Délivrance Automatisée d'Insuline pour le Traitement du Diabète de Type 1 : Données Actuelles chez l'Adulte

Pierre Yves Benhamou (Grenoble, France)

Dec 2019

Conflits d’intérêts

Conférencier :
Abbott, Roche, NovoNordisk, Eli Lilly, Sanofi

Consultant :
Abbott, Roche, Dexcom, Insulet, Eli Lilly, NovoNordisk, Sanofi, Diabeloop

Qu'est-ce qu'une Boucle Fermée Hybride

Composants du système Diabeloop DBLG1

Repas & Activité

Pompe Insuline

Insulin dosage

Terminal

Glucose monitoring

Capteur Glucose

Comment marche une boucle fermée

Principes d'un algorithme MPC

Model Predictive Control :

1st étape : construire un modèle décrivant au mieux l'évolution de la glycémie

Le principal modèle proposé par Roman Hovorka en 2004 repose sur plusieurs considérations physiologiques

- *vitesse de digestion*
- *production hépatique de glucose*
- *vitesse de mise en route de l'action de l'insuline*
- *durée d'action de l'insuline*
- *utilisation du glucose (muscles, sport), etc.*
- *sensibilité à l'insuline (poids, doses antérieures)*
- *insulin à bord*

$$\frac{dQ_1}{dt}(t) = \frac{D_2(t)}{\tau_D} - \underbrace{F_{01}\frac{\frac{Q_1(t)}{V_g}}{\frac{Q_1(t)}{V_g}+1}}_{F_{01}^c(t)} - \underbrace{\max\left(0\,;\,R_{cl}\left(Q_1(t)-9V_g\right)\right)}_{F_R} - x_1(t)Q_1(t) + k_{12}Q_2(t) + \underbrace{max\left(0\,;\,EGP0(1-x_3(t))\right)}_{EGP(t)}$$

Les données sont acquises toutes les 5 minutes (millieurs d'équations chaque jour !)

2nd étape : matcher la glycémie prédite (model-based) et celle observée :

- match ? Continuer avec les décisions basées sur le MPC
- no match ? Utiliser un autre outil de décision (système expert)

3rd étape : la glycémie prédite matche-t-elle avec la cibles souhaitée ?
Si non, envoyer une commande adhoc (insulin dose, ou CHO)

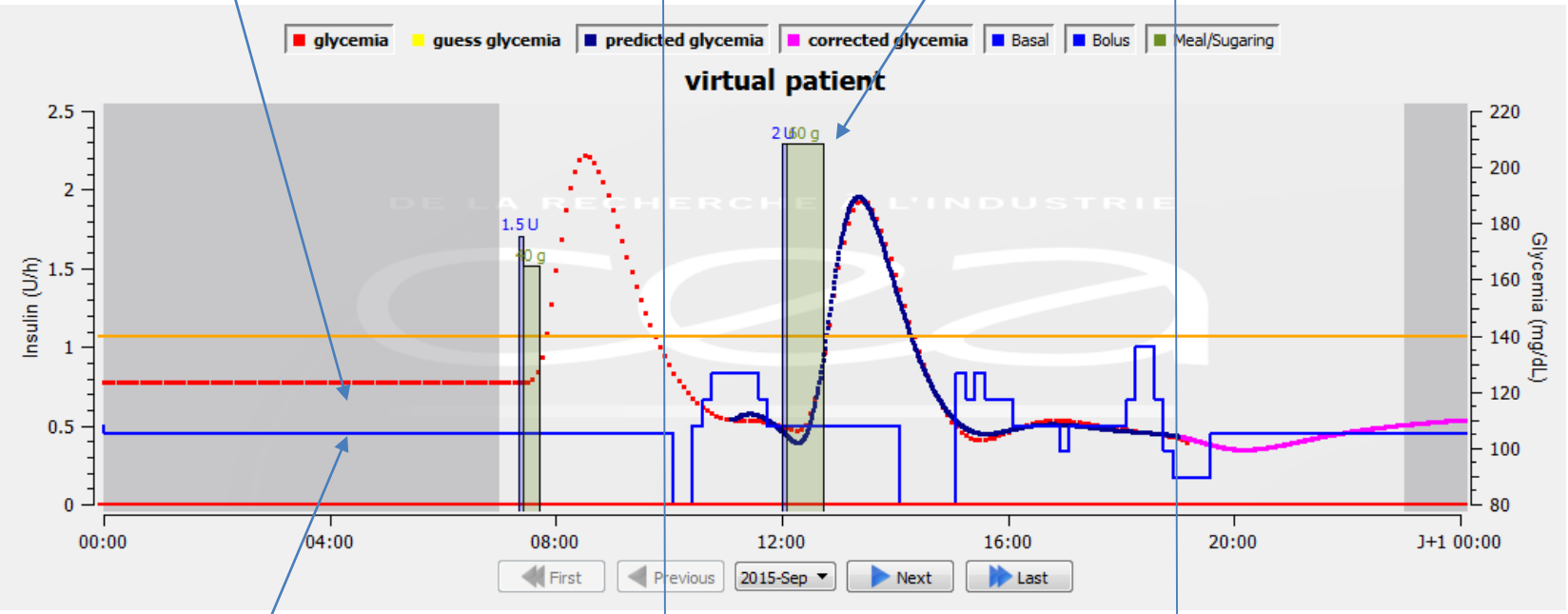
Hovorka R, Phys Meas 2004
Cobelli C, Diabetes 2011

Comment marche une boucle fermée

Principes d'un algorithme MPC

Glycemia level (sensor)
Should be between 80 & 140 mg/dL
(cf. red & yellow horionzontal lines)

Meals & bolus



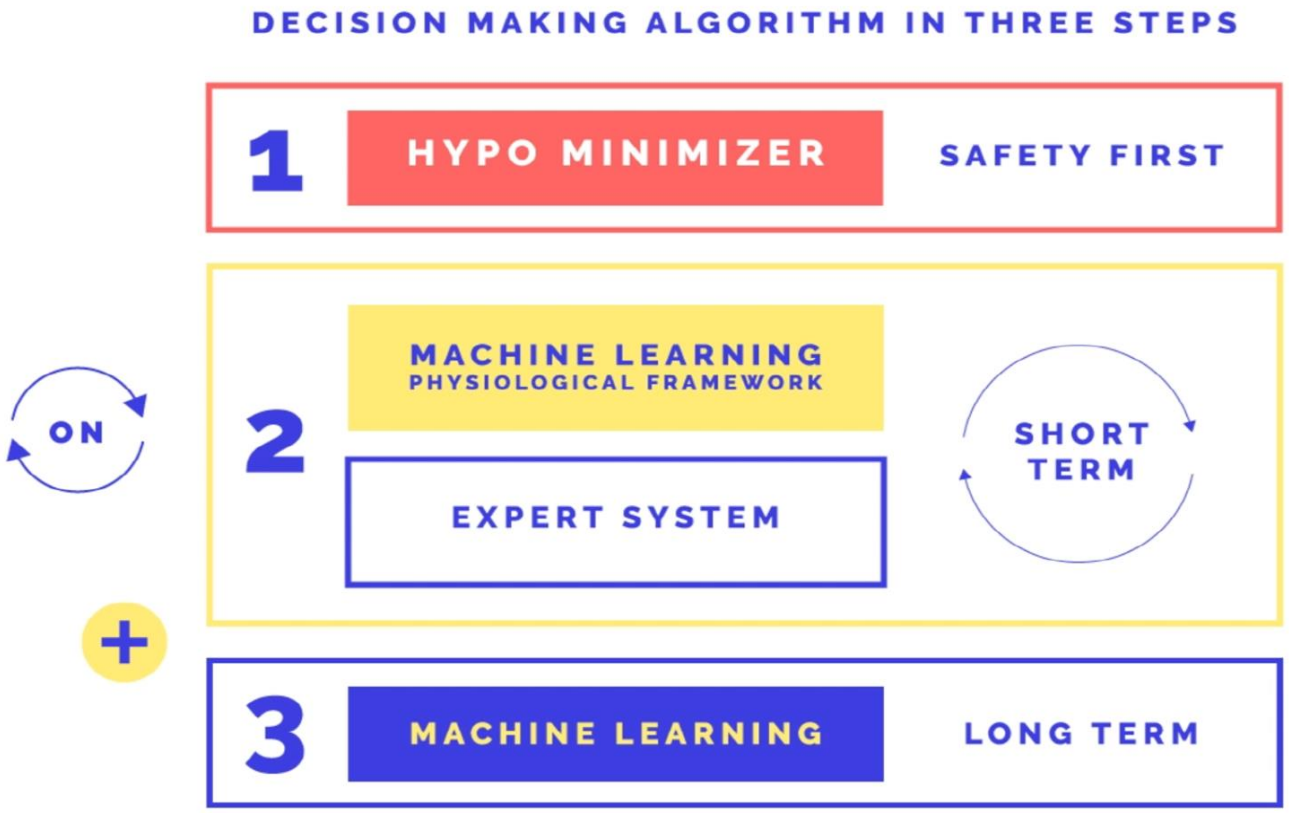
The artificial pancreas starts working here
Previous data are used for init purpose

Insuline dose injected in patient.
The starting point of the algorithm matches the beginning of the fluctutation. Doses are updated every 5 minutes

Current regulation point
The blue curve represents the result of the modelling of the patient physiology. This surve should match the glycemia values represented in red
The magenta curve represents the prediction of glycemia. The algorithm computes the correct dose of insuline to make it evolve around 100 mg/dL

Comment marche une boucle fermée

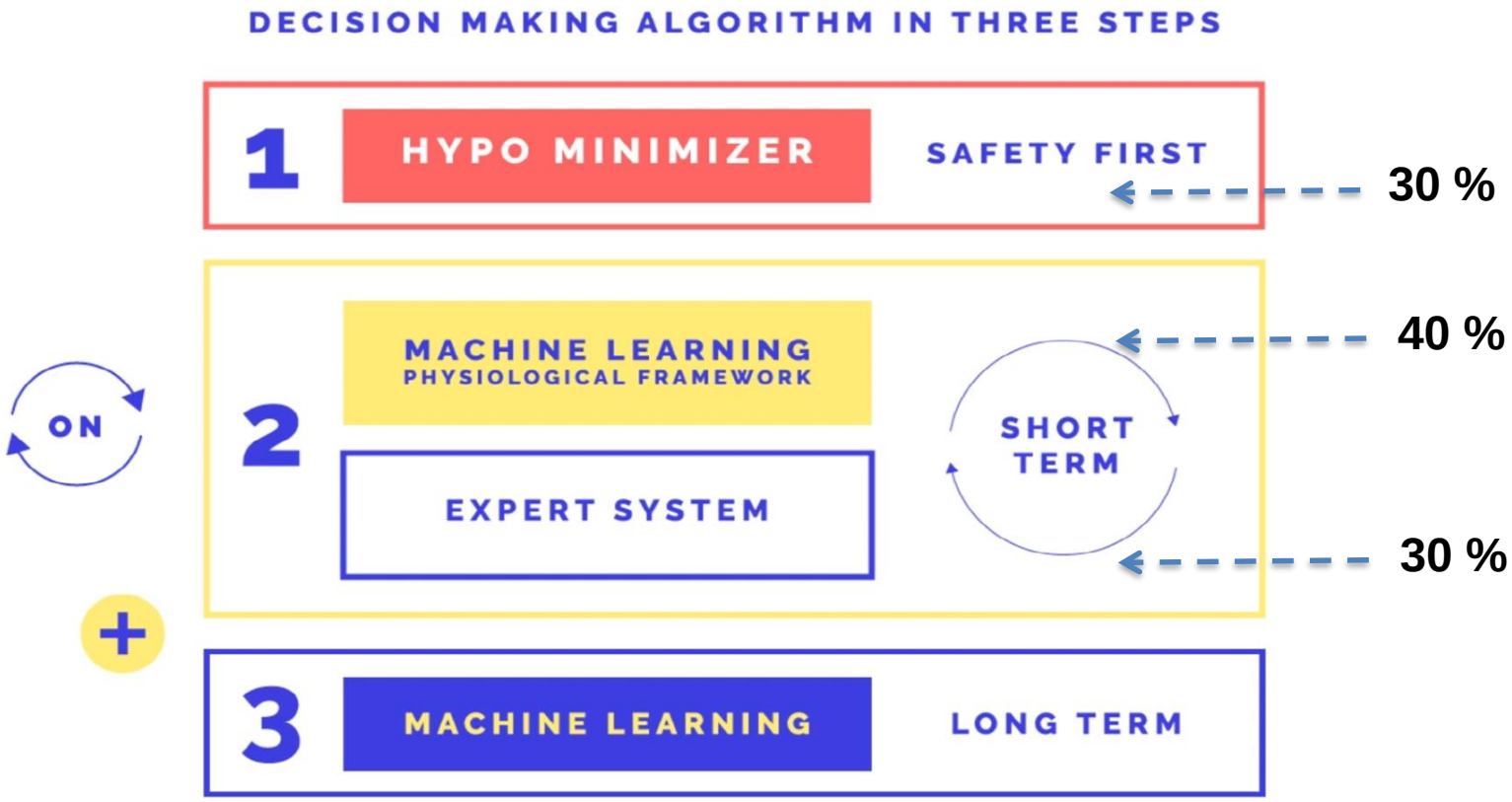
Principales caractéristiques de l'algorithme DBLG1



Système monohormonal
Sytème hybride (annonce des repas et activité physique)
Système MPC / Machine learning- based

Comment marche une boucle fermée

Principales caractéristiques de l'algorithme DBLG1



Modalités de fonctionnement observées pendant l'essai SP7

Comment marche une boucle fermée

Personnalisation de l'algorithme DBLG1

Le système DBLG1 peut être ajusté selon la physiologie du patient à une période donnée

Réglages publiques

n = 10 paramètres

Poids
Cible glycémique
Seuil hypoglycémique
Seuil hyperglycémique
Dose totale d'Insuline (sensibilité à l'insuline)
Réactivité en hyperglycémie (≥ 180 mg/dL)
Réactivité en normoglycémie (< 180 mg/dL)
Réactivité prandiale (breakfast, lunch, dinner)

