

## Sommario della tesi di dottorato

### **Autore**

Chiara Toffanin

### **Titolo**

“Artificial Pancreas: from modelling and control design to software implementation and clinical data analysis”

### **Relatore**

Prof. Lalo Magni

### **Inquadramento del tema trattato e del lavoro svolto**

La tesi di dottorato presentata tratta delle problematiche affrontate durante lo sviluppo di un pancreas artificiale, ovvero un sistema di controllo in anello chiuso per la regolazione automatica della glicemia di pazienti affetti da diabete di tipo 1. Questi soggetti non sono in grado di regolare il proprio livello glicemico a causa di un deficit insulinico e necessitano di iniezioni esogene di insulina al fine di evitare l'insorgere di ulteriori patologie legate ad una cattiva regolazione glicemica. Il pancreas artificiale è composto quindi di un microinfusore di insulina, un sensore glicemico per monitorare la glicemia ed un algoritmo di controllo che costituisce il cuore di questo sistema. Esso ha il compito di definire in modo automatico la terapia ottimale per lo specifico paziente, infatti una scorretta terapia può portare a fenomeni di ipo- ed iperglicemia con conseguenti disturbi a breve e lungo termine. L'algoritmo di controllo ha il compito di adattare in tempo reale la terapia a fronte delle informazioni sul livello glicemico del paziente fornite dal sensore ed informazioni aggiuntive inserite dal paziente stesso nel sistema.

La tesi è incentrata sullo sviluppo dell'algoritmo di controllo e l'analisi dei risultati con esso ottenuti sia in simulazione che durante sperimentazioni cliniche; sono stati trattati ulteriori aspetti ad esso correlati quali lo sviluppo di un software per test clinici, un sistema di tele monitoraggio ed il miglioramento del modulo dedicato alla sicurezza del paziente.

Considerando la riduzione del costo sanitario nazionale legato a questi soggetti, ma soprattutto il miglioramento della qualità della vita che questo sistema comporta, lo sviluppo di un pancreas artificiale è un tema di forte interesse a livello internazionale.

### **Originalità dei risultati ottenuti**

Durante la tesi di dottorato sono stati trattati vari aspetti legati allo sviluppo di un pancreas artificiale. Per quanto riguarda la parte di simulazione legata al design dell'algoritmo, è stato sviluppato un nuovo modello per rappresentare il rumore che affligge il sensore glicemico più aderente alla realtà, sfruttando da dati clinici raccolti durante 141 esperimenti effettuati in diversi centri clinici europei. Per quanto riguarda l'aspetto di sicurezza del paziente, è stato migliorato il modulo che se ne occupa sfruttando la conoscenza clinica acquisita dai diabetologi al fine di sviluppare un modulo più realistico che considerasse i cambiamenti giornalieri del paziente. Per quanto riguarda l'algoritmo di controllo, a seguito dei risultati riportati nelle diverse sperimentazioni cliniche, sono stati sviluppati nuovi algoritmi utilizzando modelli di popolazione più accurati e moduli per la mitigazione dell'azione di controllo realizzati sfruttano la conoscenza clinica circa aspetti non rappresentati dal simulatore metabolico. Per quanto riguarda le sperimentazioni cliniche, è stata realizzata una piattaforma software per test clinici con multi algoritmi corredata da un sistema di telemedicina per il monitoraggio a distanza, che ha permesso la realizzazione di 61 esperimenti in importanti centri clinici europei. Infine è stata condotta un accurata analisi dei dati clinici raccolti durante le sperimentazioni in e fuori dalla clinica, che hanno permesso l'evoluzione dell'algoritmo di controllo e la modellazione di dispositivi ad esso legati. Tutti questi risultati sono stati pubblicati su riviste internazionali e presentati nei più importanti congressi internazionali del settore.

### **Applicabilità degli stessi**

I risultati ottenuti durante la tesi di dottorato sono stati applicati in diverse sperimentazioni cliniche su pazienti diabetici di tipo 1, dando luogo a risultati promettenti pubblicati su riviste del settore. L'algoritmo di controllo è stato inoltre oggetto di sperimentazione a casa per breve periodo al fine di certificarne la

sicurezza, in vista della sperimentazione della durata di 3 mesi che inizierà nei prossimi mesi. I buoni risultati ottenuti hanno suscitato inoltre l'interesse di una delle maggiori aziende che si occupano di dispositivi per il trattamento del diabete, la Roche, la quale è interessata a sviluppare un prodotto commerciale che incorpori l'algoritmo di controllo sviluppato all'Università di Pavia. Per questo è stato sottoposto un progetto all'interno del nuovo programma HORIZON 2020.

