

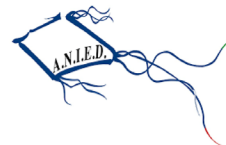
CONGRESSO CONGIUNTO **SID-AMD-SIEDP-ANIED-OSDI** LIGURIA PIEMONTE VALLE D'AOSTA

◉ I SISTEMI (AHCL) IN USO: III PARTE ◉ ...III 'SISTEMA'



Marina Valenzano

Endocrinologia, Diabetologia e Malattie del Metabolismo
Dipartimento di Scienze Mediche – Università di Torino



CONGRESSO CONGIUNTO SID-AMD-SIEDP-ANIED-OSDI LIGURIA PIEMONTE VALLE D'AOSTA

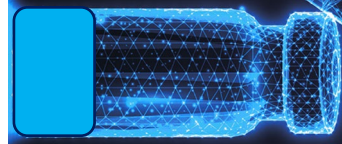
La dr.ssa **Marina Valenzano** dichiara di aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti dalle seguenti Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche:

- PharmExtracta S.p.A. (speaker honorarium)

Dichiara altresì il proprio impegno ad astenersi, nell'ambito dell'evento, dal nominare, in qualsivoglia modo o forma, aziende farmaceutiche e/o denominazione commerciale e di non fare pubblicità di qualsiasi tipo relativamente a specifici prodotti di interesse sanitario (farmaci, strumenti, dispositivi medico-chirurgici, ecc.).

CONGRESSO CONGIUNTO SID-AMD-SIEDP-ANIED-OSDI LIGURIA PIEMONTE VALLE D'AOSTA

○ Outline:



Il 3° sistema... è diverso?



Per quali bisogni?



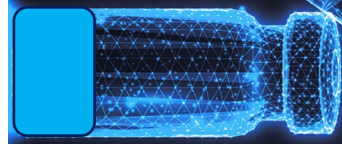
E in futuro?



Conclusioni

CONGRESSO CONGIUNTO SID-AMD-SIEDP-ANIED-OSDI LIGURIA PIEMONTE VALLE D'AOSTA

○ Outline:



Il 3° sistema... è diverso?

- Componenti
- Funzioni
- Evidenze scientifiche



È diverso?

Componenti

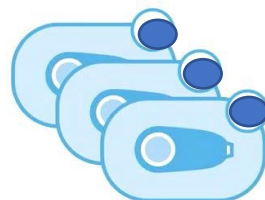
1. Algoritmo



MPC (Model Predictive Control)
Con Auto-bolusing
Con autoapprendimento (**3 sett**)
Su dispositivo indipendente

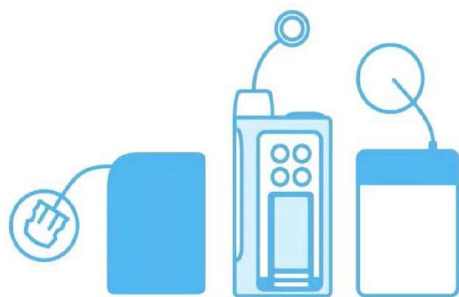
Nota:
Il dispositivo consente di **visualizzare e controllare** le altre componenti del sistema

2. Sensore



CGM:
- Rilevazioni ogni 5 minuti
- MARD 9%
- No calibrazioni
- Durata 10 giorni

3. Microinfusore

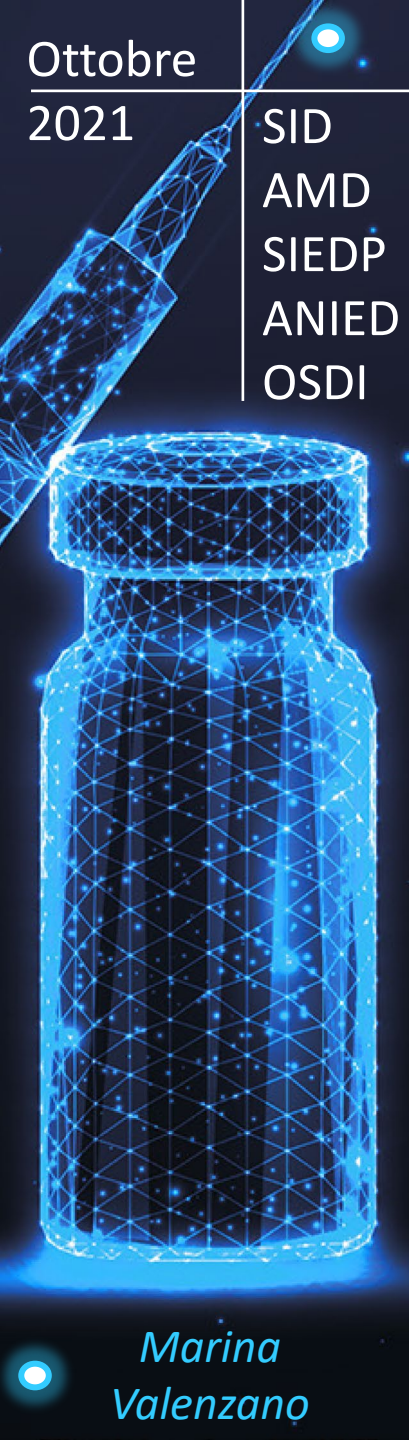


Interoperabilità
Testato con 4 pompe differenti
(2 a catetere, 2 adesive)

Compatibilità farmacologica con
- Analoghi rapidi
- Analoghi ultrarapidi

Nota:
In Italia al momento disponibile
soltanto con 1 pompa a catetere

Nota:
In Italia al momento disponibile
con 1 solo analogo rapido



È diverso?

Componenti (II)

4. Piattaforma per archiviazione e analisi dei dati

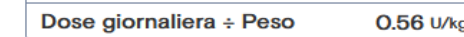
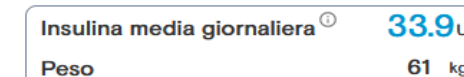
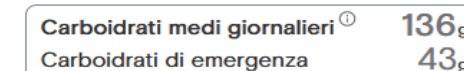
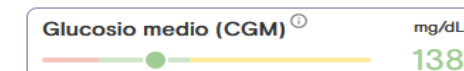
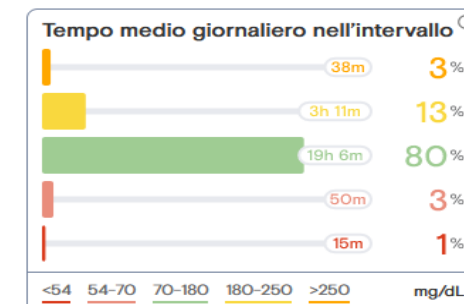
- ✓ Dispositivo medico classe I, marchiato CE
- ✓ Web-based, **su Cloud* per tutti gli utenti**
- ✓ Download automatico, in tempo reale (SIM card)
- ✓ Possibilità di condivisione con caregiver e clinica
- ✓ Possibilità di sospensione (modalità 'riservato')



*Tracciamento & Privacy:

- Utenti **maggioresnni**
- Server certificati in **Francia**
- Dati crittografati
- **Titolare** protezioni dati:
Produttore dell'algoritmo
- Conservazione per **+5 anni**

Termini di utilizzo 2021.





