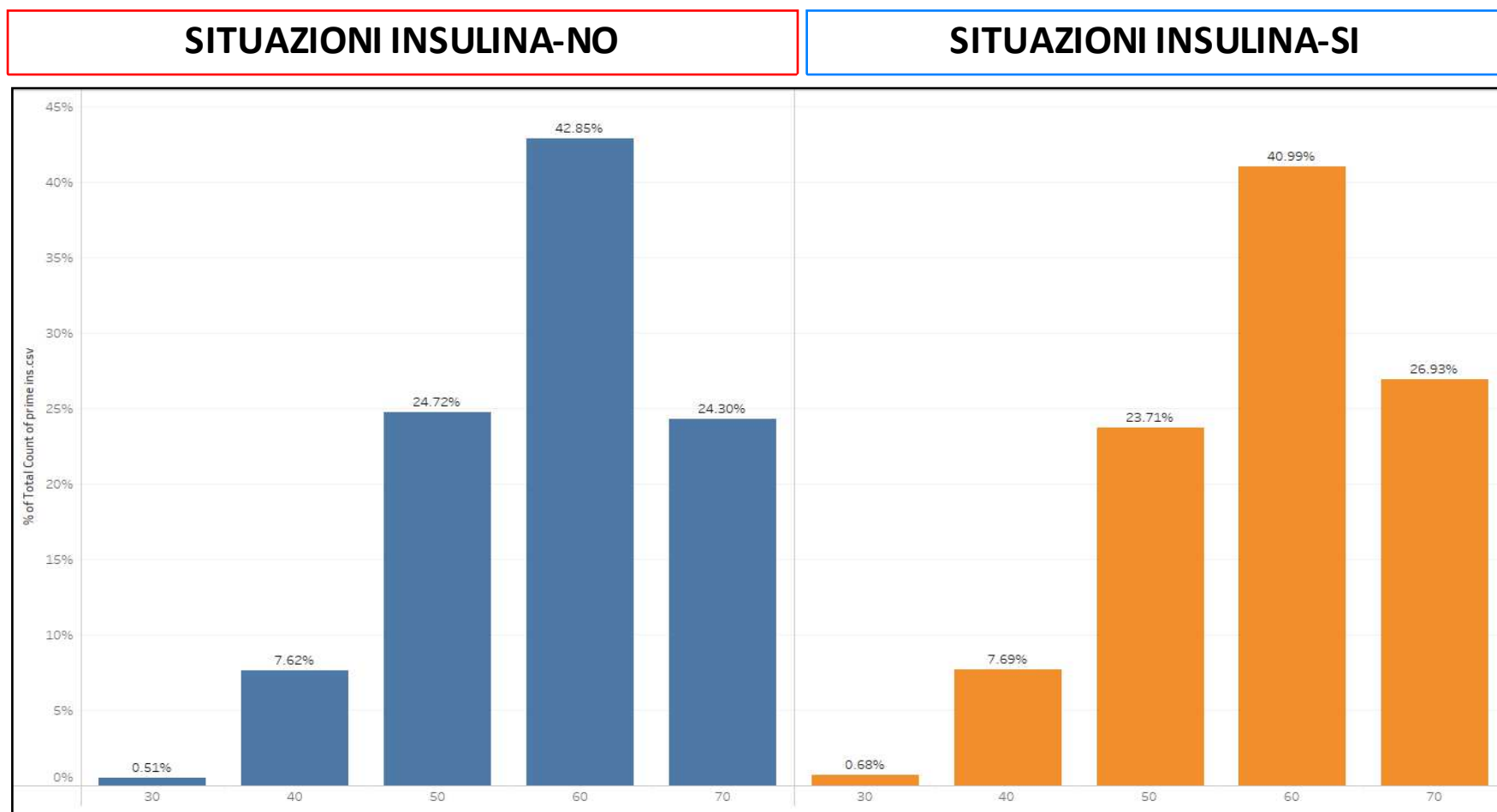
NB: LE SLIDE SUCCESSIVE SERVONO A FAR CAPIRE CHE LE COORTI DI PAZIENTI INSULINA-NO/INSULINA-SI SONO COMPOSTE DA PAZIENTI CHE A TO SONO **MOLTO DIVERSI** → E QUINDI SPIEGARE COME MAI CI POSSANO ESSERE DEI MIGLIORAMENTI CHE, SU BASE PURAMENTE STATISTICA, SEMBREREBBERO POSSIBILI SOLO NELLA MISURA DEL  $38-33\%=5\%$  PER IL TARGET A UN ANNO E NELLA MISURA DI  $18-14\%=4\%$  PER LA PERSISTENZA E INVECE, COME SI È VISTO, SONO DECISAMENTE MAGGIORI.