Réglages cachés

n = 30 paramètres

Comment marche une boucle fermée

Personnalisation de l'algorithme DBLG1

1

Safety first
Étape de sécurité

Détection du risque d'hypoglycémie

"Low risk" patient

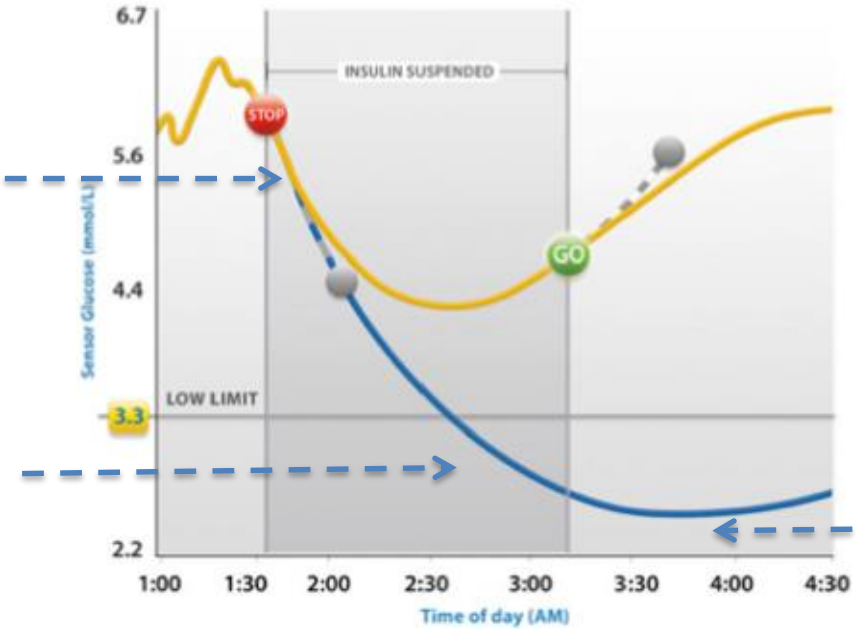
Prediction à 15 min

If Hypo YES :
- STOP insulin
- CHO intake

Prediction à 105 min

If Hypo YES :
- STOP insulin

Hypo Minimizer



"High risk" patient

Prediction à 15 min

Prediction à 130 min

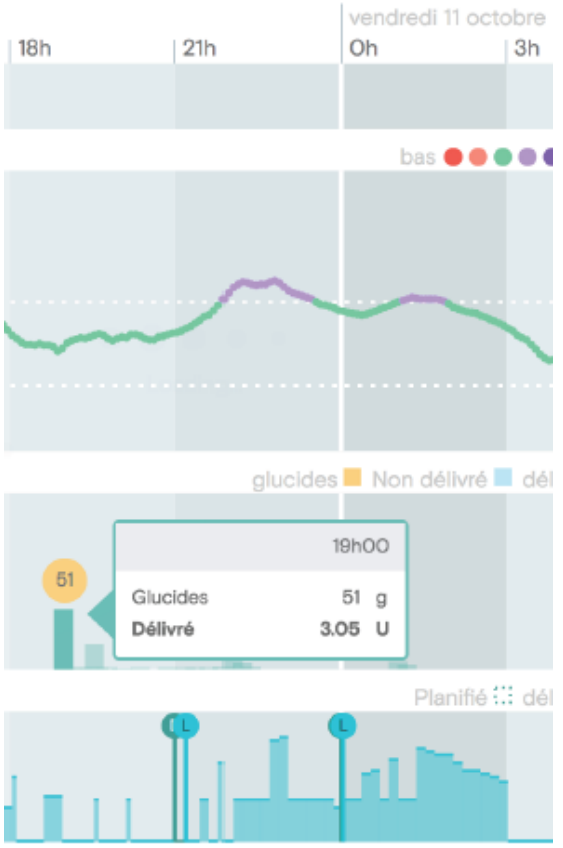
Comment marche une boucle fermée

Personnalisation de l'algorithme DBLG1

Exemple d'un patient avec gastroparésie / montée postprandiale retardée
Impact de la modification de la "Insulin Time Constant"

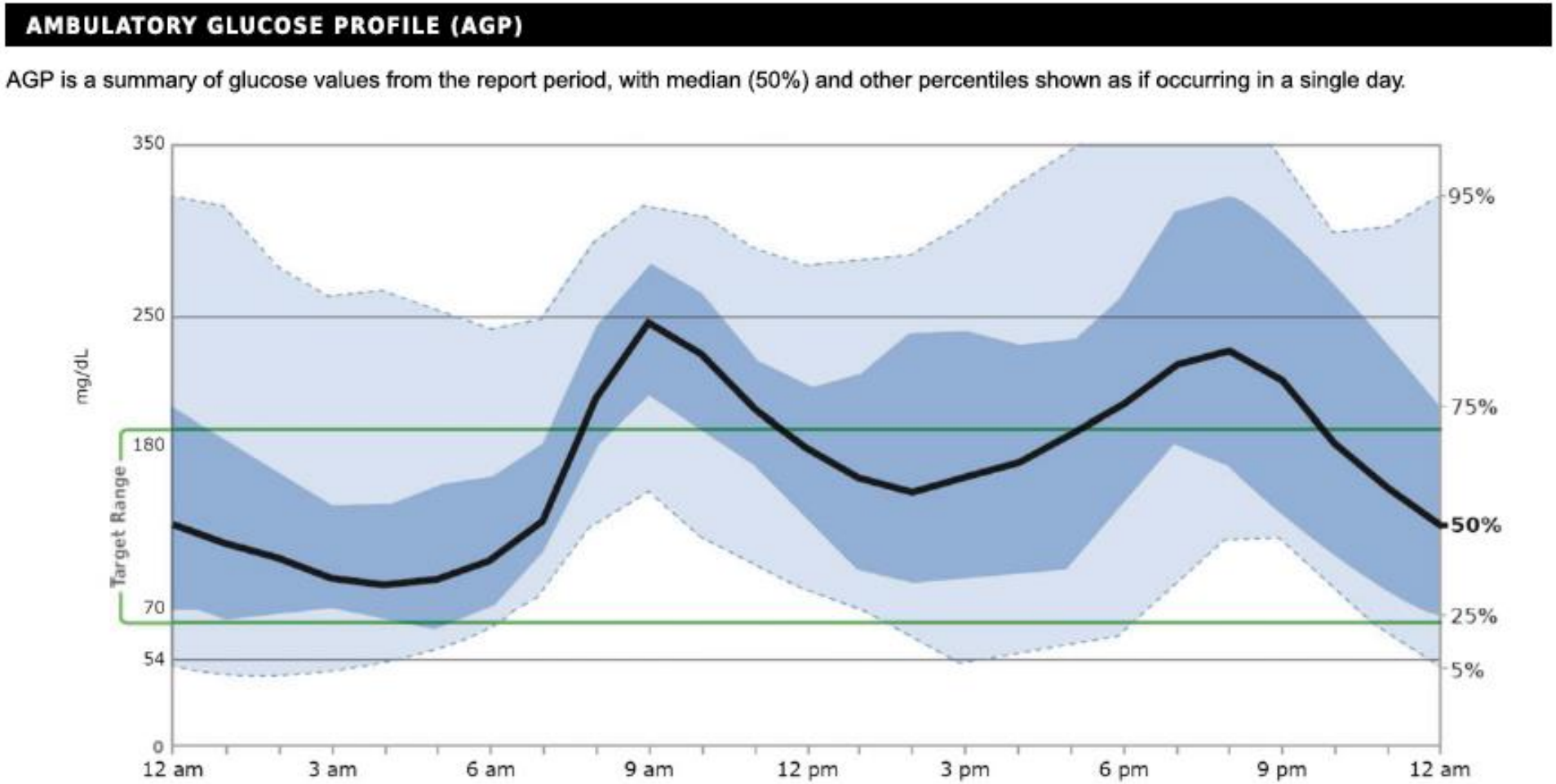
TauS 75 min

TauS 65 min



Comment évaluer l'efficacité d'une boucle fermée

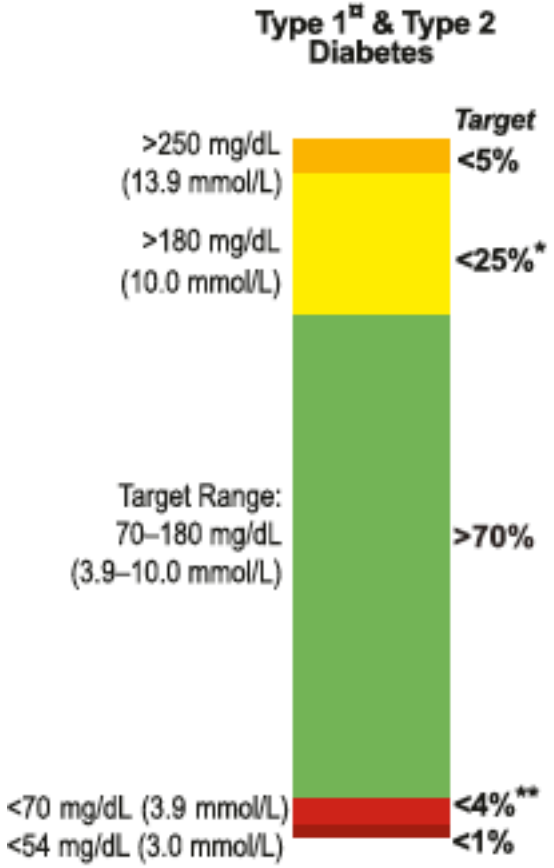
Consensus international sur la MCG



Battelino T, Diabetes Care 2019

Comment évaluer l'efficacité d'une boucle fermée

Consensus international sur la MCG



Estimate of A1C for a given TIR level based on type 1 diabetes studies

TIR 70–180 mg/dL (3.9–10.0 mmol/L)	A1C, % (mmol/mol)
20%	9.4 (79)
30%	8.9 (74)
40%	8.4 (68)
50%	7.9 (63)
60%	7.4 (57)
70%	7.0 (53)
80%	6.5 (48)
90%	6.0 (42)

Every 10% increase in TIR = ~0.5% (5.5 mmol/mol) A1C reduction

Battelino T, Diabetes Care 2019

Comment évaluer l'efficacité d'une boucle fermée

Consensus international sur la MCG

GLUCOSE STATISTICS AND TARGETS

26 Feb 2019–10 Mar 2019	**13 days**
% Time CGM is Active	**99.9%**

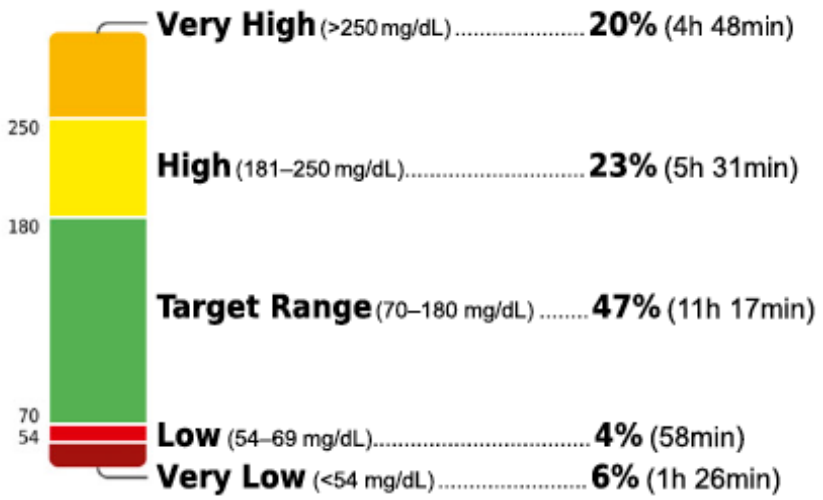
Glucose Ranges	**Targets** [% of Readings (Time/Day)]
Target Range 70–180 mg/dL	Greater than 70% (16h 48mln)
Below 70 mg/dL	Less than 4% (58min)
Below 54 mg/dL	Less than 1% (14min)
Above 180 mg/dL	Less than 25% (6h)
Above 250 mg/dL	Less than 5% (1h 12min)

Each 5% increase in time in range (70–180 mg/dL) is clinically beneficial.

Average Glucose	**173 mg/dL**
Glucose Management Indicator (GMI)	**7.6%**
Glucose Variability	**49.5%**