Ottobre
2021

SID
AMD
SIEDP
ANIED
OSDI

È diverso?

Funzioni

C	Calculate: parametri utilizzati dal sistema per calcolare la dose di insulina 1. Total Daily Insulin (e profili basali) 2. Peso del paziente 3. Quantitativo medio CHO a pasto (<i>meal size</i>) (Manuale istruzioni, v. 2021)
A	Adjust: parametri modificabili per migliorare il compenso nel singolo paziente 1. Target glicemico (100-130 mg/dl) 2. Aggressività correzione in iper- e in normo-glicemia (variazione %) 3. Aggressività correzione per singolo pasto (variazione %) 4. Modalità «Zen» (protezione dall'ipoglicemia) 5. Modalità attività fisica (innalzamento dei target) Parametri non modificabili: FSI, I/CHO, IOB, combo bolo. (Manuale istruzioni, v. 2021)
R	Revert: sospendere la funzione automatica (N.B. Necessario ridefinire basali). - Per scelta del paziente - Sospensione automatica se perdita di segnale CGM/dispositivo di controllo (‘loop off’ 16,2% in Benhamou et al., 2019)
E	Education: <u>nei clinical trial</u> di approvazione - Training di 48h, dopo 2 settimane run-in con solo microinfusore - Necessità minima di training stimata: 4h - Reperibilità telefonica o sms (filtro infermieristico) (Benhamou et al., 2019)

Input:
pochi e semplici

Facile
mantenimento
closed-loop, ma
'revert' delicato

Formazione
specificata, team
dedicato

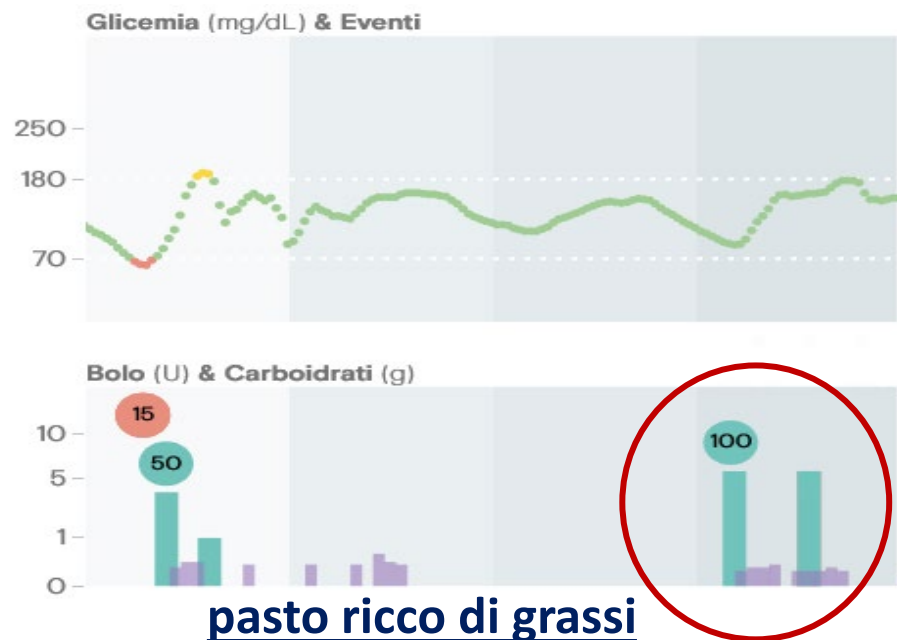


È diverso? Funzioni (II)