#### **Rilevanza scientifica dei risultati ottenuti**

I risultati presentati nella tesi di dottorato sono stati oggetto di presentazioni a congressi europei ed internazionali sia di ambito clinico che controllistico. La rilevanza scientifica di questi risultati è sottolineata anche dall'elevato numero di citazioni dei principali articoli prodotti durante il periodo di tesi (Breton et al, "Fully integrated artificial pancreas in type 1 diabetes modular closed-loop glucose control maintains near normoglycemia" con 54 citazioni; Magni et al, "Run-to-run tuning of model predictive control for type 1 diabetes subjects: in silico trial" con 37 citazioni; Patek et al, "Modular closed-loop control of diabetes" con 35 citazioni, ecc.).

L'articolo dal titolo "MPC-based artificial pancreas: strategies for individualization and meal compensation" (Soru P., De Nicolao G., Toffanin C., Dalla Man C., Cobelli C., Magni L.) è stato inoltre selezionato e pubblicato sul ATTD 2012 Yearbook, Advanced Technologies & Treatments for Diabetes, edito da Moshe Phillip and Tadej Battelino.

Nel marzo 2012 lo schema di controllo presentato nella tesi è stato inoltre oggetto di brevetto.

#### **Brevetti:**

Soru P., L. Magni, C. Toffanin, G. De Nicolao, C. Dalla Man and C. Cobelli, **Method for controlling the delivery of insulin and related system**, Patent N. PCT/IT2012/000083 filed 23/3/2012.

#### **Pubblicazioni su riviste:**

Magni L., M. Forgione, C. Toffanin, C. Dalla Man, G. De Nicolao, B. Kovatchev and C. Cobelli, **Run-to-Run Tuning of Model Predictive Control for Type I Diabetic Subjects: an in silico trial**, Journal of Diabetes Science and Technology, 3, Issue 5, 1091-1098, 2009.

Patek S., L. Magni, E. Dassau, C. S. Hughes, C. Toffanin, G. De Nicolao, M. Breton, C. Dalla Man, E. Renard, H. Zisser, F. J. Doyle III, C. Cobelli, B. P. Kovatchev, **Modular Closed-Loop Control of Diabetes**, IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 59, Issue 11, 2986-2999, 2012.

Soru P., G. De Nicolao, C. Toffanin, C. Dalla Man, C. Cobelli, L. Magni, on behalf of the AP@home consortium, **MPC based Artificial Pancreas: strategies for individualization and meal compensation**, Annual Reviews in Control, 36, 118-128, 2012.

Breton M., A. Farret, D. Bruttomesso, S. Anderson, L. Magni, S. Patek, C. Dalla Man, J. Place, S. Demartini, S. Del Favero, C. Toffanin, C. Hughes, E. Dassau, H. Zisser, F. J. Doyle III, G. De Nicolao, A. Avogaro, C. Cobelli, E. Renard, B. Kovatchev, P, **Fully Integrated Artificial Pancreas in Type 1 Diabetes Modular Closed-Loop Glucose Control Maintains Near Normoglycemia**, Diabetes, 61,2230-2237, 2012.

Toffanin C., H. Zisser, FJ Doyle, E. Dassau, **Dynamic Insulin-On-Board: Incorporation of Circadian Insulin Variation**, Journal of Diabetes Science and Technology, 7, Issue 4, 928-940, 2013.

Luijff Y.M., J.H. DeVries, K. Zwinderman, L. Leelarathna, M. Nodale, K. Caldwell, K. Kumareswaran, D. Elleri, J. Allen, M. Wilinska, M. Evans, R. Hovorka, W. Doll, M. Ellmerer, J.K. Mader, E. Renard, J. Place, A. Farret, C. Cobelli, S. Del Favero, C. Dalla Man, A. Avogaro, D. Bruttomesso, A. Filippi, R. Scotton, L. Magni, G. Lanzola, F. Di Palma, P. Soru, C. Toffanin, G. De Nicolao, S. Arnolds, C. Benesch, L. Heinemann, on behalf of the AP@home consortium, **Day and night closed loop control in adults with type 1 diabetes mellitus: a comparison of two closed loop algorithms driving continuous subcutaneous insulin infusion versus patient self management**, Diabetes Care, 36, Issue 12, 3882-3887, 2013.