Defined as percent coefficient of variation (%CV); target ≤36%

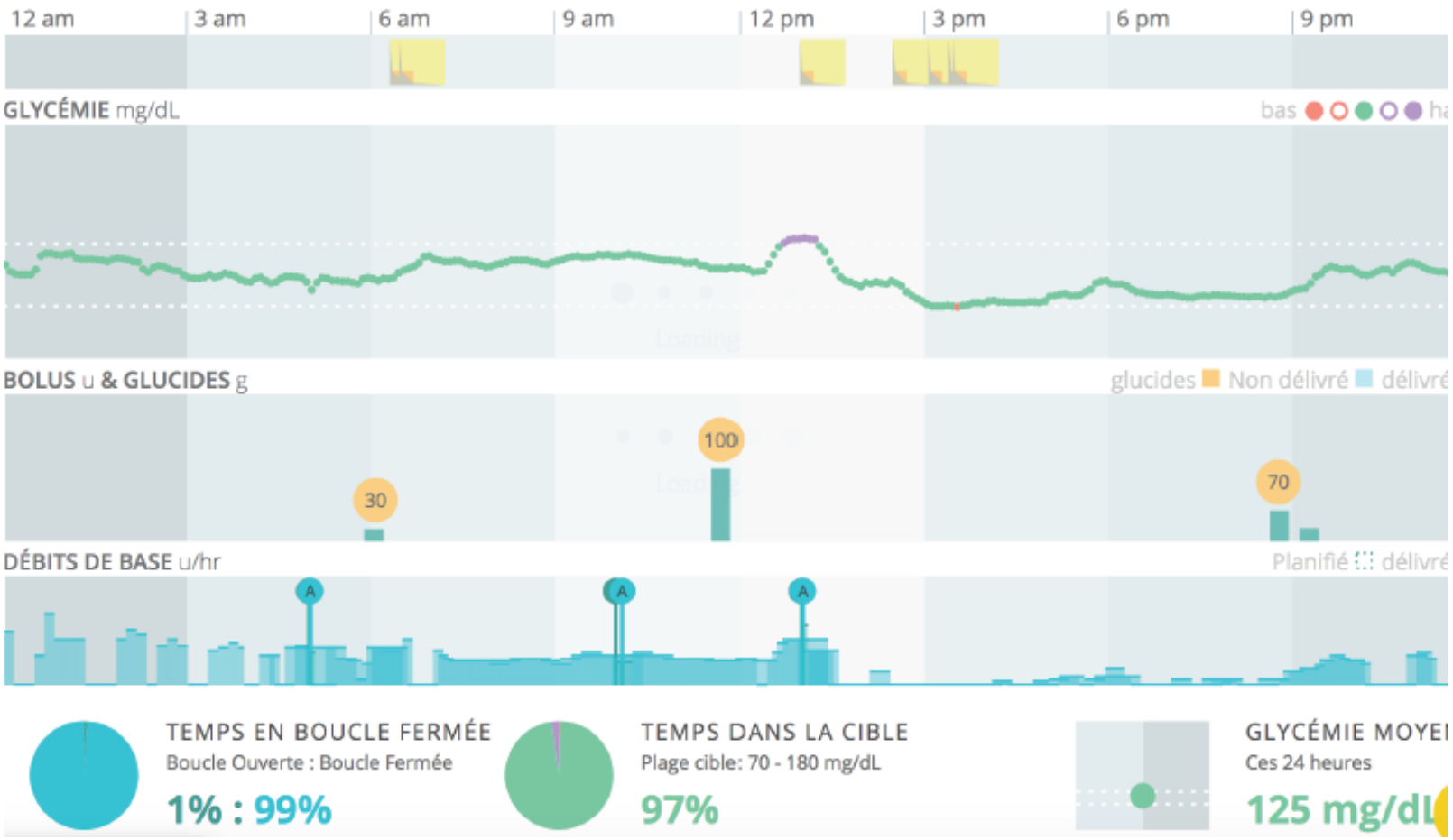
TIME IN RANGES



Battelino T, Diabetes Care 2019

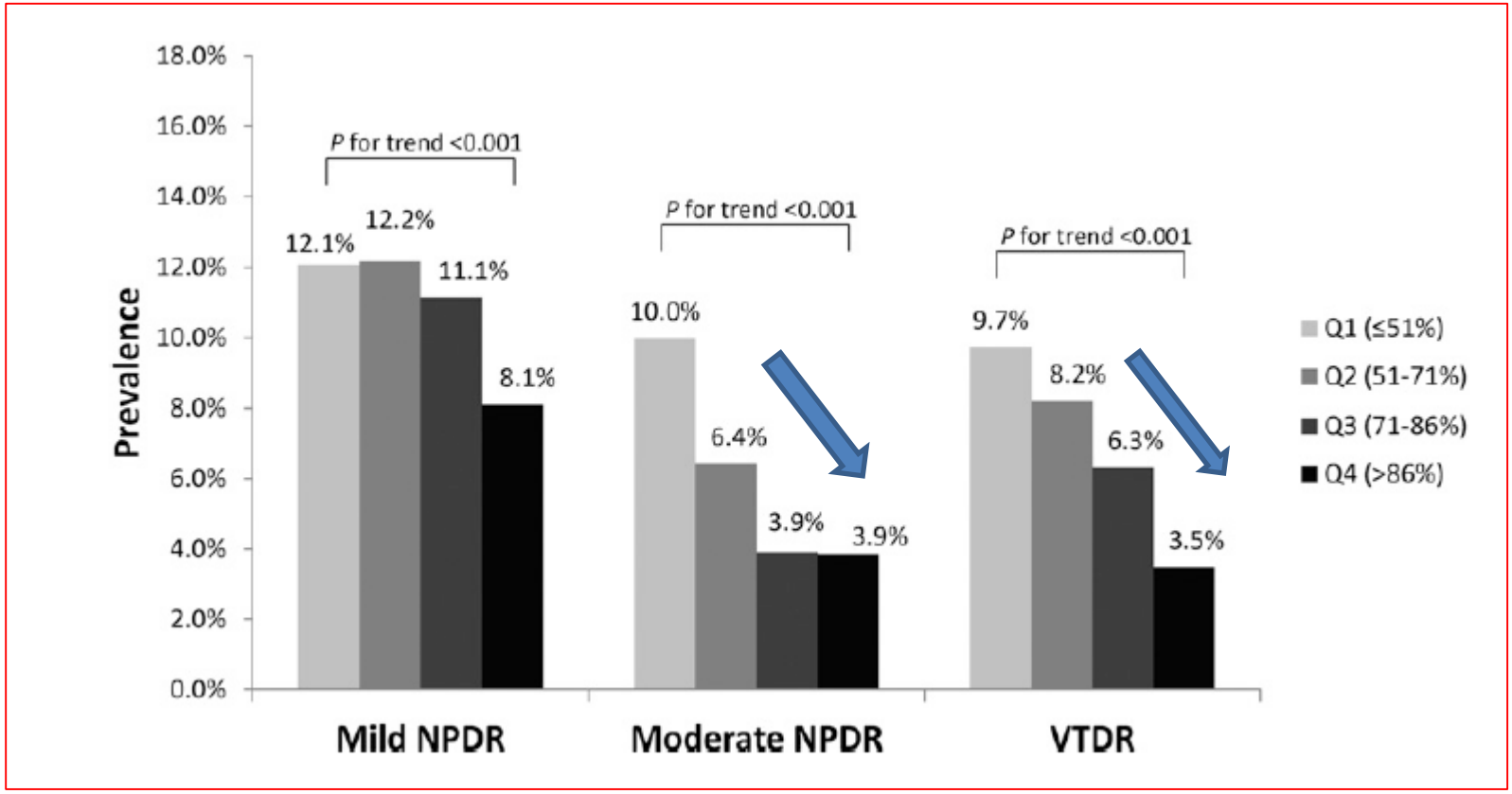
Comment évaluer l'efficacité d'une boucle fermée

Résultats sur l'écran de monitoring



Pertinence des résultats métaboliques de la BF

Prévalence de la rétinopathie selon le TIR



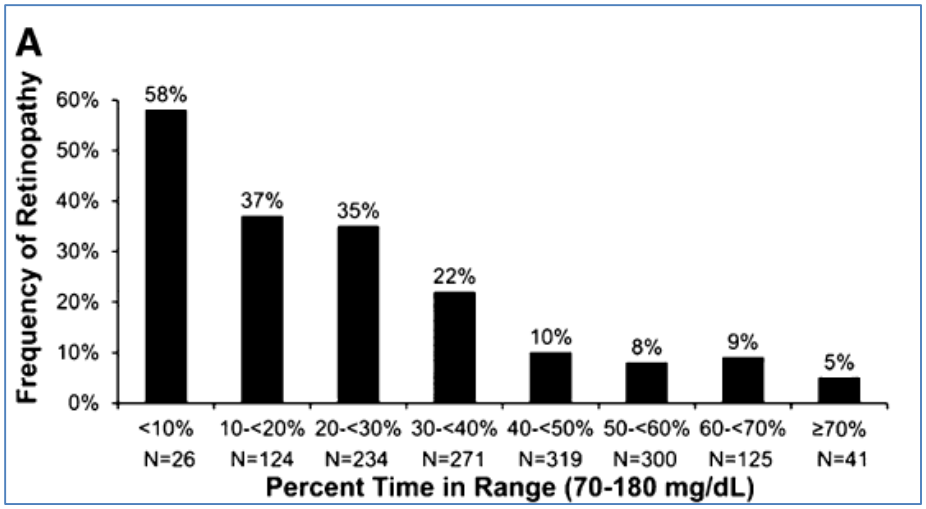
-10% in TIR 70-180 → **+8% in RD**

Lu, Diabetes Care 2018

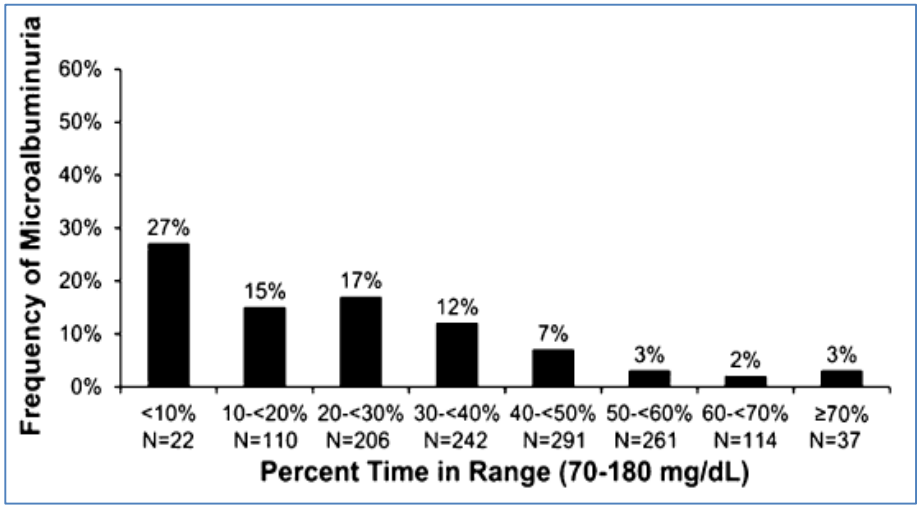
Pertinence des résultats métaboliques de la BF

Prévalence de la microangiopathie selon le TIR lors du DCCT

Rétinopathie



Néphropathie



-10% in **TIR** $^{70\text{-}180}$

Rétinopathie
Hazard ratio + 64%

Microalbuminurie
Hazard ratio + 40 %

Traitement Standard
32 ± 12% TIR $^{70\text{-}180}$

Traitement Intensif
51 ± 10% TIR $^{70\text{-}180}$

Beck RW, Diabetes Care 2018

Résultats de la BF en Perspective

Un voyage à travers le TIR

Recommandations 2019

0-10 10-20 20-30 30-40 40-50 50-60 60-70 70-80 80-90 90-100

Risque de rétinopathie dans le DCCT

0-10 10-20 20-30 30-40 40-50 50-60 60-70 70-80 80-90 90-100

Résultats selon le traitement

0-10 10-20 20-30 30-40 40-50 50-60 60-70 70-80 80-90 90-100

DCCT Control 31 %

DCCT Intensive 52 %

SAP FSL

Closed Loop

Future of closed loop ?

L'Essai Diabeloop SP7

Closed-loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes in real-life conditions: a 12-week multicentre, open-label randomised controlled crossover trial

*Pierre-Yves Benhamou, Sylvia Franc, Yves Reznik, Charles Thivolet, Pauline Schaepelynck, Eric Renard, Bruno Guerci, Lucy Chaillous, Celine Lukas-Croisier, Nathalie Jeandidier, Helene Hanaire, Sophie Borot, Maeva Doron, Pierre Jallon, Ilham Xhaard, Vincent Melki, Laurent Meyer, Brigitte Delemer, Marie Guillouche, Laurene Schoumacker-Ley, Anne Farret, Denis Raccah, Sandrine Lablanche, Michael Joubert, Alfred Penfornis, Guillaume Charpentier, on behalf of the DIABELOOP WP7 Trial Investigators**

***Lancet Digital Health* 2019; 1: e17–25**

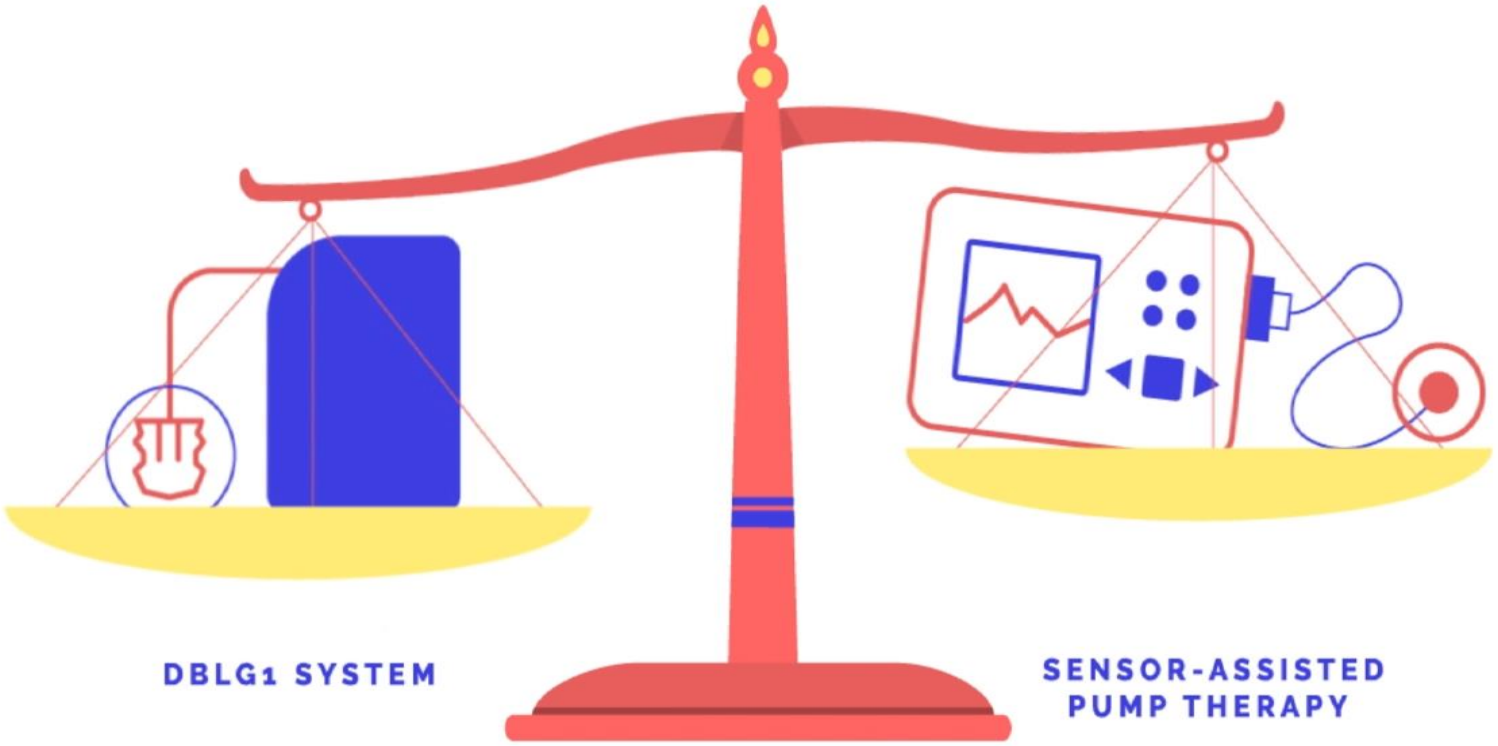
Summary

Background **Closed-loop insulin delivery systems are expected to become a standard treatment for patients with type 1 diabetes. We aimed to assess whether the Diabeloop Generation 1 (DBLG1) hybrid closed-loop artificial pancreas system improved glucose control compared with sensor-assisted pump therapy.**

	DBLG1 (n=63)	SAP (n=63)	Paired difference* (95% CI)	p value
Time spent at glucose concentration				
3·9–10·0 mmol/L†	68·5% (9·4)	59·4% (10·2)	9·2% (6·4 to 11·9)	<0·0001