SID
AMD
SIEDP
ANIED
OSDI

Consiglio CHO

Bolo bifasico
automatico





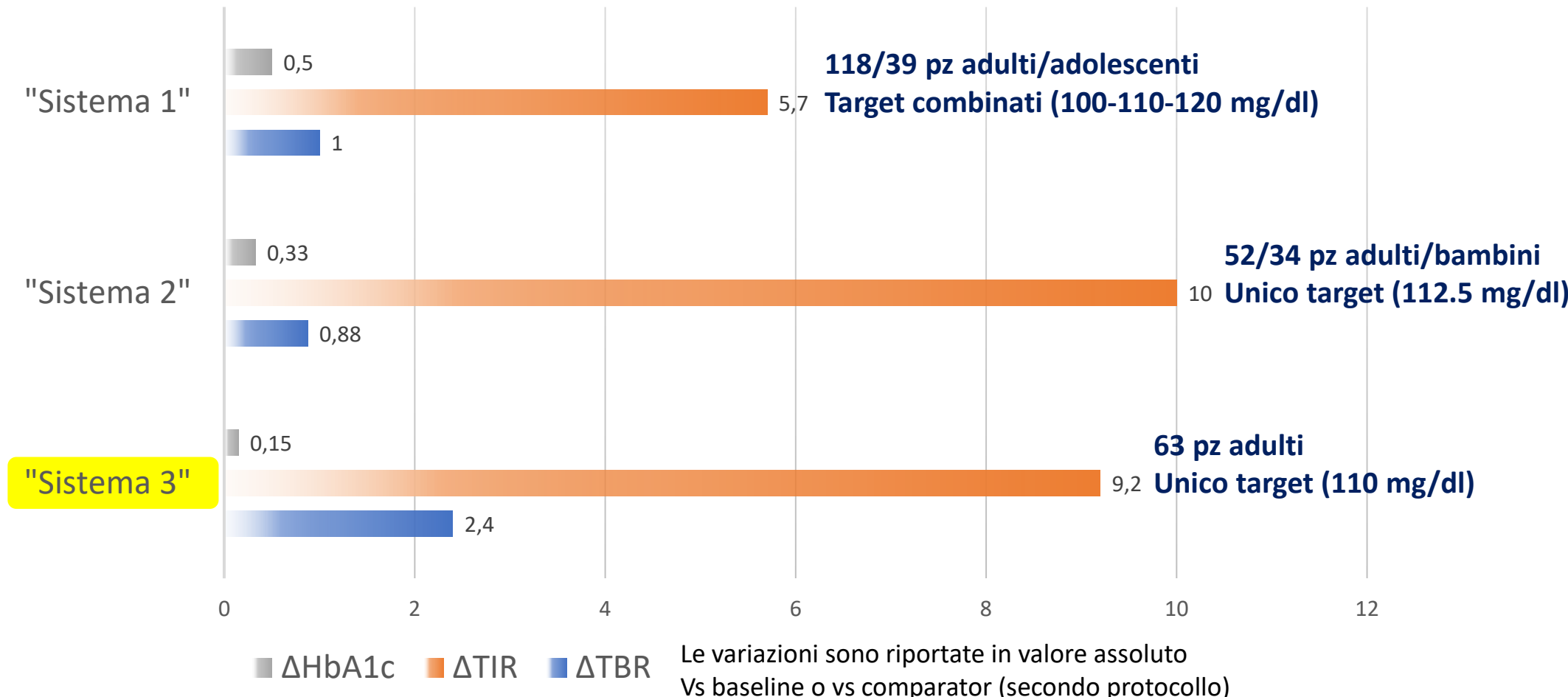
Ottobre
2021

SID
AMD
SIEDP
ANIED
OSDI

È diverso?

Evidenze

OUTCOME GLICEMICI DEI SISTEMI AHCL NEI RISPETTIVI PIVOTAL TRIAL



Marina
Valenzano

Rielaborazione personale a partire da: Carlson A, Diabetes 2020; Brown SA, NEJM 2019; Benhamou PY, Lancet Digital Health 2019



Ottobre
2021

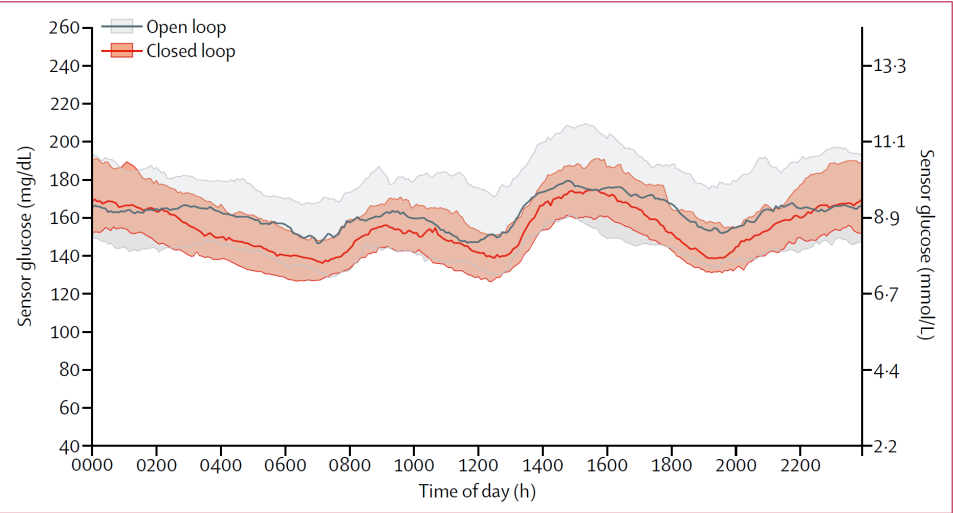
SID
AMD
SIEDP
ANIED
OSDI

Marina
Valenzano

È diverso?

Evidenze (II)

Pivotal



	Closed-loop period (n=68)	Control period (n=68)
Diabetic ketoacidosis	0	0
Severe hyperglycaemia	9*	0
Severe hypoglycaemia	5†	3‡

Closed-loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes in real-life conditions: a 12-week multicentre, open-label randomised controlled crossover trial
Benhamou PY et al, The Lancet, 2019



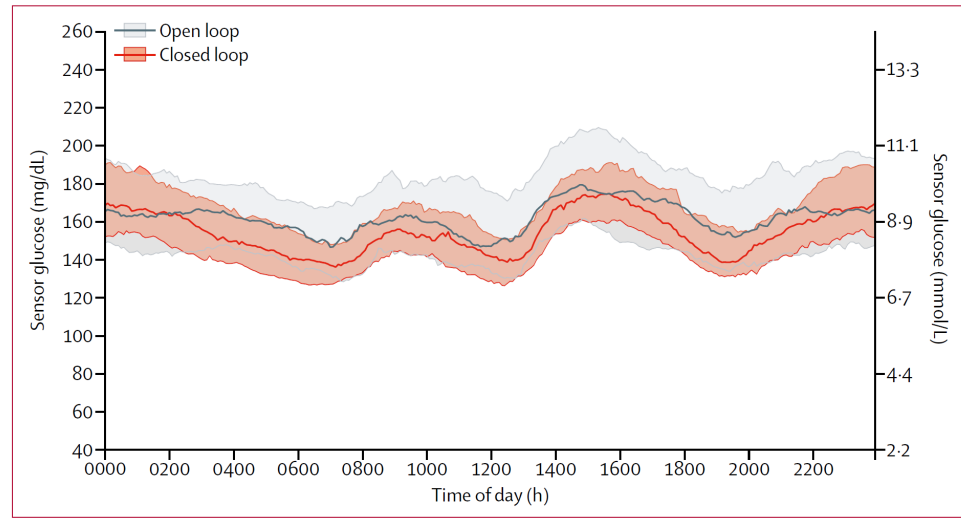
Ottobre
2021

SID
AMD
SIEDP
ANIED
OSDI

Marina
Valenzano

È diverso? Evidenze (II)