Toffanin C, M. Messori, F. Di Palma, G. De Nicolao, C. Cobelli, L. Magni, **Artificial Pancreas: MPC design from clinical experience**, Journal of Diabetes Science and Technology, 7, Issue 6, 1470-1483, 2013.

Lanzola G., S. Scarpellini, F. Di Palma, C. Toffanin, S. Del Favero, L. Magni, R. Bellazzi, on behalf of the AP@home consortium, **Monitoring Artificial Pancreas trials through agent-based technologies: a case report**, Journal of Diabetes Science and Technology, 8, Issue 2, 216-224, 2014.

Del Favero S., D. Bruttomesso, F. Di Palma, G. Lanzola, R. Visentin, A. Filippi, R. Scotton, C. Toffanin, M. Messori, S. Scarpellini, P. Keith-Hynes, B.P. Kovatchev, J.H. DeVries, E. Renard, L. Magni, A. Avogaro, C. Cobelli, on behalf of the AP@home consortium, **First use of model predictive control in outpatient wearable artificial pancreas**, Diabetes Care, to appear, 2014.

#### Atti di convegno:

Magni L., C. Toffanin, G. De Nicolao, C. Dalla Man, J. Place, E. Renard, B. Kovatchev, C. Cobelli, **Open-loop informed model predictive control for the artificial pancreas**, 3rd International ATTD Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes (ATTD 2010), Basel (Switzerland), 10<sup>th</sup> – 13<sup>th</sup> February, 2010.

Magni L., C. Toffanin, C. Dalla Man, B. Kovatchev, C. Cobelli, G. De Nicolao, **Range Correction Module with Model Predictive Control for Type 1 diabetes**, Diabetes Technology Meeting (DTM 2010) , Bethesda (Maryland), 11<sup>th</sup> – 13<sup>th</sup> November, 2010.

Magni L., C. Toffanin, P. Soru, C. Dalla Man, C. Cobelli, G. De Nicolao, **Individualization of Model Predictive Control for the artificial pancreas from standard CGM traces**, 4th International ATTD Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes (ATTD 2011), London (UK), 16<sup>th</sup> – 19<sup>th</sup> February, 2011.

Renard E., D. Bruttomesso, L. Magni, C. Dalla Man, S. Del Favero, C. Toffanin, J. Place, A. Farret, A. Maran, E. Dassau, M. Breton, C. Cobelli, **The JDRF multi-modular Model Predictive Control-To-Range (MPC2R) allows simultaneous improvement in both safety and efficacy of closed-loop insulin delivery in type 1 diabetes**, 71st Scientific sessions American Diabetes Association (ADA 2011), San Diego (California), 24<sup>th</sup> – 26<sup>th</sup> June, 2011.

Magni L., C. Toffanin, C. Dalla Man, B. Kovatchev, C. Cobelli, G. De Nicolao, **Model Predictive Control of Type 1 Diabetes Built on Top of Conventional Therapy**, 18th World Congress International Federation of Automatic Control (IFAC 2011), Milan (Italy), 28<sup>th</sup> August – 2<sup>nd</sup> September, 2011.

Magni L., P. Soru, C. Toffanin, C. Dalla Man, C. Cobelli, G. De Nicolao, **AP@Home: ap-algorithms: model predictive control with a feedback/feedforward meal control strategy**, 5th International Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes (ATTD 2012), Barcelona (Spain), 8<sup>th</sup> – 11<sup>th</sup> February, 2012.

Soru P., C. Dalla Man, C. Toffanin, M. E. Wilinska, R. Hovorka, L. Magni, G. De Nicolao, C. Cobelli, **In silico comparison of ap@home closed loop control algorithms**, 5th International Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes (ATTD 2012), Barcelona (Spain), 8<sup>th</sup> – 11<sup>th</sup> February, 2012.

Toffanin C., L. Magni, G. De Nicolao, H. Zisser, B. Kovatchev, E. Dassau, F.J. Doyle III, C. Dalla Man and C. Cobelli, **Meal regulation in Type 1 diabetes: Model Predictive artificial pancreas controller enhanced by insulin-on-board calculation**, 4th International ATTD Conference on Advanced Technologies and Treatments for Diabetes (ATTD 2012), Barcelona (Spain), 8<sup>th</sup> – 11<sup>th</sup> February, 2012.