TIR obtenu ~70 %
Amélioration du TIR ~ 10 %

Objectifs de l'Essai Diabeloop SP7

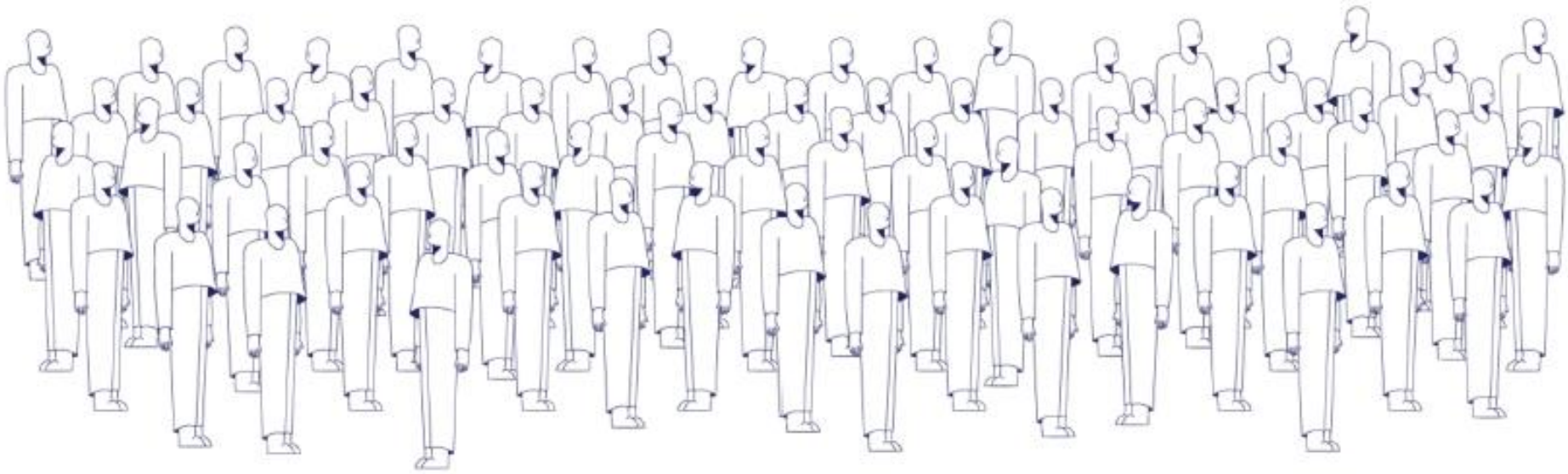


PRIMARY OUTCOME: % OF TIME IN GLUCOSE TARGET RANGE 70-180 MG/DL FOR 12 WEEKS

Design

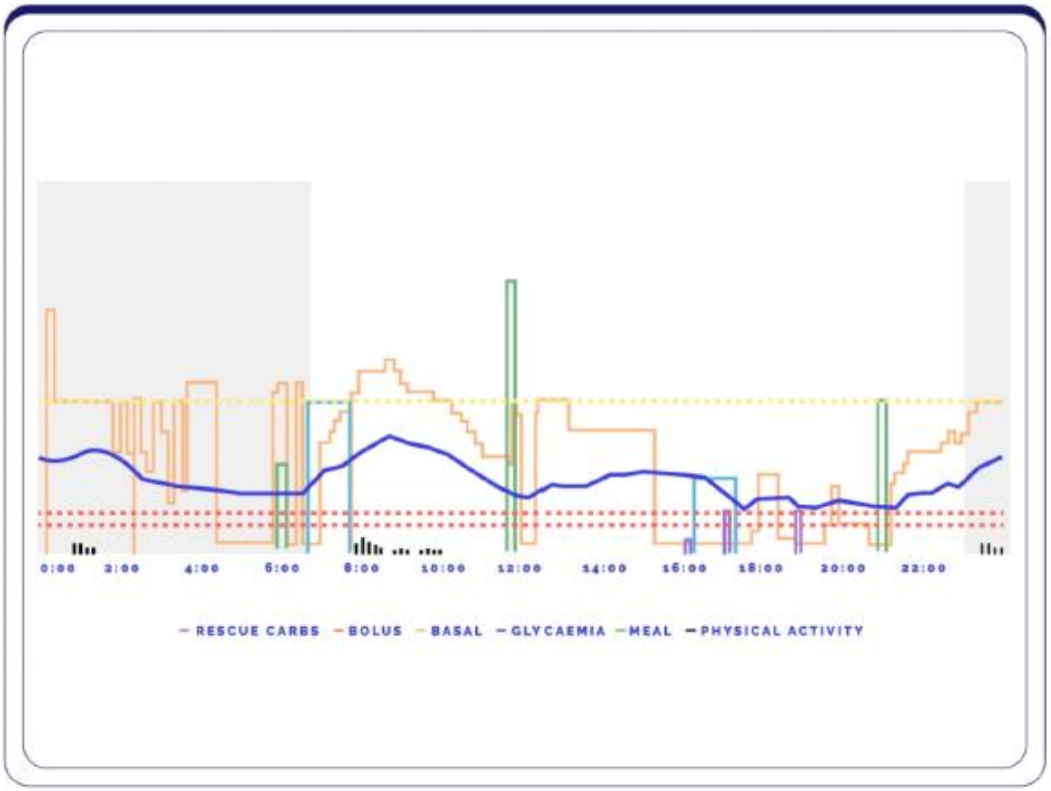
Multicentre 12-week Real-life Randomised Controlled/SAP Crossover

Patients



ADULT
TYPE 1 DIABETES FOR ≥ 2 YEARS
UNDER PUMP THERAPY FOR ≥ 6 MONTHS
HBA1C ≤ 10%
PRESERVED HYPOGLYCAEMIC AWARENESS (GOLD SCORE ≤ 4)

Procedures



CUSTOMISATION OF SETTINGS THROUGH REMOTE MONITORING

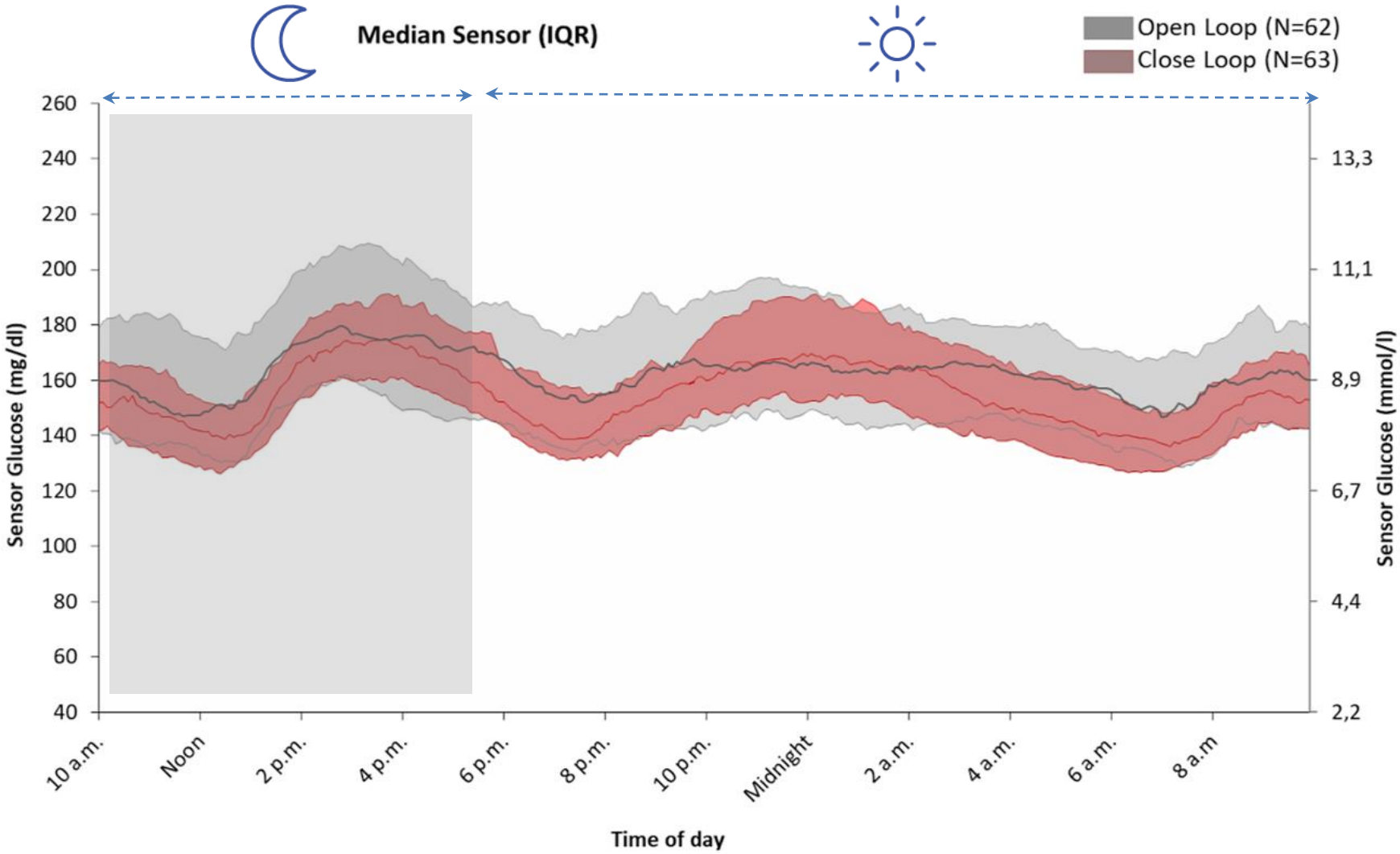
Une télésurveillance a été exigée par l'ANSM
Une modification des réglages pouvait décidée par l'investigateur

Résultats: Population

68 RANDOMISED PATIENTS
63 PATIENTS IN INTENTION TO TREAT ANALYSIS

Baseline HbA1c : 7.6 % (SD 0.9)

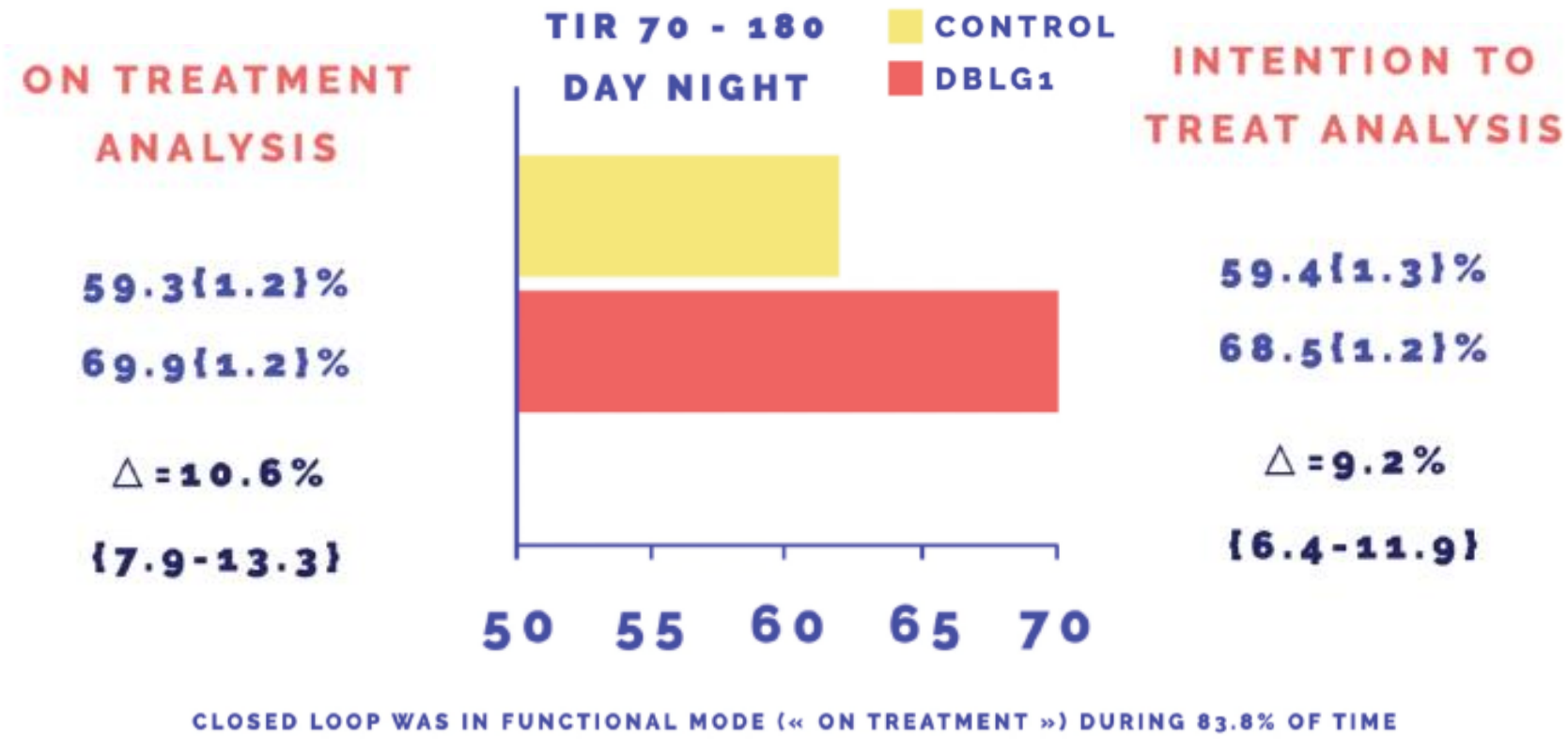
Profil médian du glucose sur 12 semaines



Benhamou PY, Lancet Digital Health 2019

Critère de Jugement Principal

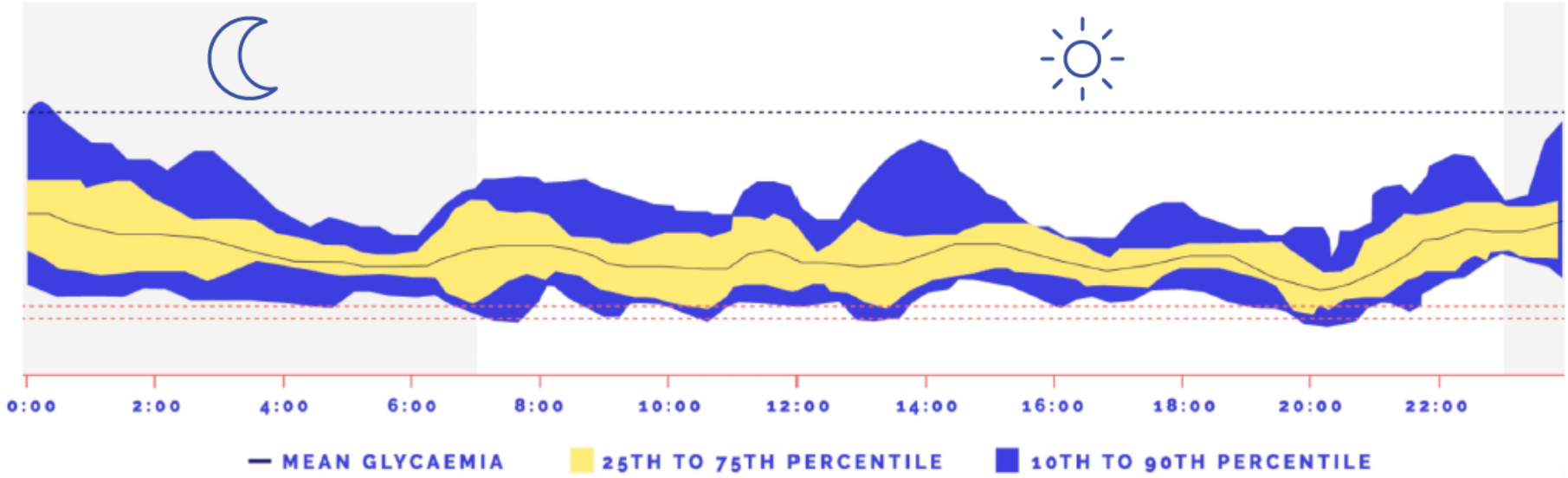
Efficacité



Nous avons observé une augmentation du TIR optimal de 10.6 points de %

Critère de Jugement Principal

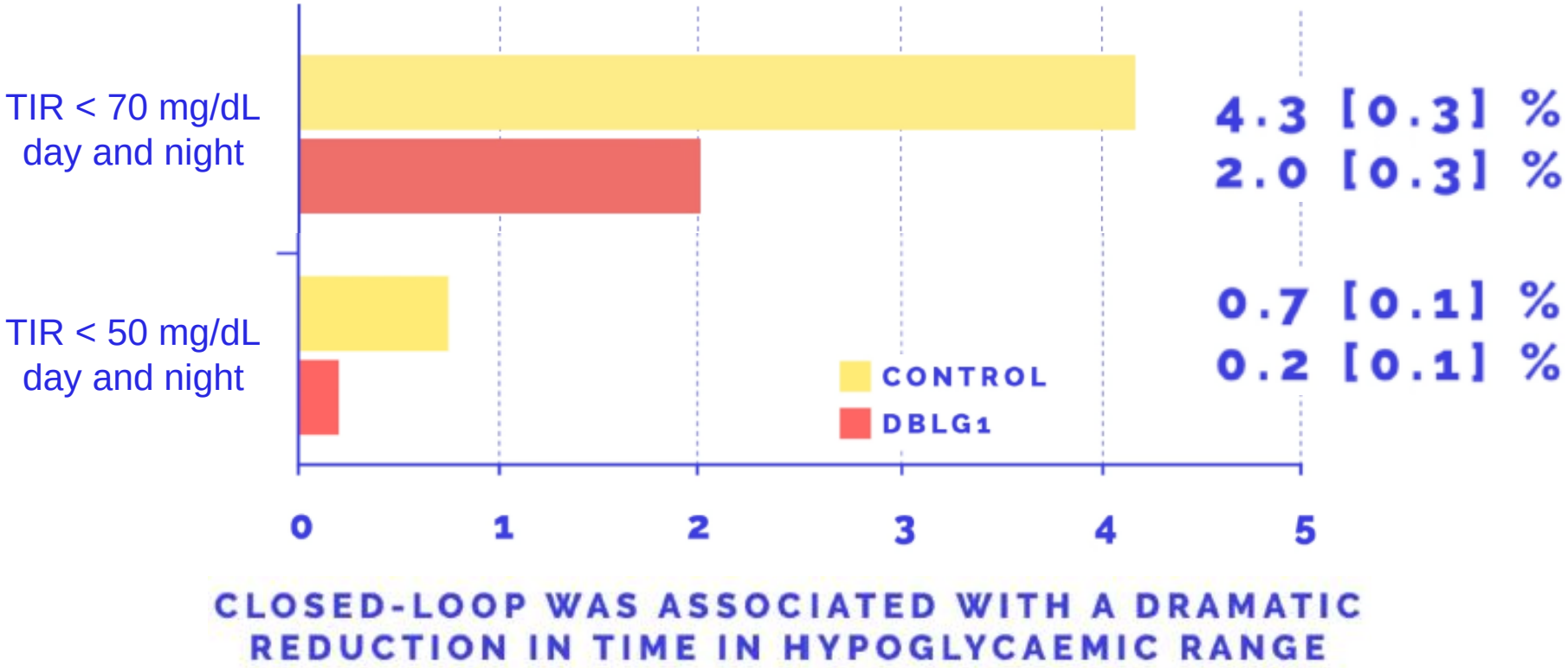
Efficacité



Une augmentation de 10.6 % signifie que les patients ont passé
2.2 heures de plus chaque jour
dans une bonne cible glycémique