## DATI STORICI

### DETTAGLIO DISTRIBUZIONE PER FASCE DI GLICATA (SITUAZIONI INSULINA-NO/INSULINA-SI)



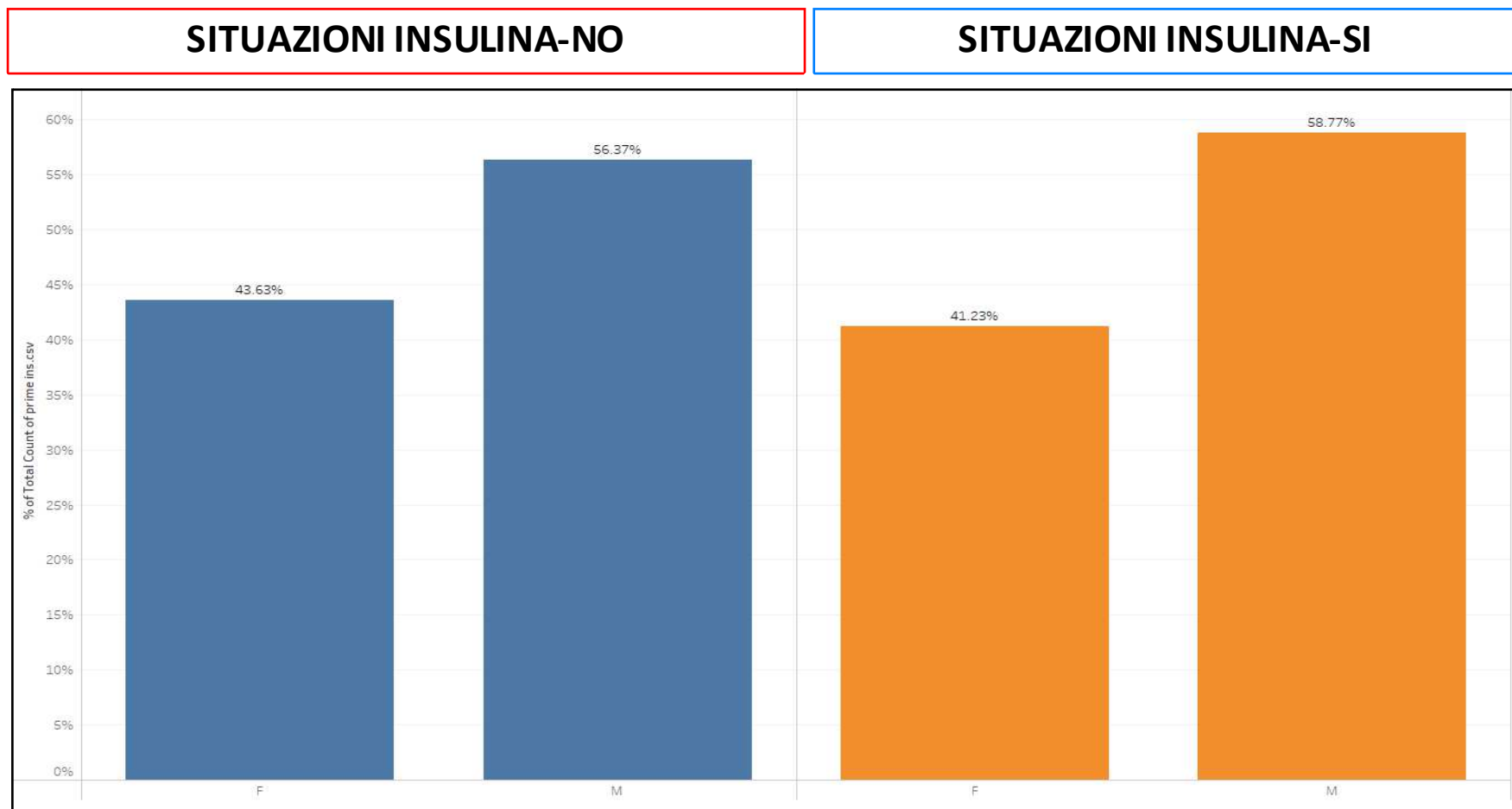
DATI STORICI  
DETTAGLIO DISTRIBUZIONE PER ETÀ (SITUAZIONI INSULINA-NO/INSULINA-SI)





DATI STORICI

DETTAGLIO DISTRIBUZIONE PER **SESSO** (SITUAZIONI INSULINA-NO/INSULINA-SI)



FINE DOCUMENTO

Report realizzato con il contributo non condizionante di Sanofi S.r.l.

The Sanofi logo, featuring the word "sanofi" in a bold, black, sans-serif font. A small purple dot is positioned above the 'i'.