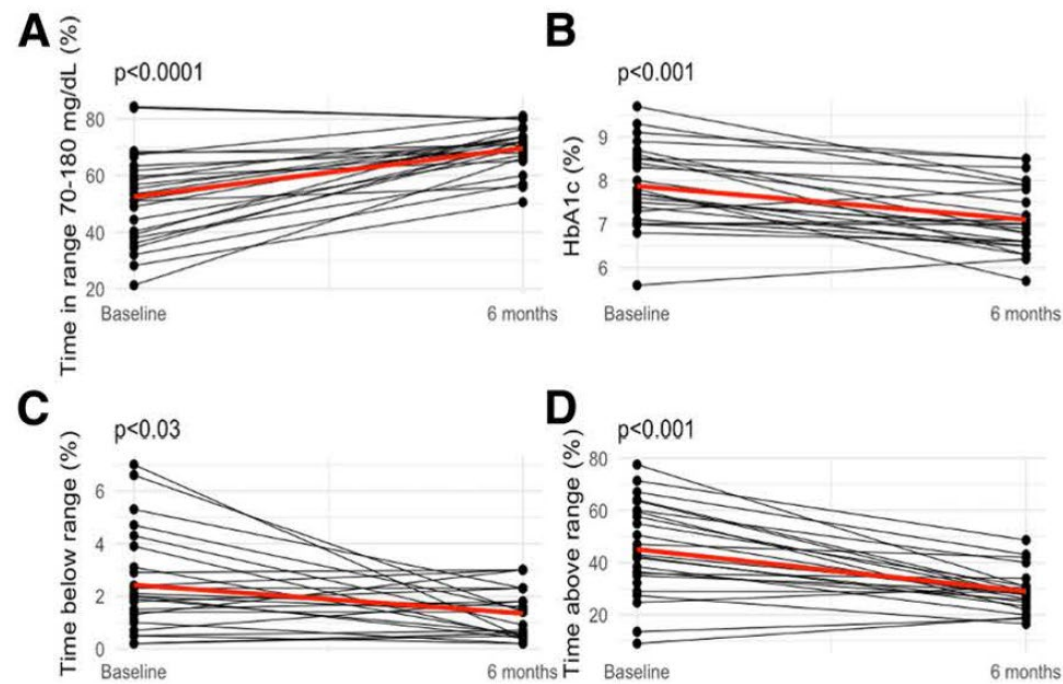
Pivotal



	Closed-loop period (n=68)	Control period (n=68)
Diabetic ketoacidosis	0	0
Severe hyperglycaemia	9*	0
Severe hypoglycaemia	5†	3‡

Closed-loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes in real-life conditions: a 12-week multicentre, open-label randomised controlled crossover trial
Benhamou PY et al, The Lancet, 2019

Real World



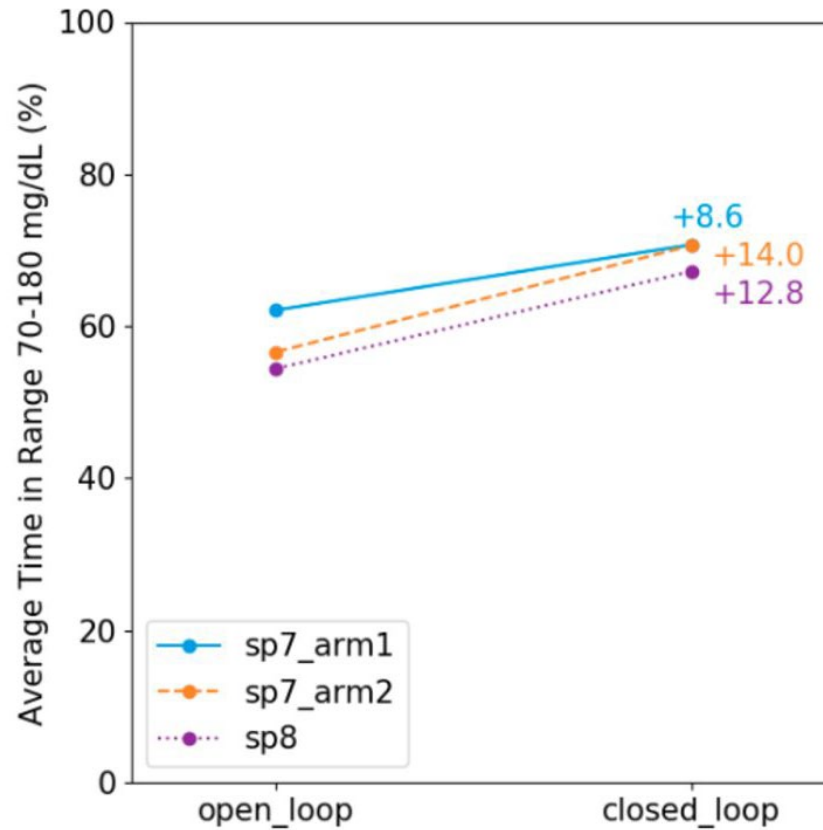
Diabeloop DBLG1 Closed-Loop System Enables Patients with type 1 Diabetes to Significantly Improve Their Glycemic Control in Real-Life Situations Without Serious Adverse Events: 6-Month Follow-up
Amadou C et al, Diabetes Care, 2021



È diverso?

Evidenze (III)

Interoperabilità



*Insulin Pump Interoperability of the Diabeloop DBLG1 System
NCT02987556 and NCT04190277*

Adenis A et al., Poster Presentation, Diabetes, 2021.

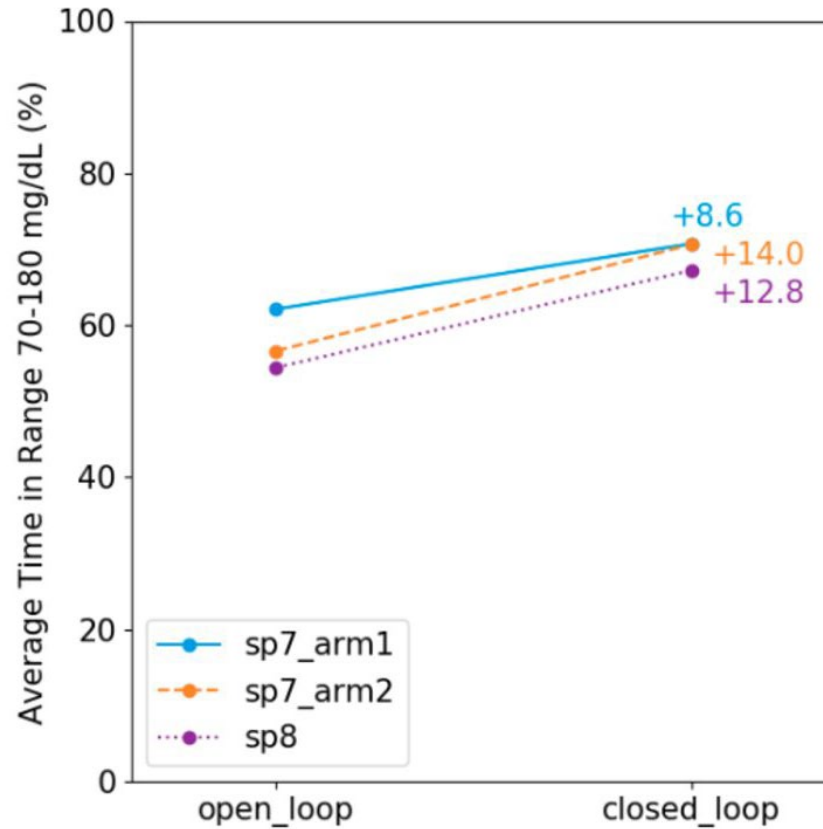
Adenis A et al., Poster Presentation, 554, EASD, 2021



È diverso?