Critère de Jugement Secondaire

Sécurité



Les patients ont passé 32 minutes de moins chaque jour dans la zone hypoglycémique pendant les 12 semaines

Données de Vraie Vie

A ce jour, deux centres : Grenoble & Paris Evry

n = 25 adultes DT1

2 semaines run-in avec capteur G6 et pompe habituelle, puis équipement avec DBLG1

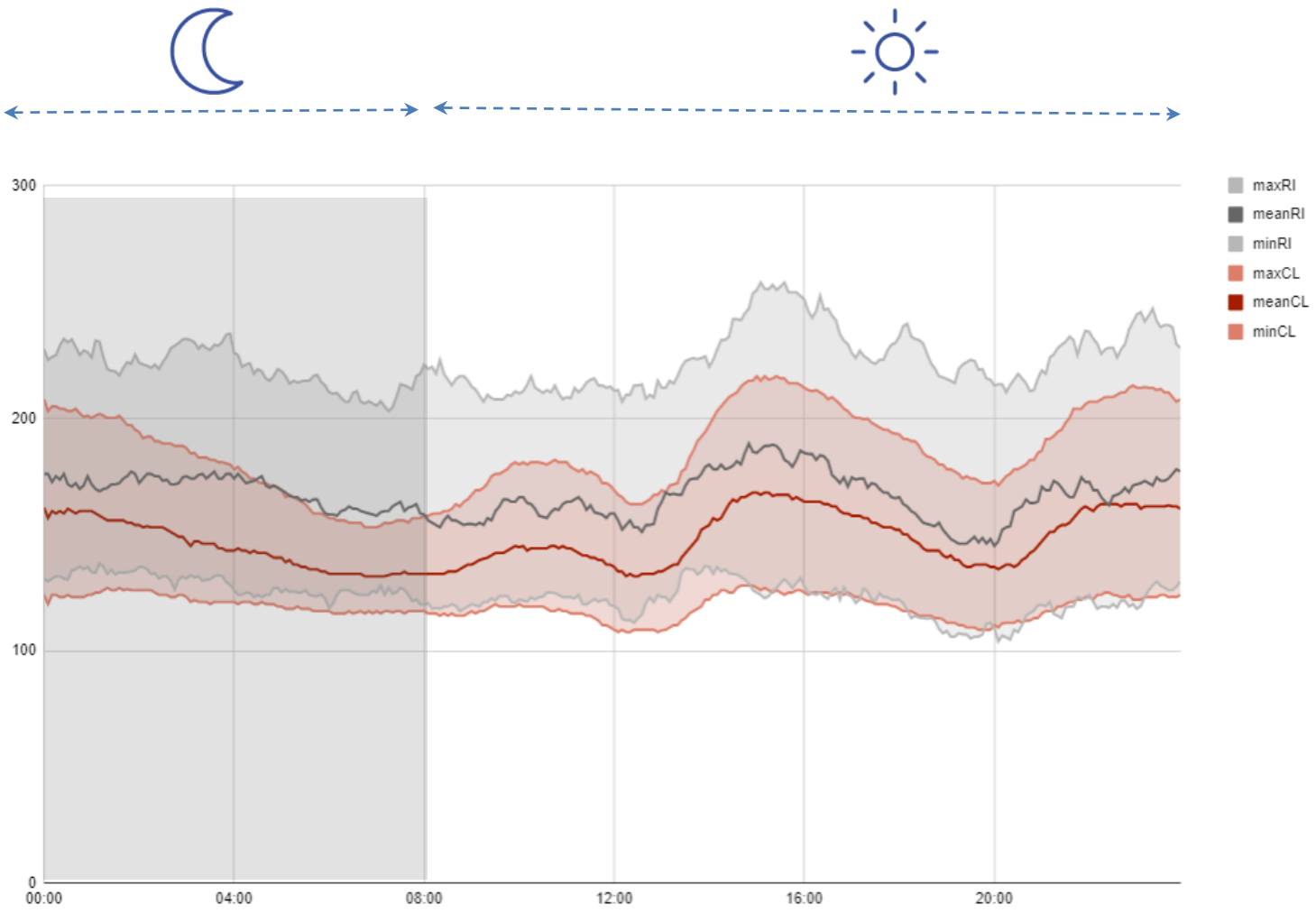
Pas de télésurveillance structurée

Vraie vie, pre lancement*, avec une version commerciale du système DBLG1

Données de April 23 à September 5, 2019

*Pre launch 2019: real life patients cohort, non-clinical, internal Diabeloop data on file

Profil de glucose médian après 20 semaines



Vraie vie, pré lancement*, efficacité et sécurité

Time in Range (mg/dL)	Run-in Period	Closed-Loop Period
< 50	0.15 %	0.15 %
50 ≤ TIR < 70	2.38 %	1.20 %
70 ≤ TIR ≤ 180	**53.7**	**70.8**
180 < TIR ≤ 250	26.1	20.5
> 250	17.7	7.3
Mean glucose	179.4 mg/dL	157.5 mg/dL

La boucle fermée était fonctionnelle pendant 88% du temps

Nous avons observé une augmentation du temps TIR optimal de 17.1 points de %

*Pre launch 2019: real life patients cohort, non-clinical, internal Diabeloop data on file

Etat des lieux actuels de la boucle fermée

Quelles sont les forces en présence ?

Medtronic

670 G
Integrated system
PID, modulation basal rate
No controlled study
CE / FDA-approved
adults/ kids ≥ 7 y.o.

TANDEM DIABETES CARE
dexcom
typezero technologies

t:slim X2 control-IQ
Integrated system
MPC
Validated by controlled study
Not yet approved

diabeloop

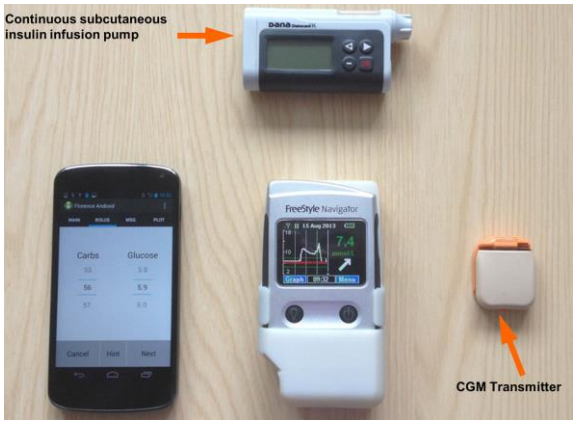
DBLG1
Modular system (smartphone)
MPC + expert system
Validated by controlled study WP7
CE-marked for adults

Etat des lieux actuels de la boucle fermée

Quelles sont les forces en présence ?

UNIVERSITY OF CAMBRIDGE

Insulet™



omnipod® HORIZON™
AUTOMATED GLUCOSE CONTROL

FLORENCE system
Modular system (smartphone)
MPC
Validated by several controlled studies
CE-marked en novembre 2019

Système Omnipod Horizon
Modular system (smartphone)
MPC
Not yet valdiated by long term studies
Not yet CE- or FDA-marked

Etat des lieux actuels de la boucle fermée

10 real life conditions studies on adults, ≥ 4 weeks duration

6 controlled studies (crossover or parallel)

DreaMed 2014
n = 24 – 6 weeks – A1c 7.5%

TypeZero 2015
n = 32 – 8 weeks – A1c 8.2%

Cambridge 2015
n = 33 – 12 weeks – A1c 8.5%

Cambridge 2017
n = 29 – 4 weeks – A1c 6.9%

Cambridge 2018
n = 86 – 12 weeks – A1c 8.3%

Diabeloop 2019
n = 68 – 12 weeks – A1c 7.6%

4 non controlled (before-after)

Santa Barbara 2017
n = 29 – 12 weeks – A1c 7.0%

Medtronic 670G 2017
n = 94 – 12 weeks – A1c 7.3

TypeZero 2017
n = 13 – 24 weeks – A1c 7.2

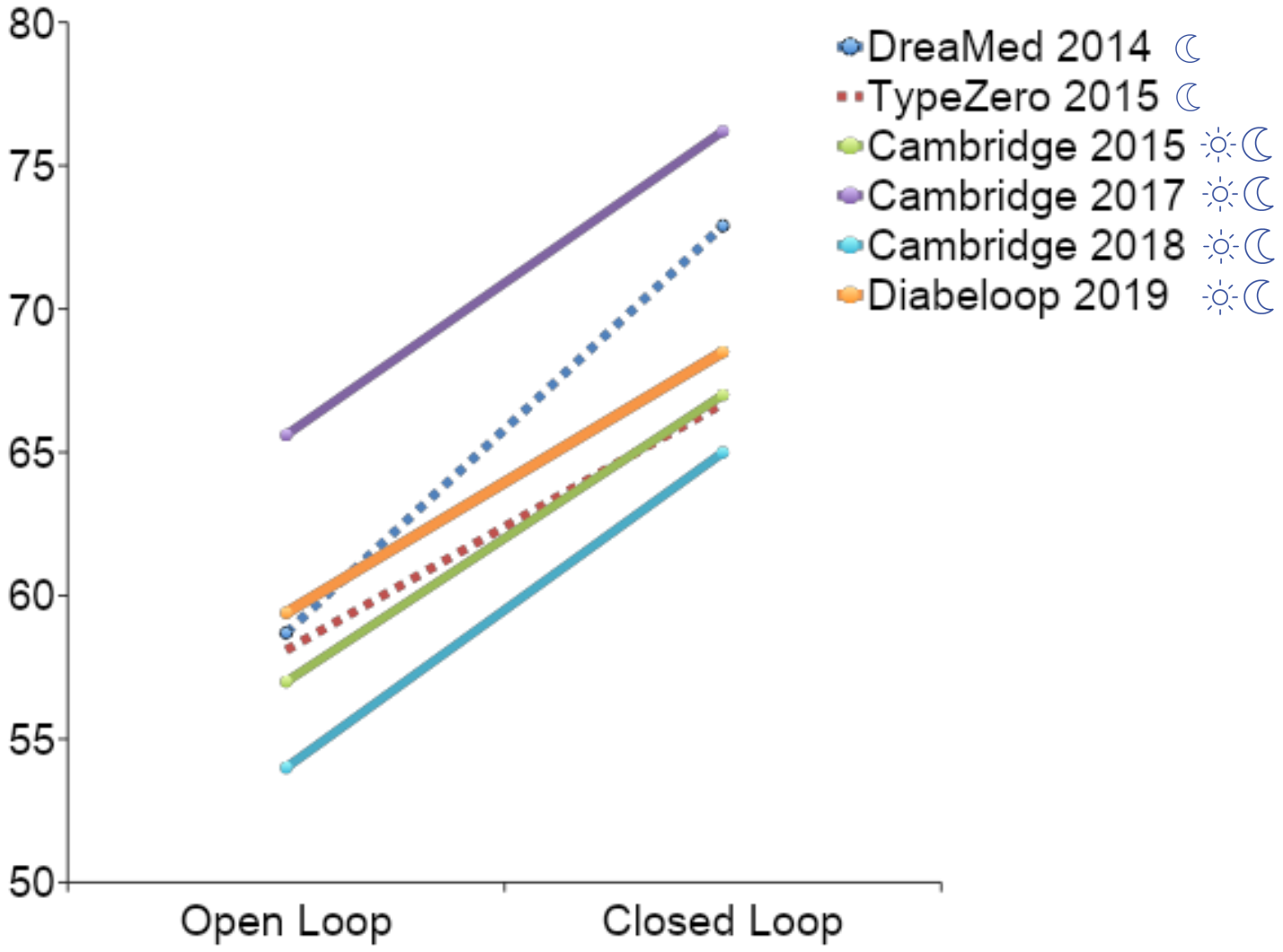
Diabeloop DBLG1 2019
n = 25 – 20 weeks –

Nimri R, Diabetes Care 2014
Kropff J, Lancet Diab Endoc 2015
Thabit H, N Engl J Med 2015
Bally L, Lancet Diab Endoc 2017
Tauschmann M, Lancet 2018
Benhamou PY, Lancet Digit Health 2019
Dassau E, Diabetes Care 2017
Garg SK, Diab Technol Ther 2017
Kovatchev B, Diab Technol Ther 2017