Toffanin C., H. Zisser, F. J. Doyle III, E. Dassau, **Dynamic Insulin On Board: An Approach Based on the Circadian Rhythm of Insulin Sensitivity**, 72<sup>nd</sup> Scientific sessions American Diabetes Association (ADA 2012), Philadelphia (Pennsylvania), 8<sup>th</sup> -12<sup>th</sup> June, 2012.

Devries J.H., A. Avogaro, C. Benesch, D. Bruttomesso, K. Caldwell, C. Cobelli, W. Doll, S. Del Favero, L. Heinemann, R. Hovorka, L. Leelarathna, Y.M. Luijf, J. Mader, L. Magni, M. Nodale J. Place, E. Renard, C. Toffanin, on behalf of the AP@home consortium, **Comparison of Two Closed Loop Algorithms with Open Loop Control in Type 1 Diabetes**, 72<sup>nd</sup> Scientific sessions American Diabetes Association (ADA 2012), Philadelphia (Pennsylvania), 8<sup>th</sup> -12<sup>th</sup> June, 2012.

Di Palma F., A. Avogaro, C. Benesch, D. Bruttomesso, J.H. DeVries, W. Doll, G. De Nicolao, S. Del Favero, L. Heinemann, R. Hovorka, L. Leelarathna, Y.M. Luijf, J. Mader, M. Nodale, J. Place, E. Renard, P. Soru, C. Toffanin, L. Magni, C. Cobelli on behalf of the AP@home consortium, **Impact of different timing of insulin delivery in a 23-hour clinical trial with the international Artificial Pancreas (iAP) control algorithm**, 1st Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD), Dubai (United Arab Emirates), 4<sup>th</sup> – 6<sup>th</sup> December, 2012.

Magni L., F. Di Palma, M. Messori, C. Toffanin, M. Torchio, G. De Nicolao and C. Cobelli, **Model Predictive Control for outpatient trials: developments based on AP@home clinical data**, 6th Advanced Technologies & Treatments for Diabetes (ATTD2013), Paris 27<sup>th</sup> February - 2<sup>nd</sup> March, 2013.

Magni L., P. Brega, F. Di Palma, M. Messori, C. Toffanin and C. Cobelli, **Hypoglycaemia Detection for Outpatient trial: Trade-off Between True and False Positive**, 6th Advanced Technologies & Treatments for Diabetes (ATTD2013), Paris 27<sup>th</sup> February - 2<sup>nd</sup> March, 2013.

Gentili M, D. Caltabiano, R. Sannino, C. Toffanin, F. Di Palma, L. Magni, S. Lane, **Embedded Implementation of Modular Closed-Loop Control of Diabetes and In Silico Validation**, IEEE 15th International Conference on e-Health Networking, Applications and Services (Healthcom), Lisbon (Portugal), 9<sup>th</sup> – 12<sup>th</sup> October, 2013.

Toffanin C., A. Sandri, M. Messori, F. Di Palma, C. Cobelli, L. Magni, **Automatic adaptation of basal/bolus therapy for Type 1 diabetic patient wearing a glucose sensor: in silico trial results**, 7th Advanced Technologies & Treatments for Diabetes (ATTD2014), Vienna (Austria), 5<sup>th</sup> – 8<sup>th</sup> February, 2014.

M. Messori, E. Fornasiero, C. Toffanin, F. Di Palma, C. Cobelli, L. Magni, **Suboptimal Constrained Model Predictive Control for automatic insulin delivery in Type-1 diabetic patients: design based on clinical data**, 7th Advanced Technologies & Treatments for Diabetes (ATTD2014), Vienna (Austria), 5<sup>th</sup> – 8<sup>th</sup> February, 2014.

Toffanin C., A. Sandri, M. Messori, C. Cobelli, L. Magni, **Automatic adaptation of basal-bolus therapy for Type 1 diabetic patients: a Run-to-Run approach**, 19th IFAC World Congress Cape Town (South Africa), August 2014.

Messori M., E. Fornasiero, C. Toffanin, C. Cobelli, L. Magni, **Constrained Model Predictive Control for blood-glucose regulation in an Artificial Pancreas**, 19th IFAC World Congress Cape Town (South Africa), August 2014.

Toffanin C., M. Messori, F. Di Palma, G. Lanzola, G. de Nicola, C. Cobelli, L. Magni, **Model Predictive Control for Artificial Pancreas: from in-silico to in-vivo**, Gruppo Nazionale Bioingegneria, IV Congresso, Università degli Studi di Pavia, Pavia (Italy), 25<sup>th</sup> – 27<sup>th</sup> June, 2014.