Evidenze (III)

Interoperabilità

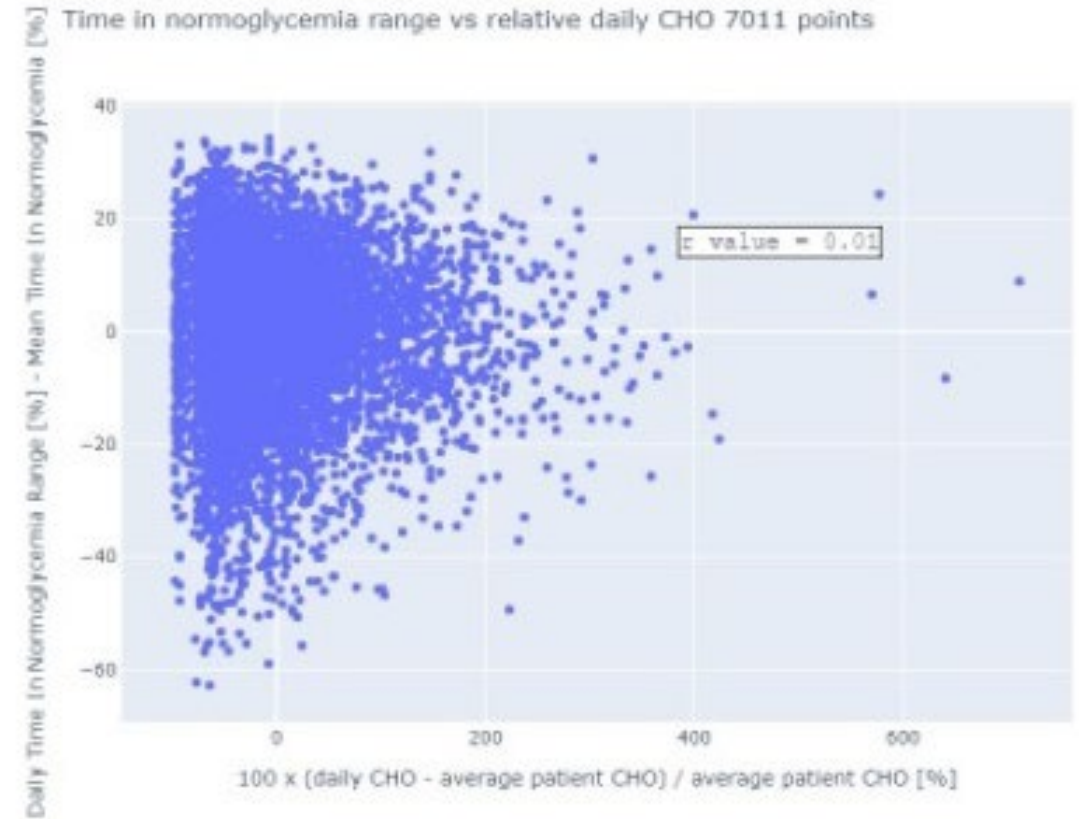


*Insulin Pump Interoperability of the Diabeloop DBLG1 System
NCT02987556 and NCT04190277*

Adenis A et al., Poster Presentation, Diabetes, 2021.

Adenis A et al., Poster Presentation, 554, EASD, 2021

Gestione Pasto (carboidrati)

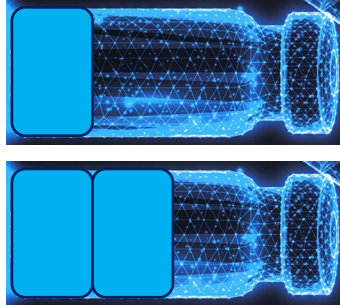


*Daily meal size variation does not affect glycaemic control in
adult type 1 diabetes patients equipped with hybrid closed loop
DBLG1 system*

Gimenez P et al., Poster Presentation 551, EASD, 2021.

CONGRESSO CONGIUNTO SID-AMD-SIEDP-ANIED-OSDI LIGURIA PIEMONTE VALLE D'AOSTA

○ Outline:



Il 3° sistema... è diverso?

Per quali bisogni?

- **Popolazioni speciali**
- **Attività interferenti**
- **Le 'risposte' del 3° sistema AHCL**



Per quali bisogni?

Popolazioni speciali

Popolazione 'speciale' = gruppo di individui con esigenze di cura particolari (ma NON individuali) che beneficerebbero di soluzioni personalizzate (dalla pipeline di sperimentazione, fino all'approvazione dei device). Le esigenze dipendono da **età** e **condizioni metaboliche**.

- Bambini, in età pre-scolare (2-6 anni)
- Adolescenti (13-18 anni)
- Senior (> 65 anni)
- Donne in gravidanza
- Atleti
- Turnisti



Adattato da: *Review of automated insulin delivery systems for individuals with type 1 diabetes: tailored solutions for subpopulations*
Aiello E.M., Current Opinion in Biomedical Engineering, 19:100312, 2021



Ottobre
2021

SID
AMD
SIEDP
ANIED
OSDI

Per quali bisogni?

Pop. Speciali + Interferenze

- Bambini, in età pre-scolare (2-6 anni)
- Adolescenti (13-18 anni)
- Senior (> 65 anni)
- Donne in gravidanza
- Atleti
- Turnisti

MEAL	EXERCISE	SLEEP	STRESS
Pasti piccoli e frequenti, a volte imprevisti, feste ecc	Non programmato, spesso intenso	Necessità di controllo familiare	Confronto con fratelli e sorelle, altri bambini
Pasti variabili, a volte ipercalorici, alcolici	Attività da moderata a vigorosa	Uscite serali, sonno prolungato al mattino	Performance scolastica, confronto coetanei
Inappetenza, scarso introito calorico	Fragilità, riduzione massa magra e mobilità	Insonnia	Solitudine, difficoltà di adattamento
Basso introito CHO, pasti frazionati	Attività moderata	Dopo il parto: sonno frazionato	Preoccupazioni per parto, prole...
Diete dedicate, integratori	Allenamenti, alta intensità	Trasferte/fusi orari	Stress da competizione
Pasti irregolari, snack	Alterata risposta all'esercizio	Inversione ritmo circadiano	Deprivazione sonno, vita sociale

→ **richiedono target glicemici differenti...**



Per quali bisogni?

La voce dei pazienti

Survey: perché i pazienti utilizzano sistemi ad ansa chiusa fai-da-te?