Résultats principaux des acteurs majeurs

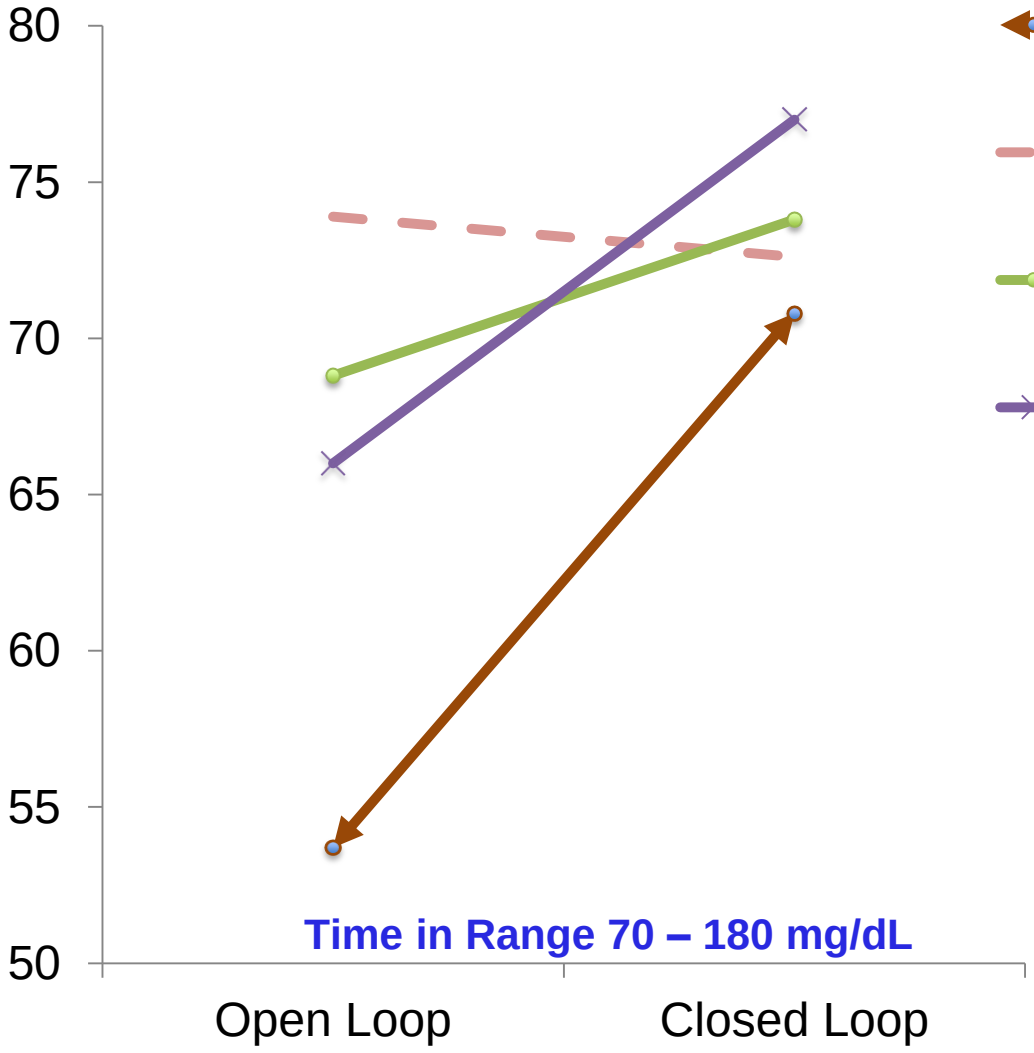
Etude	Durée	HbA1c	Delta HbA1C	TIR 70-180 BO	TIR 70-180 BF	TIR < 70 BO	TIR < 70 BF
DreaMed 2014	6 wks	7.5	NA	58.7	**72.9**	5.2	**2.5**
TypeZero 2015	8 wks	8.2	-0.20	58.1	**66.7**	3.0	**1.7**
Cambridge 2015	12 wks	8.5	-0.30	57.0	**67.0**	3.0	**2.9**
Cambridge 2017	4 wks	6.9	NA	65.6	**76.2**	5.3	**2.9**
Cambridge 2018	12 wks	8.3	-0.36	54.0	**65.0**	3.5	**2.6**
Diabeloop 2019	12 wks	7.6	-0.15	59.4	**68.5**	4.3	**2.0**
S Barbara 2017	12 wks	7.0	-0.30	73.9	**72.6**	5.0	**1.9**
670G 2017	12 wks	7.3	-0.50	68.8	**73.8**	6.4	**3.4**
TypeZero 2017	24 wks	7.2	-0.2	66.0	**77.0**	4.1	**1.3**

6 études “RCT” ≥ 4 semaines



Time in Range 70 – 180 mg/dL

4 études “avant-après” ≥ 4 semaines



Diabeloop DBLG1 Pre launch 2019*

Santa barbara 2017

Medtronic 670G 2017

TypeZero 2017

*Pre launch 2019:
real life patients cohort, non-clinical,
internal Diabeloop data on file

Comment et où s'améliorer

Les futures études boucle fermée devront traiter 2 aspects

Efficacité

Puissance de l'algorithme
(résultats métaboliques)

Sécurité de l'algorithme
(évènements aigus)

Fonnctionnalités
(sport, stress, etc)

Données médico-économiques

Usage

"usabilité", "human factor"

Satisfaction du patient

Ergonomie ("user-friendly")

Intégration des composants

Fiabilité (temps en fonction)

Ethique : utilisable par tous

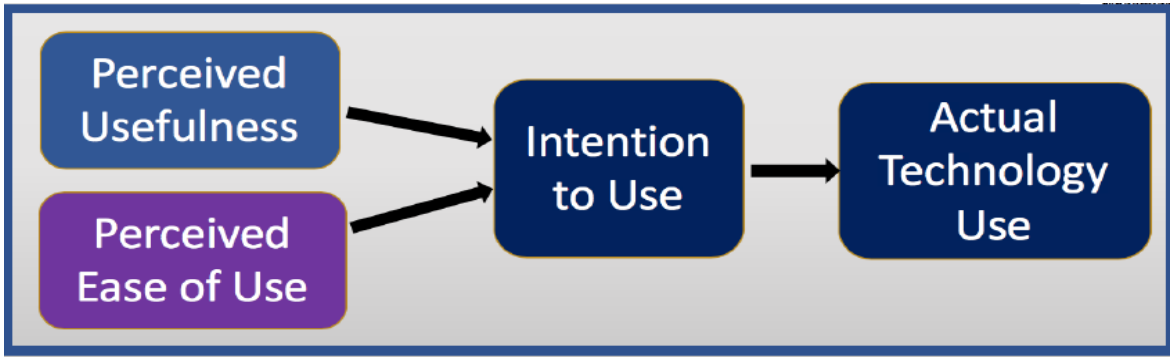
Addressing the Human Factor

The Technology Acceptance Model (TAM)

Why Expectations Will Determine the Future of Artificial Pancreas

Laurel H. Messer, RN, MPH, CDE

DIABETES TECHNOLOGY & THERAPEUTICS
Volume 20, Supplement 2, 2018



It is crucial to investigate the expectations of the patient regarding the new technology

Messer LH, Diabetes Technol Ther 2018

Addressing the Human Factor

The Technology Acceptance Model (TAM)

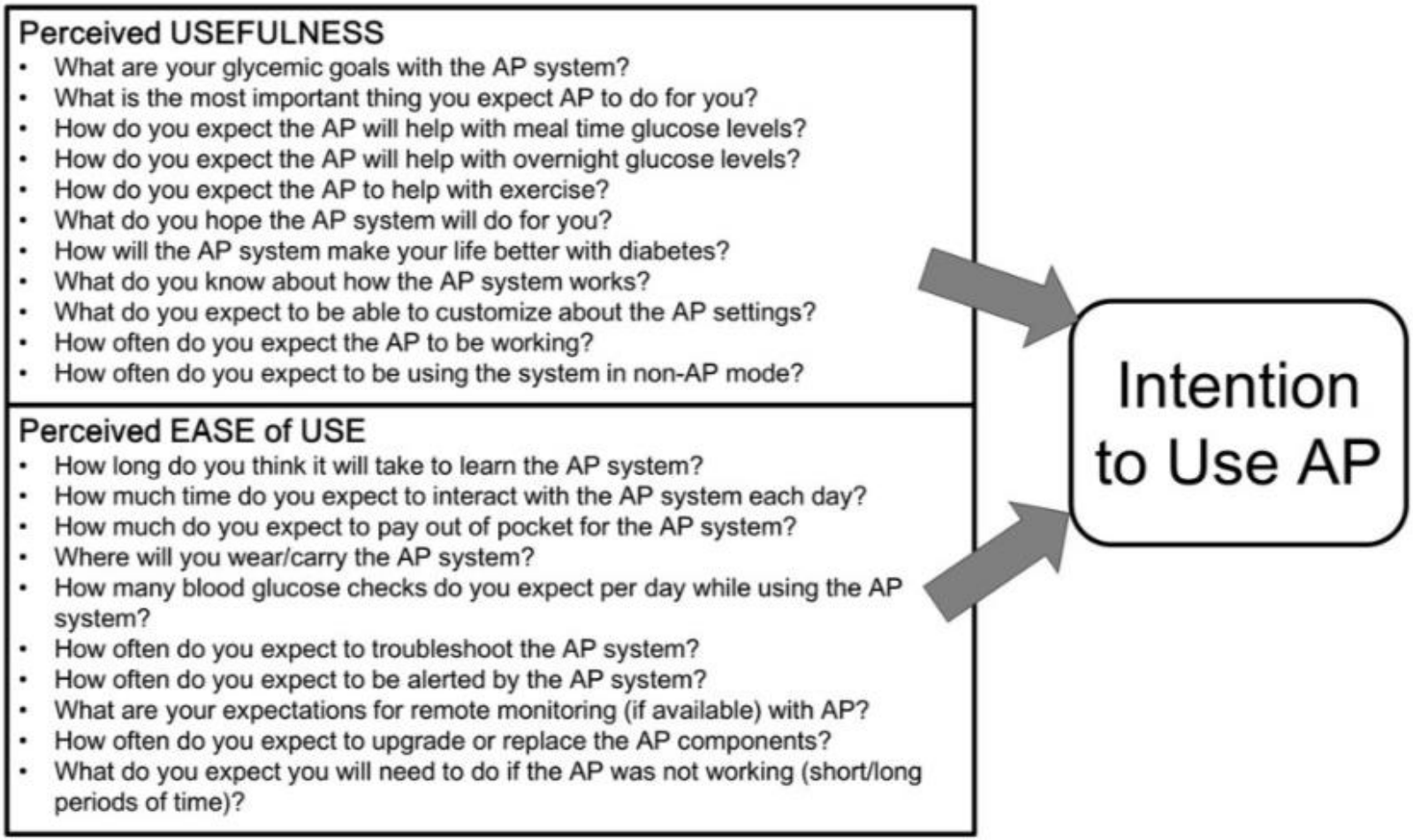
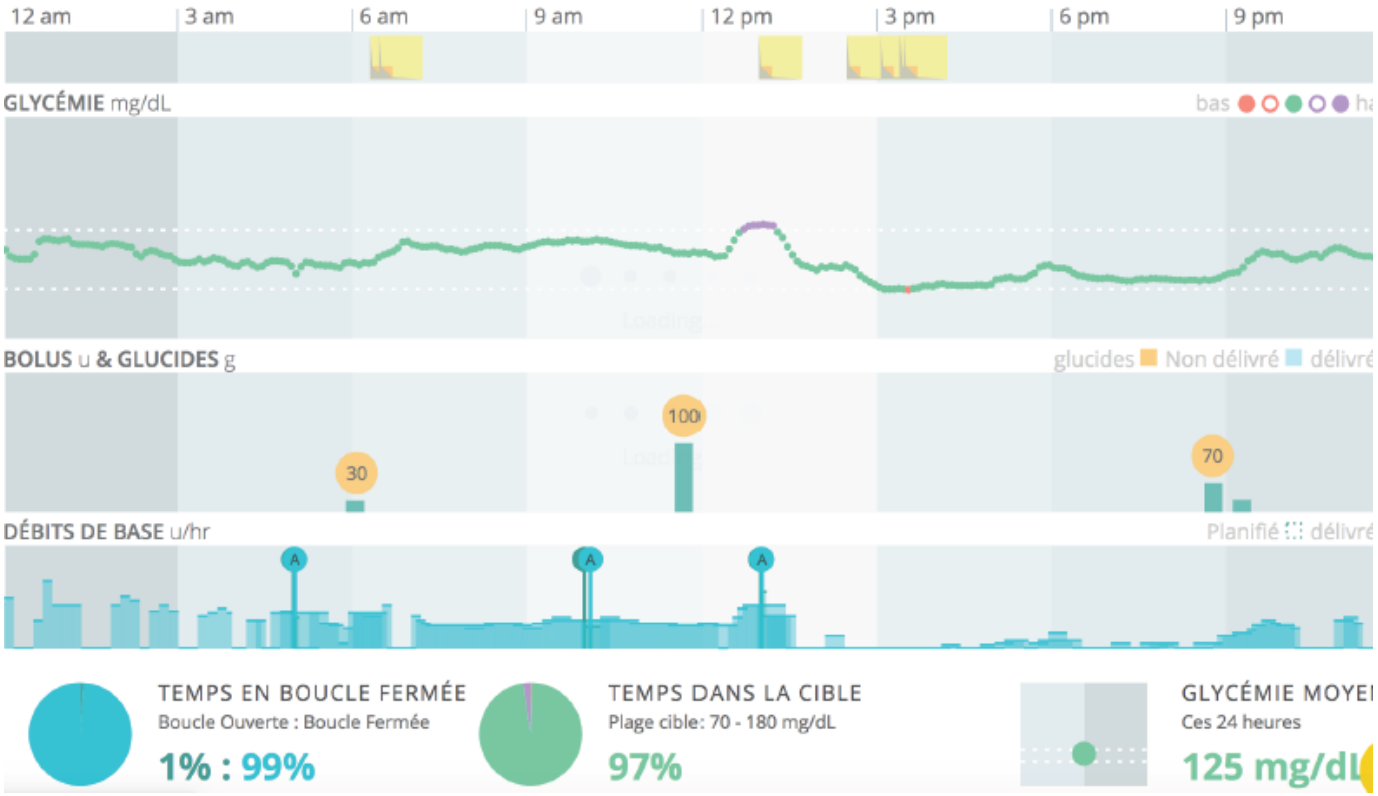


FIG. 1. Clinician-guided questions to assess patient expectations of Artificial Pancreas. AP = Artificial Pancreas.

Messer LH, Diabetes Technol Ther 2018

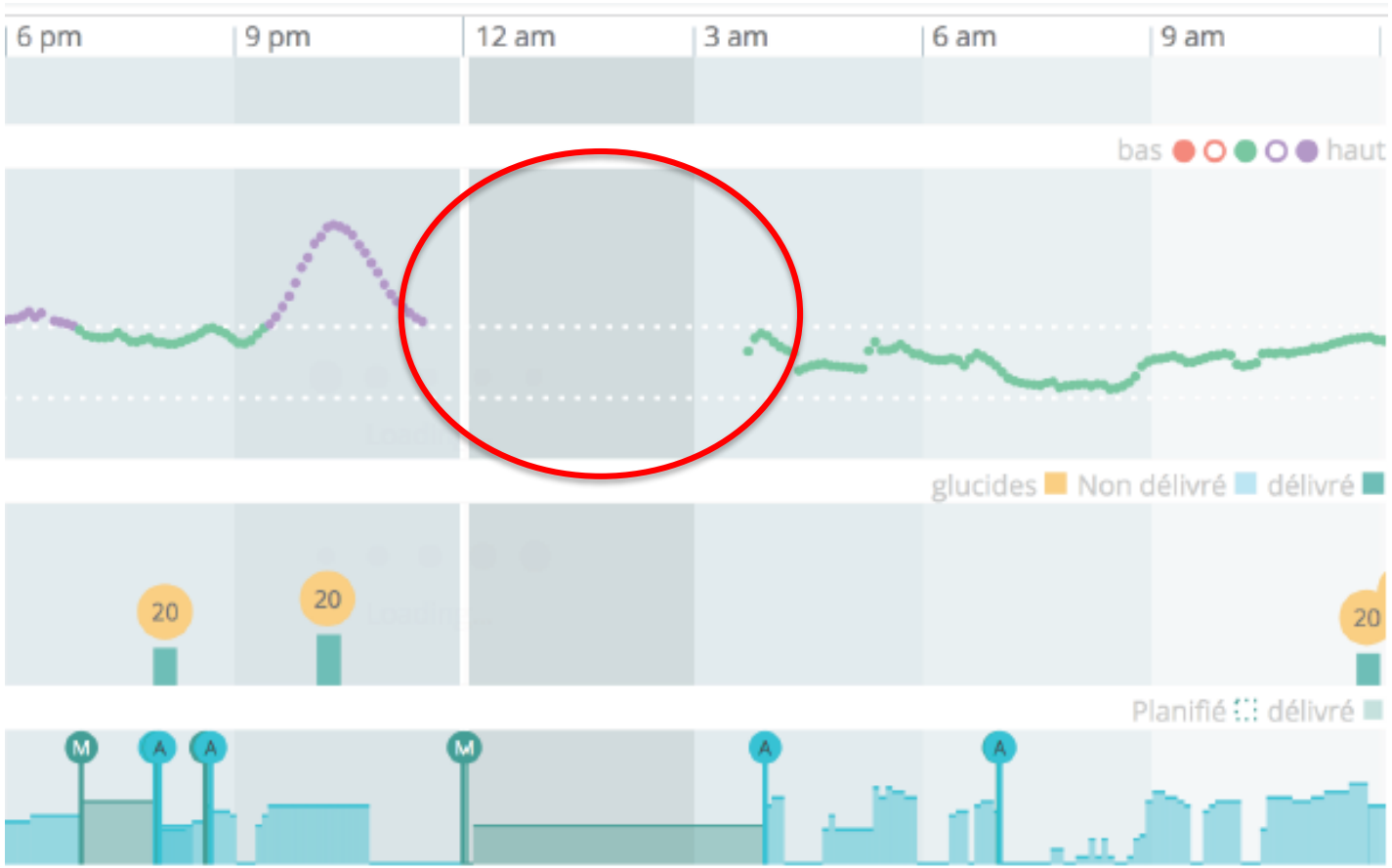
Problèmes possibles avec la technologie actuelle