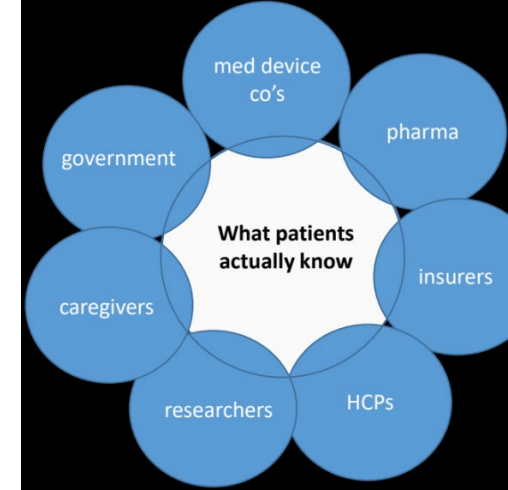
Metodi:

- Cross-sectional web-based survey
- 35 Paesi (77% EU)
- 897 partecipanti
 - 80,5% adulti
 - 19,5% familiari di bambini con DM
- Utenti di **DIYAPS**
(*Do-It-Yourself Artificial Pancreas Systems*)
- Progetto '**OPEN**'
(*Outcomes of Patients' Evidence with Novel, DIY Artificial Pancreas Technology*)



Risultati:

1. Controllo glicemico
2. Complicanze acute e croniche
3. Aspettativa di vita
4. Auto-gestione, empowerment
5. Disponibilità sul mercato
6. Qualità sonno (pazienti o care givers)
7. Obiettivi terapeutici irraggiungibili
8. (Interesse tecnico)
9. (Sistemi in commercio insufficienti)
10. (Costo dei sistemi commercializzati)
11. (Mancanza di supporto psico-sociale)
12. (Mancanza di supporto medico)





Ottobre
2021

SID
AMD
SIEDP
ANIED
OSDI

Per quali bisogni?

Le 'risposte' del 3° sistema

DM1 instabile

= **Raro** fenotipo caratterizzato da variabilità glicemica eccessiva ed inaspettata, a volte associato a chetoacidosi ricorrenti.

- Cross-over: closed-loop vs PLGS
- 2 centri (Grénoble, Lille)
- 5 (su 7) partecipanti da 2-of-1 trial (DBLHU-WP10 trial)
- Candidati a trapianto di isole
- Outcome primario: miglioramento TIR (70-180 mg/dl) alla 3^a-4^a settimana

TIR: + 29,8% (p < 0.001)
IPO: - 2,8% (p < 0.001)
3 ipo severe (stesso pz)

Patients with highly unstable type 1 diabetes eligible for islet transplantation can be managed with closed-loop insulin delivery system: A series of N-of-1 randomized controlled trials,
Benhamou P.Y. et al., Diabetes Obes Metab, 23:186-194, 2021

Marina
Valenzano



Per quali bisogni?

Le 'risposte' del 3° sistema

DM1 instabile

= **Raro** fenotipo caratterizzato da variabilità glicemica eccessiva ed inaspettata, a volte associato a chetoacidosi ricorrenti.

- Cross-over: closed-loop vs PLGS
- 2 centri (Grénoble, Lille)
- 5 (su 7) partecipanti da 2-of-1 trial (DBLHU-WP10 trial)
- Candidati a trapianto di isole
- Outcome primario: miglioramento TIR (70-180 mg/dl) alla 3^a-4^a settimana

TIR: + 29,8% (p < 0.001)

IPO: - 2,8% (p < 0.001)

3 ipo severe (stesso pz)

Bambini

= Da 6 a 12 anni.

- Cross-over: closed-loop vs SAP
- 3 centri
- 17 (su 21) partecipanti
- 4 giorni ospedalizzazione + 6 mesi follow-up domiciliare
- Outcome primario: tempo speso in ipoglicemia (< 70 mg/dl) a 72h

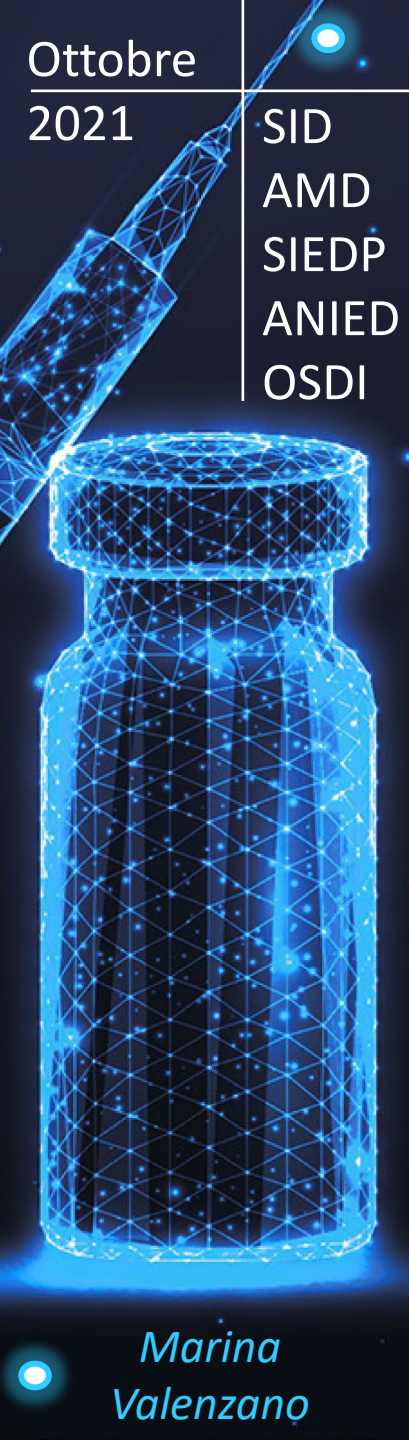
TIR: + 7,5% (p < 0.001)

IPO: - 2,6% (p < 0.0001)

No ipo severe o DKA

Patients with highly unstable type 1 diabetes eligible for islet transplantation can be managed with closed-loop insulin delivery system: A series of N-of-1 randomized controlled trials, Benhamou P.Y. et al., Diabetes Obes Metab, 23:186-194, 2021

NCT03671915 – ClinicalTrials.gov - Last update: March 2020 Diabeloop DBL4K Hybrid Closed-Loop System Improves Time-in-Range without increasing Time-in-Hypoglycaemia in Children Aged 6-12 Years, Kariyawasam D, Poster Presentation, Diabetes, 2021.



Ottobre
2021

SID
AMD
SIEDP
ANIED
OSDI

Per quali bisogni?

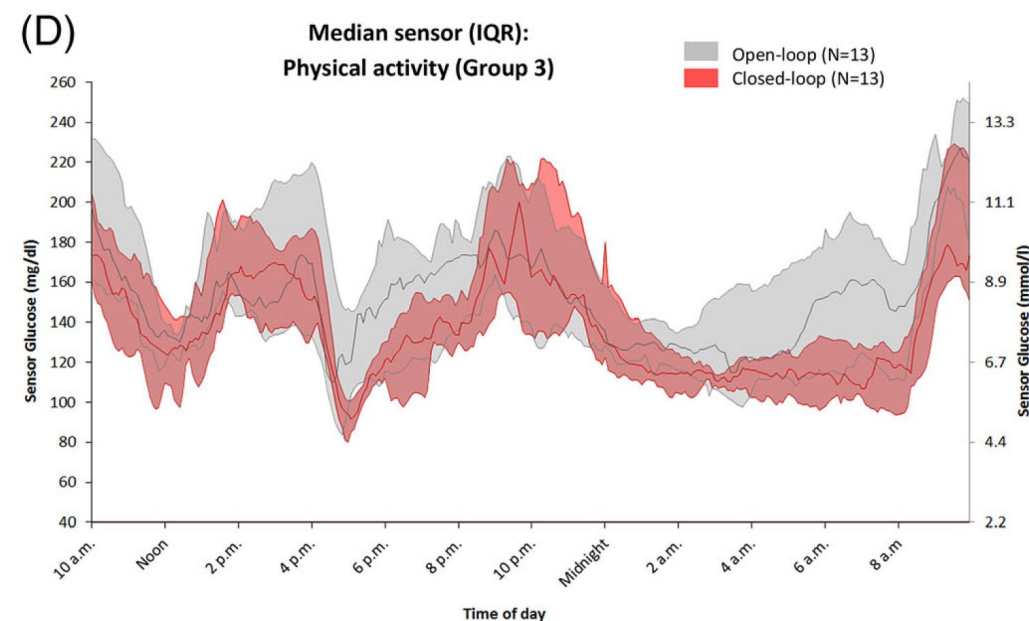
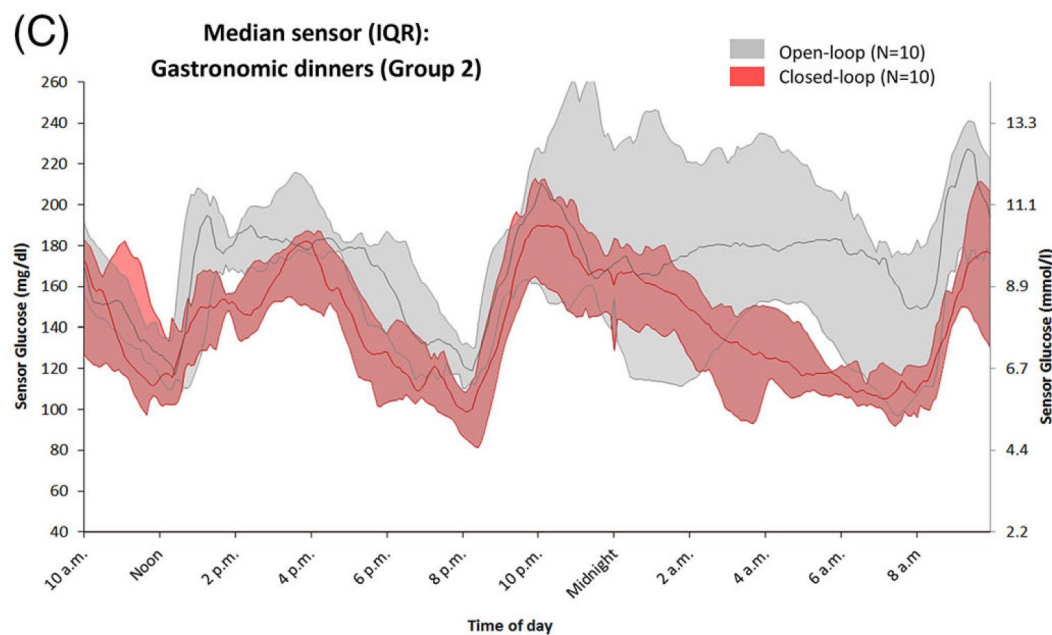
Le 'risposte' del 3° sistema (II)

Pasto gastronomico (ristorazione)

TIR: + 37% assoluto ($p < 0.01$)

Esercizio fisico intenso

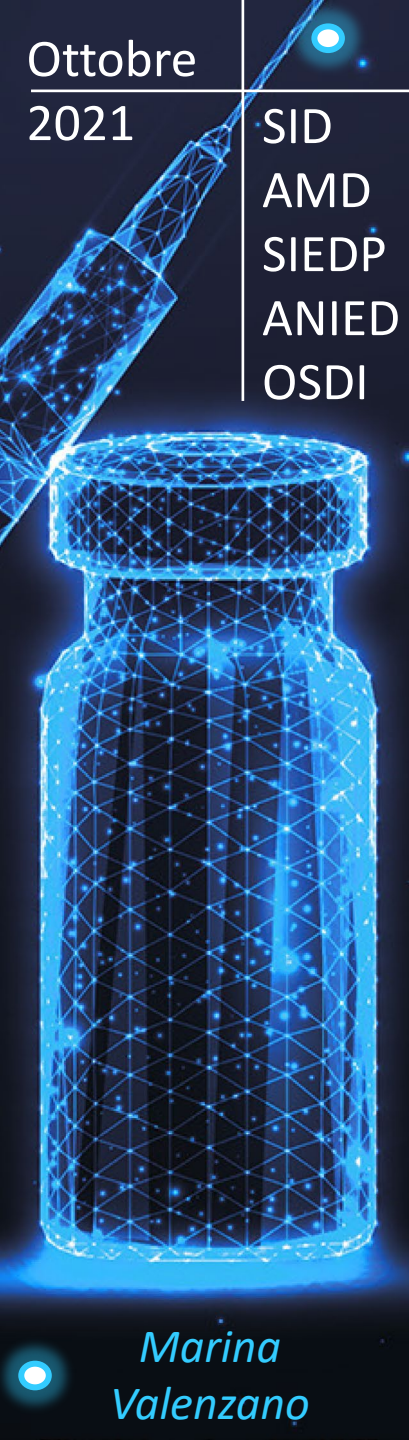
TIR: + 23% assoluto ($p < 0.01$)



- Cross-over: closed-loop vs open-loop
- 38 partecipanti ospedalizzati: (WP6.2 pilot trial su 9 centri francesi)
- 3 rami di studio (10 pz **cena al ristorante**, 14 **cicloergometro**, 14 routine)
- Outcome primario: **miglioramento TIR ristretto 80-140 mg/dl notturno 23:00-8:00**
- Outcome secondari: TBR non variazioni significative, TDI inferiore in closed-loop

Marina
Valenzano

Efficacy of Diabeloop closed-loop system to improve glycaemic control in patients with type 1 diabetes exposed to gastronomic dinners or to sustained physical exercise. Hanaire H. et al., Diabetes Obes Metab, 22:324-334, 2020