Contrôle optimal



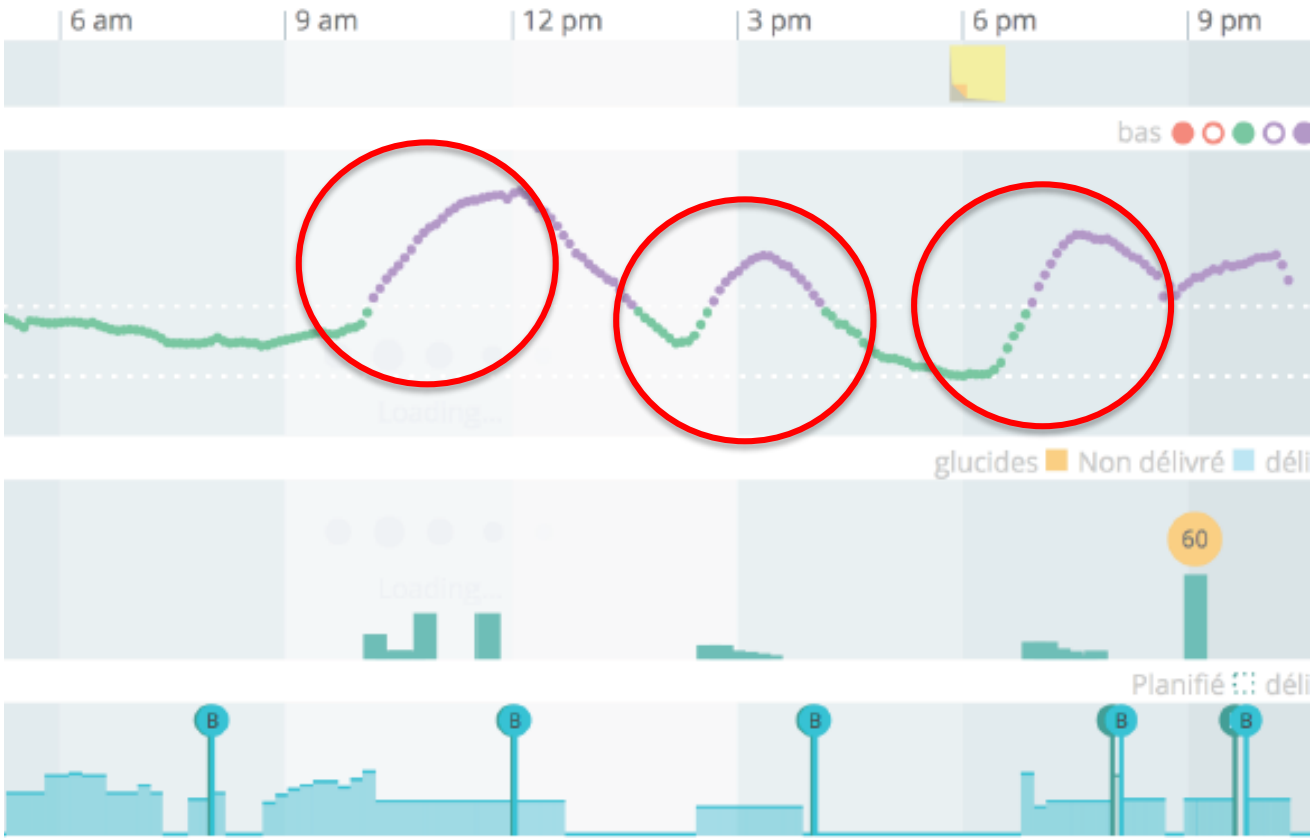
Problèmes possibles avec la technologie actuelle

Capteur indisponible



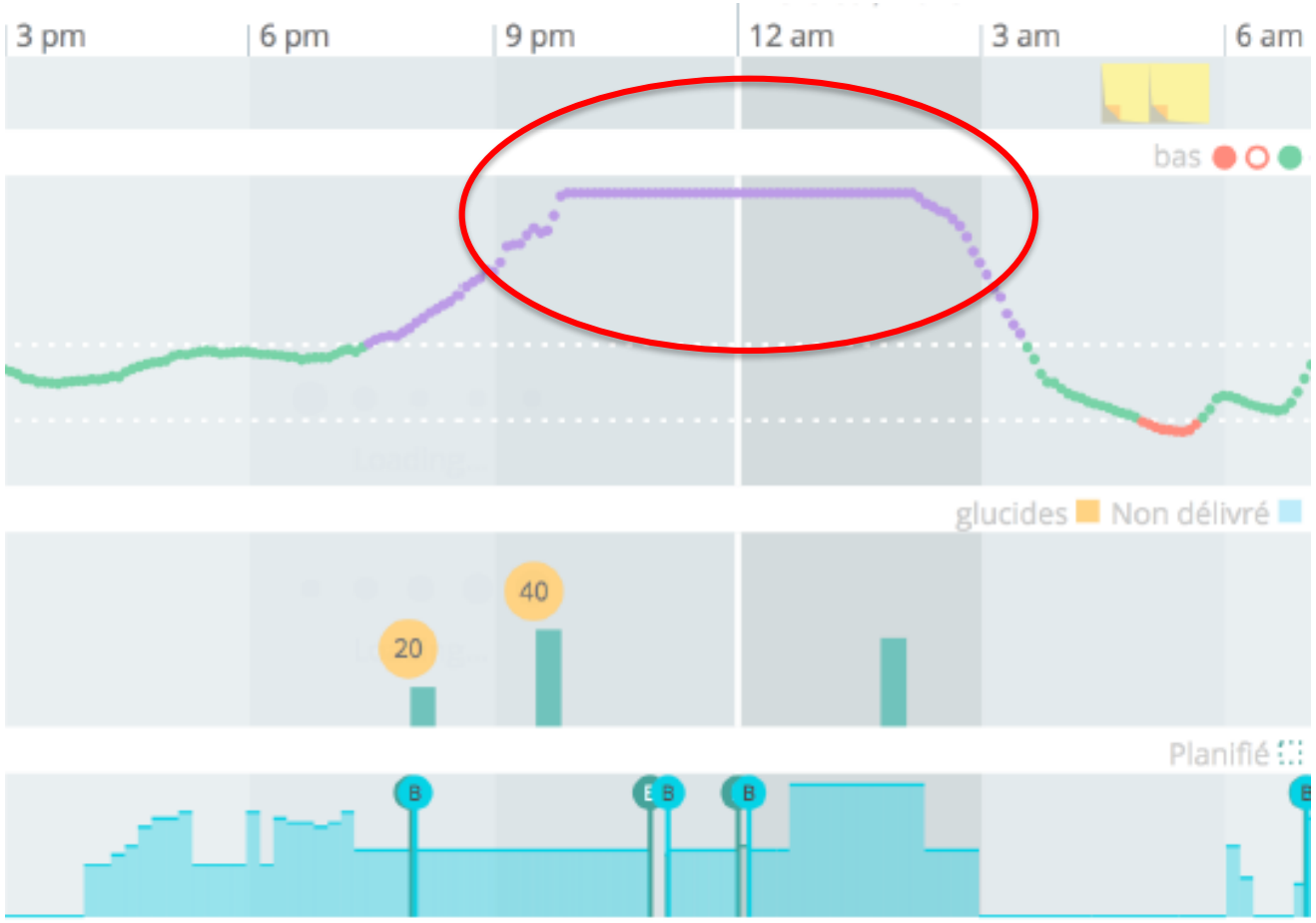
Problèmes possibles avec la technologie actuelle

Repas non annoncés



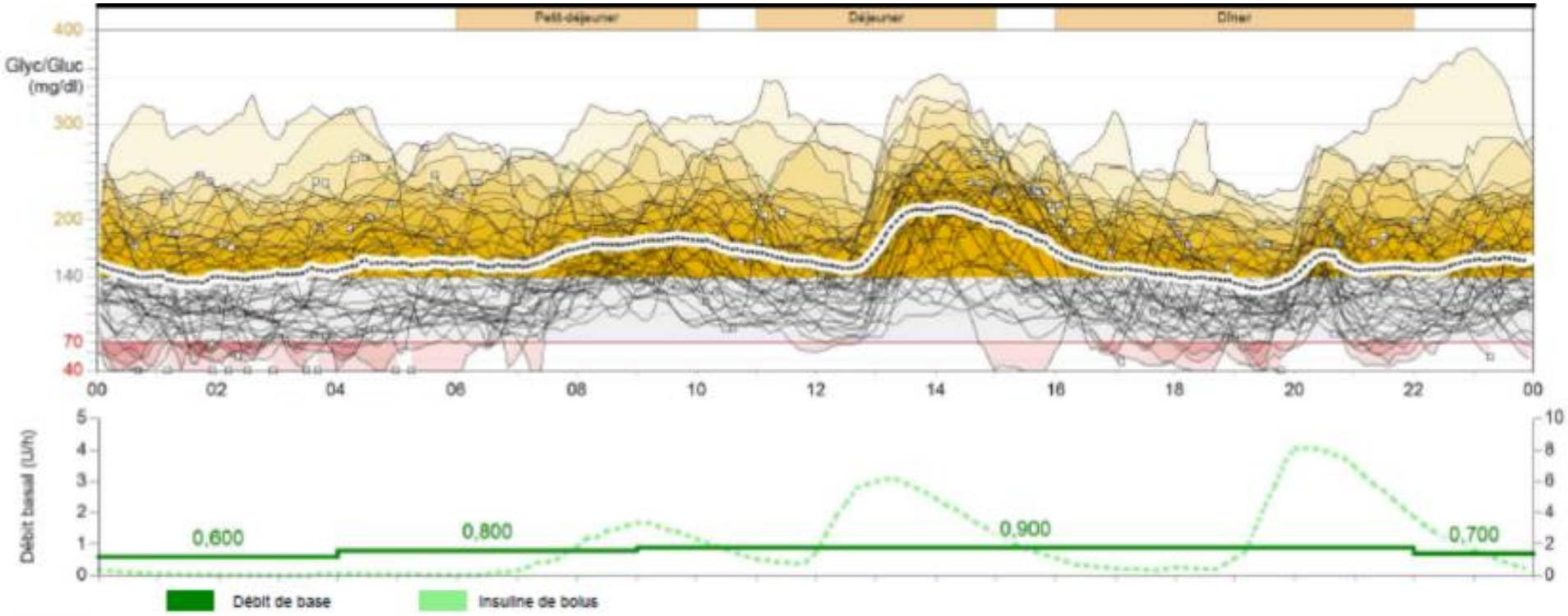
Problèmes possibles avec la technologie actuelle

Canule bouchée



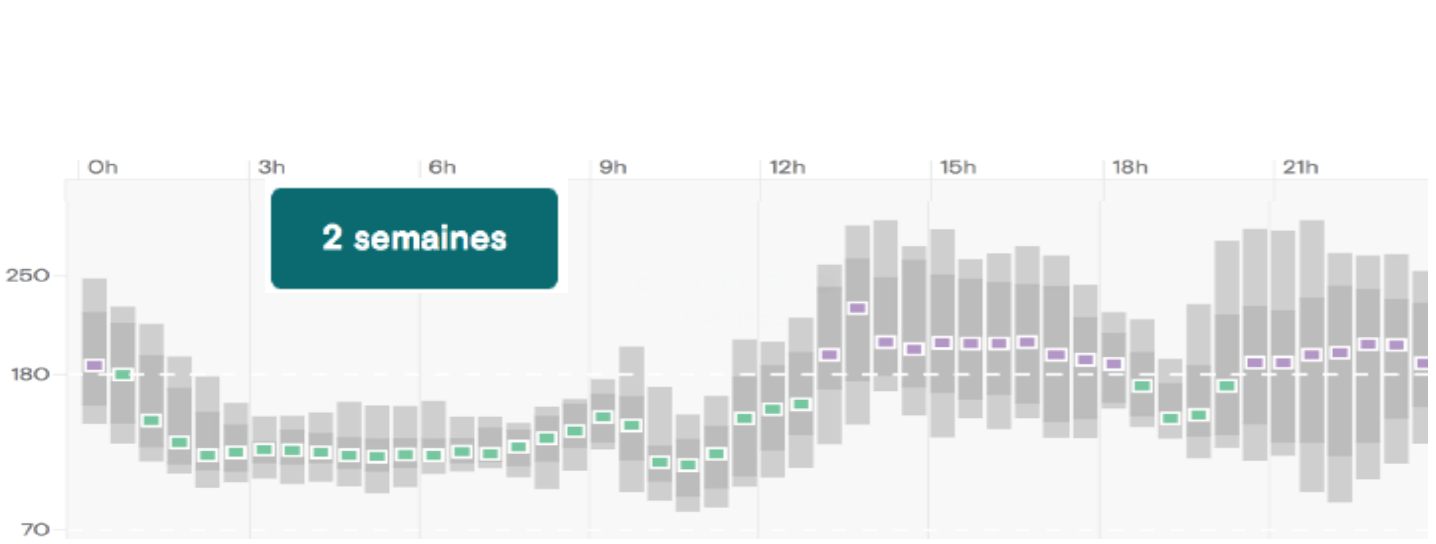
Futures amélioration algorithmiques

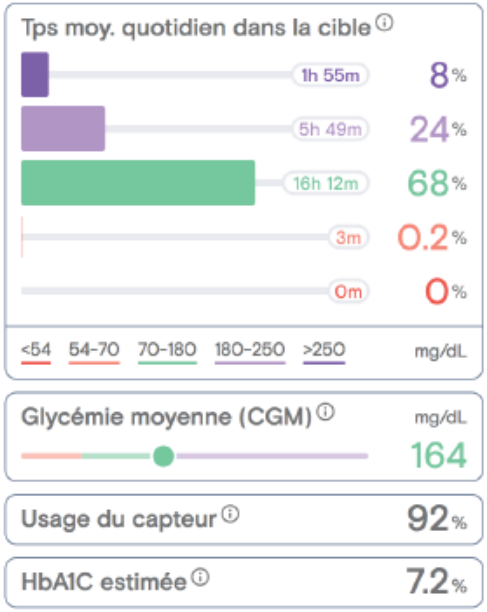
Essai Diabeloop DBLHU ciblant des patients avec diabète très instable



Futures amélioration algorithmiques

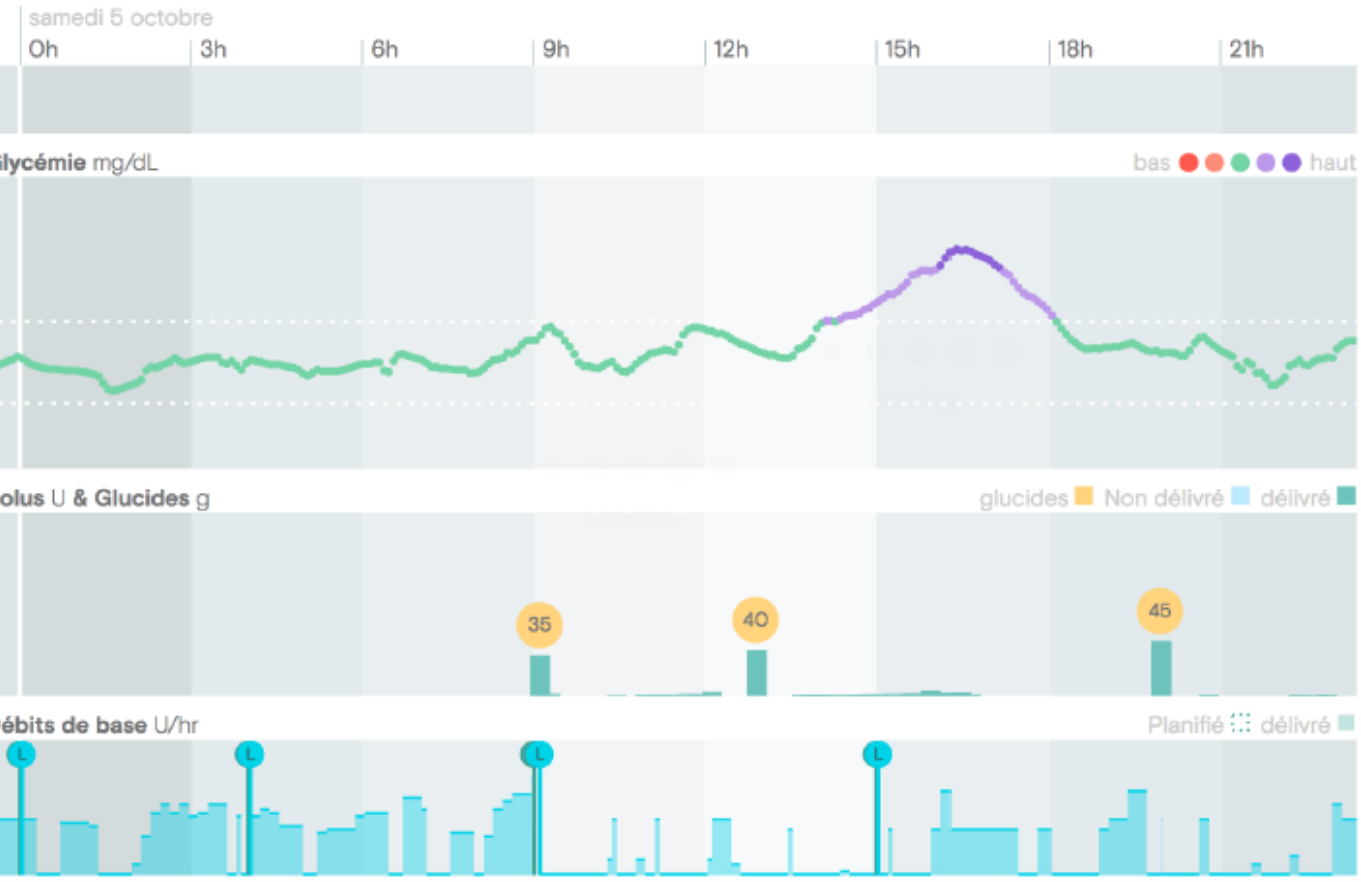
Essai Diabeloop DBLHU ciblant des patients avec diabète très instable

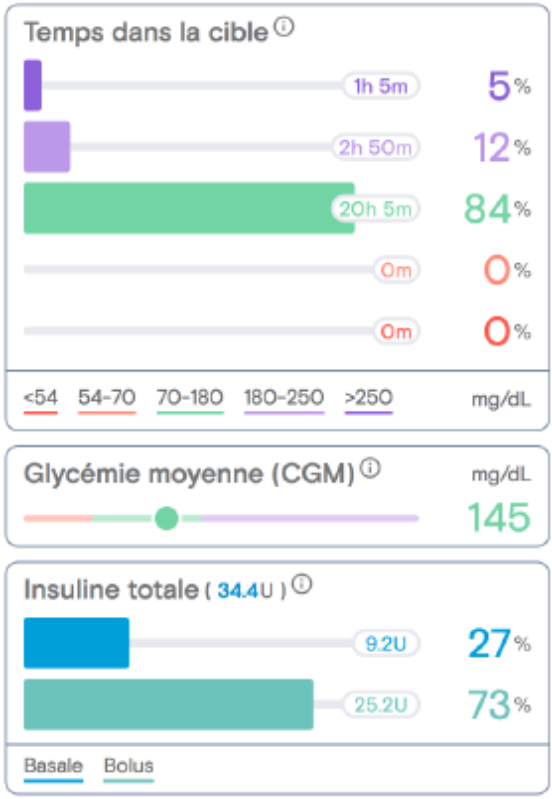




Futures amélioration algorithmiques

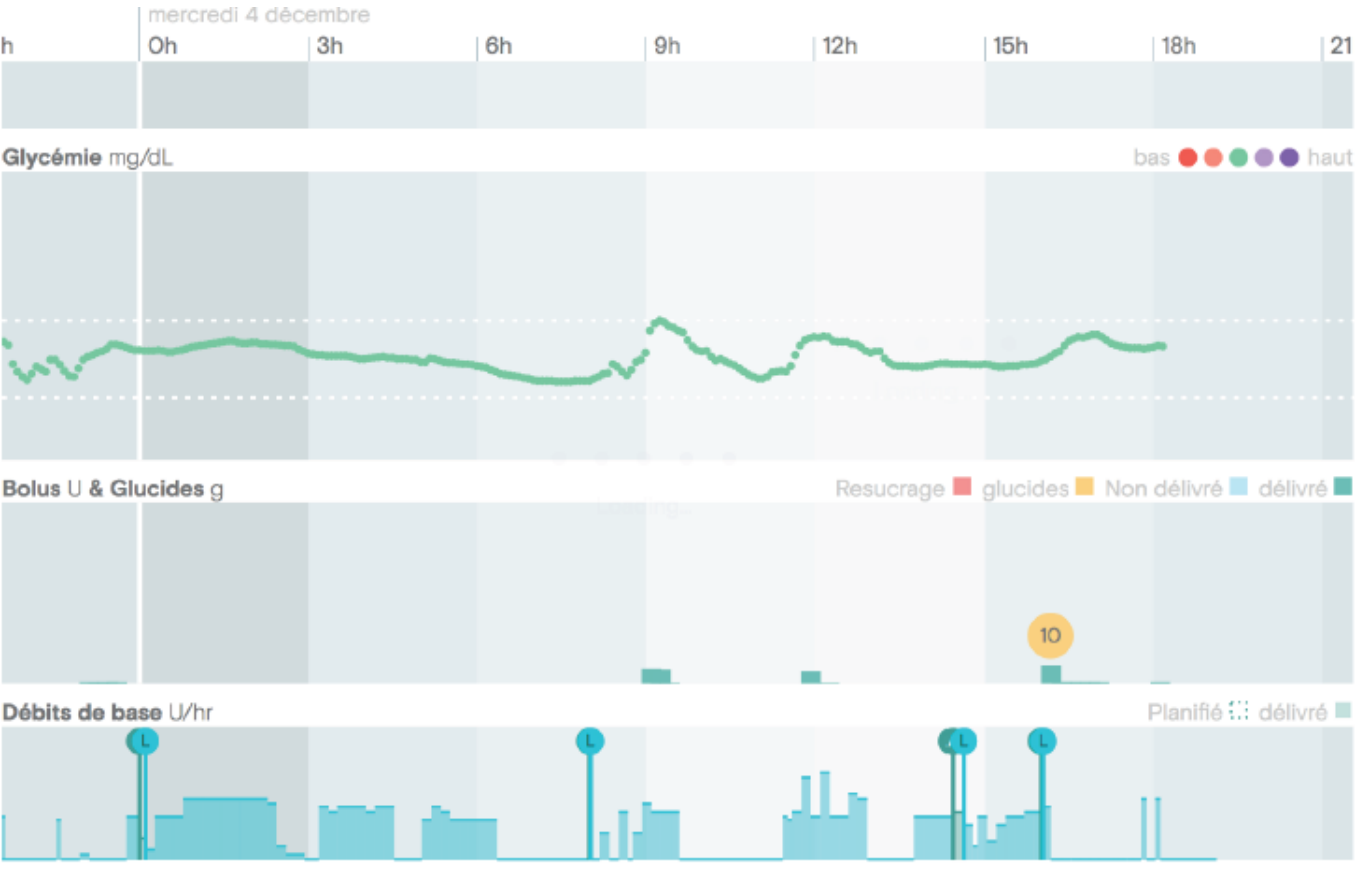
Essai Diabeloop DBLHU ciblant des patients avec diabète très instable

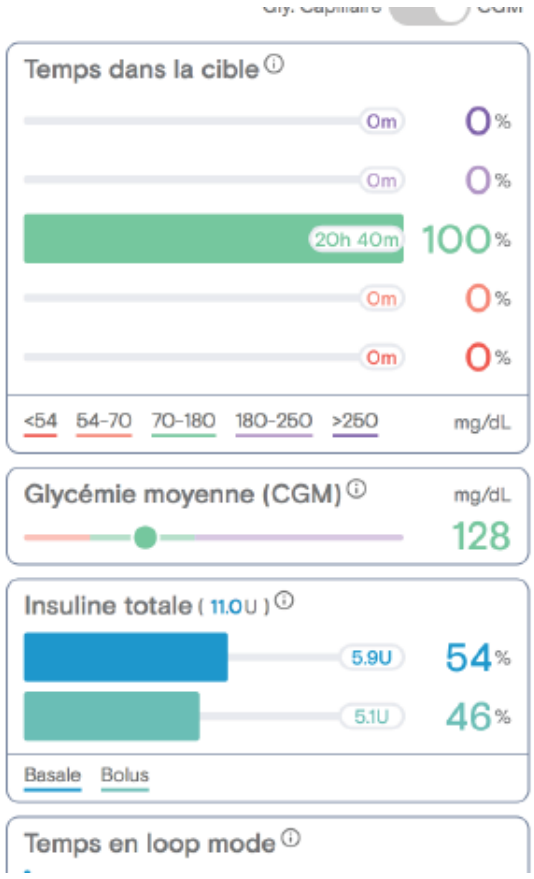




Futures amélioration algorithmiques

Essai Diabeloop DBLHU ciblant des patients avec diabète très instable





Futures amélioration algorithmiques

Essai Diabeloop DBLHU ciblant des patients avec diabète très instable

Verbatim (1: après un mois en boucle fermée)

J'ai eu la chance d'intégrer l'étude Diabeloop début septembre 2019 et ma phase d'un mois en boucle fermée a complètement transformé ma vie de diabétique :

- Ma glycémie n'a jamais été aussi stable.
- Mes débuts d'hypos détectés bien en amont m'ont permis d'éviter complètement les comas.
- Une sensation de sécurité et de surveillance me permettant d'être moins stressée grâce à une équipe efficace 24h/24 au moindre problème.
- La lecture visible en continu de l'historique du taux de glycémie, les courbes journalières qui permettent de visualiser la stabilité.
- Les alertes sécurisantes pour les périodes nocturnes.

Il est très difficile de repasser à l'ancien système de pompe et de devoir refaire dix fois par jour des glycémies capillaires.
De s'astreindre à se réveiller plusieurs fois par nuit pour contrôler s'il n'y a pas une chute dangereuse de glycémie pouvant entraîner un coma.
D'avoir un diabète en dents de scie, succession d'hypos et d'hyperglycemie.

Futures amélioration algorithmiques

Essai Diabeloop DBLHU ciblant des patients avec diabète très instable

Verbatim (2 : après être repassée en boucle ouverte)

Je n'arrive plus à gérer mes glycémies je fais des hypos avec arrêt de pompe suivies d'hyper à plus de 350 tout le temps. Le yoyo toute la journée.

Je ne suis pas bien du tout.

Ma pompe sonne sans arrêt de préférence quand je suis au volant et que je ne peux pas m'arrêter, ou quand je suis en rendez vous où je peux difficilement sortir la pompe et la régler.

Je ne sais plus quoi faire j'ai un stress énorme.

Quels réglages puis je faire ?

Dépasser les limites

Pourrons nous atteindre un jour un Time in Range 70-180 de 100 % ?

Milestones

Résultat	Comment
Diabeloop WP7 trial : + 10 % improvement	Basic system
Diabeloop Pre Launch : + 17 % improvement	Better pump – slight algorithm changes (night target)
Diabeloop DBL4K and DBLHU trials : pending	Better meal management
To be developed	Improve unannounced meals, sport, stress, time patterns
To be developed	Better component integration (connectivity, sensor)
To be developed	Hardware issues (canula, lipodystrophy)

Take home messages

L' amélioration métabolique observée avec les boucles fermées actuelles est déjà très pertinente en regard du risque de microangiopathie

Il y a beaucoup de piste d'améliorations supplémentaires, notamment avec des progrès algorithmiques / intelligence artificielle

L'étude des facteurs humains, acceptation de la technologie, usabilité, est indispensable

Remerciements

Diabeloop WP7 Study Group

Sophie Borot (CHU Besançon)
Yves Reznik (CHU Caen)
Michael Joubert (CHU Caen)
Pierre Yves Benhamou (CHU Grenoble)
Sandrine Lablanche (CHU Grenoble)
Charles Thivolet (HC Lyon)
Pauline Schaepelynck (APH Marseille)
Denis Raccah (APH Marseille)
Eric Renard (CHU Montpellier)
Anne Farret (CHU Montpellier)
Bruno Guerci (CHU Nancy)
Laurene Schoumacker Ley (CHU Nancy)
Lucy Chaillous (CHU Nantes)
Marie Guillouche (CHU Nantes)
Brigitte Delemer (CHU Reims)
Céline Lukas-Croisier (CHU Reims)
Nathalie Jeandidier (HU Strasbourg)
Laurent Meyer (HU Strasbourg)
Hélène Hanaire (CHU Toulouse)
Vincent Melki (CHU Toulouse)

Guillaume Charpentier (CERITD)
Sylvia Franc (CERITD et CHSF)
Alfred Penfornis (CHSF)
Erik Huneker (Diabeloop SA)
Maeva Doron (CEA LETI)
Pierre Jallon (CEA LETI)
Ilham Xhaard (CERITD)
Caroline Randazzo (CERITD)
Dina Ingrao Lecante (CERITD)
Laurent Orlando (CERITD)
Pierre Noel Lirsac (CERITD)
Delphine Coto (CERITD)
Anne Cécile Gully (CERITD)
Balkissa Sadou Yaye (CERITD)
Marie Hélène Petit (CERITD)
Steeve Mounier CERITD)
Pierre Gourdy (DSMB)
Gilles LePape (DSMB)
Anne Marie Leguerrier (DSMB)
Engineers Diabeloop & CEA-LETI
Biostatisticians RCTS