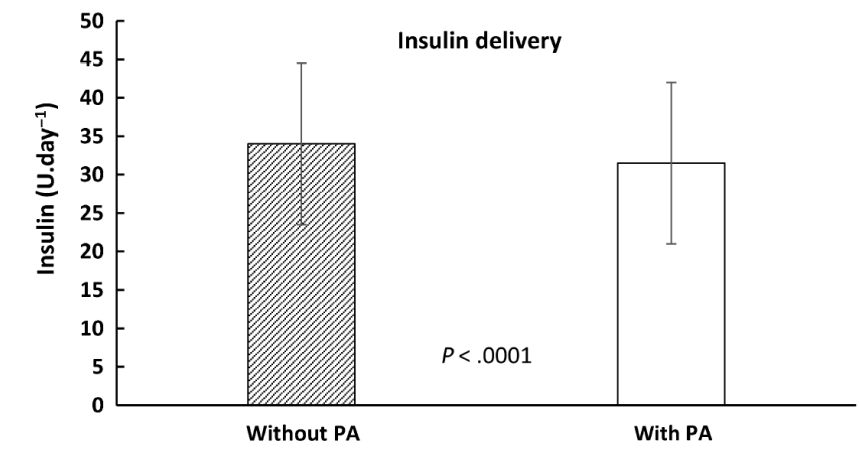
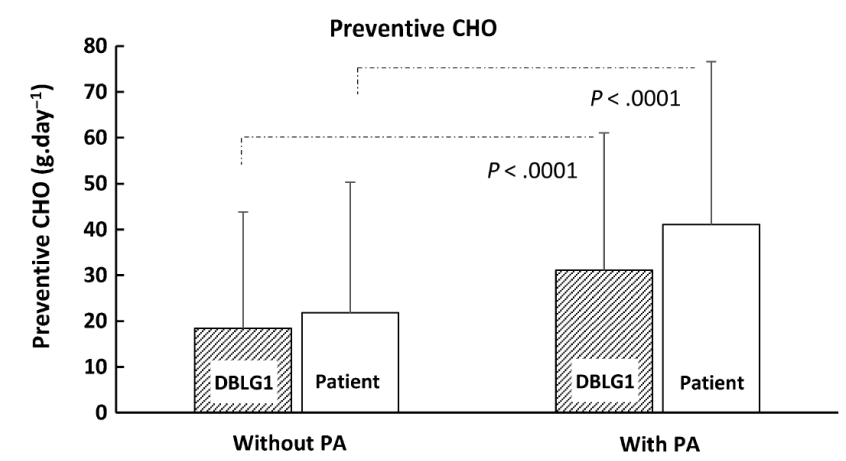
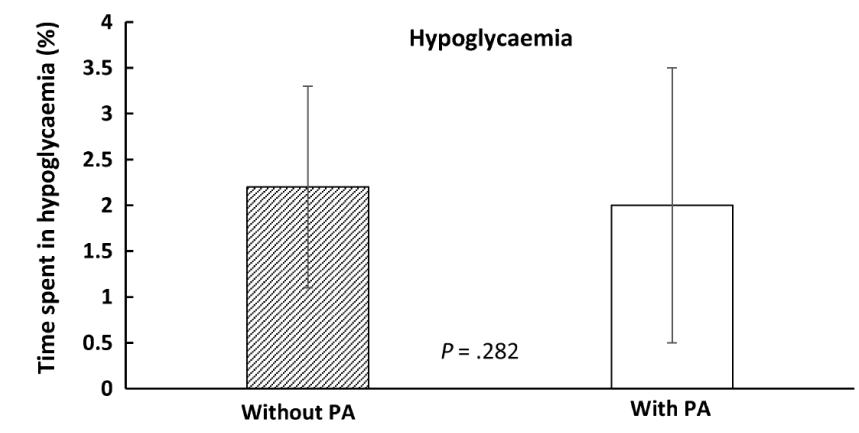
Per quali bisogni?

Le 'risposte' del 3° sistema (III)

Esercizio fisico real-life

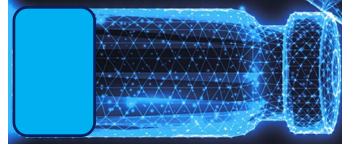
- Post-hoc analysis (56 di 68 pazienti, WP7 pilot trial)
- Analisi del solo periodo closed-loop
- Outcome primario:
**impatto dell'attività fisica
sull'ipoglicemia nella real-life**
- Nei giorni con attività fisica
vs giorni di riposo:
(=) ipoglicemie
(↑) CHO raccomandati
(↓) insulina giornaliera erogata

No more hypoglycaemia on days with physical activity and unrestricted diet when using a closed-loop system for 12 weeks: A post-hoc secondary analysis of the multicentre, randomized controlled Diabeloop WP7 trial.
Franc S. et al., Diabetes Obes Metab, 2021



CONGRESSO CONGIUNTO SID-AMD-SIEDP-ANIED-OSDI LIGURIA PIEMONTE VALLE D'AOSTA

○ Outline:



Il 3° sistema... è diverso?



Per quali bisogni?



E in futuro?



Conclusioni



Ottobre
2021

SID
AMD
SIEDP
ANIED
OSDI

E in futuro?

Coming soon



...IL 4° SISTEMA

- Sviluppato in Europa (UK)
- Disponibile presso centri selezionati
- **Indicato in gravidanza** (target modificabile 80-200 mg/dl)
- Compatibile con **analoghi ultra-rapidi**
- Algoritmo su **Mobile App** per Smartphone (solo Android)
- Dati real-world limitati

...IL 5° SISTEMA

- Sviluppato in USA
- Completati studi fase III
- Non ancora commercializzato
- Target modificabili (100-150 mg/dl)
- **Microinfusore adesivo**
- **Algoritmo nella pompa** (sistema interamente on-body)



...IL 6° SISTEMA

...IL 7° SISTEMA

...to be continued...

Hybrid Closed-Loop Therapy: Where are we in 2021? Leelarathna L et al, Diabetes Obes Metab 2020
Review of the Omnipod 5 Automated Glucose Control System Powered by Horizon for the Treatment of type 1 diabetes, Cobry EC et al, Device Evaluation, 2020

CONCLUSIONI

- I sistemi *closed-loop* sono in aumento e l'avanzamento tecnologico è molto rapido, ma la completa **automazione della terapia** insulinica non è ancora stata raggiunta.
- I **benefici sul controllo glicemico** aumentano di pari passo, ma vi sono ancora condizioni cliniche particolari e **bisogni di cura che necessitano di risposte adeguate**.
- La pluralità di dispositivi e soluzioni tecnologiche può aiutare nel **personalizzare la cura** e nel garantire l'accesso ad un maggior numero di pazienti.
- La **best practice** passa anche attraverso le persone (pazienti e *team* di cura), non soltanto attraverso i dispositivi.

Grazie!

valenzano.marina@gmail.com

