

---

# VALUTAZIONE DELL'ATTIVITÀ DI MALATTIA NEI PERIODI DI INTERRUZIONE DEL TRATTAMENTO CON FARMACI BIOLOGICI MODIFICANTI LA MALATTIA REUMATICA IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE

*Marco Tuccori, Irma Convertino, Silvia Tillati, Sabrina Giometto, Sara Ferraro, Giulia Valdiserra, Emiliano Cappello, Marco Fornili, Laura Baglietto, Corrado Blandizzi, Ersilia Lucenteforte, Università di Pisa  
Rosa Gini, Claudia Bartolini, Olga Paoletti Agenzia regionale di sanità della Toscana  
Marta Mosca, Massimiliano Cazzato, Matteo Filippi, Michele Cristofano, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa  
Giuseppe Turchetti, Leopoldo Trieste, Valentina Lorenzoni, Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa*

## DOMANDA

Nei pazienti con artrite reumatoide qual è l'attività di malattia che si osserva nei periodi di interruzione del trattamento con farmaci biologici modificanti la malattia reumatica?

## CONTESTO DELLA DOMANDA

Lo studio Pathfinder (EUPAS29263 [1]) è uno studio osservazionale retrospettivo di coorte di popolazione condotto sui dati di real-world contenuti nei database amministrativi sanitari della regione Toscana e include nuovi utilizzatori di farmaci biologici modificanti la malattia reumatica in pazienti affetti da artrite reumatoide. Nelle prime fasi dello studio si è risposto alle due domande di ricerca: 1) come possono essere identificati i nuovi utilizzatori di farmaci biologici modificanti la malattia reumatica affetti da artrite reumatoide nei database amministrativi della regione Toscana? 2) qual è il comportamento di aderenza longitudinale nel tempo in questi pazienti? Per rispondere alla prima domanda, sono stati testati quattro algoritmi ed identificato il più performante utilizzando come riferimento una coorte di soggetti assistiti nel reparto di reumatologia della Azienda ospedaliero Universitaria Pisana tra il 2014 e il 2016. Questo algoritmo identifica i soggetti con AR come pazienti con una prima dispensazione di farmaco biologico modificante la malattia reumatica, una visita reumatologica presso il reparto di reumatologia registrata nell'anno precedente la prima dispensazione, a cui si associa anche la presenza di almeno una diagnosi (dimissione ospedaliera o accesso in pronto soccorso) o un'esenzione per artrite reumatoide nell'anno precedente la prima dispensazione di farmaco biologico[2]. Per rispondere alla seconda domanda, abbiamo invece analizzato il comportamento di aderenza longitudinale attraverso l'approccio delle traiettorie. Sono state identificate

tre traiettorie di aderenza ai farmaci biologici modificanti la malattia reumatica: 1) gli utilizzatori completamente aderenti; 2) gli utilizzatori continui; 3) gli utilizzatori che interrompono il trattamento entro un anno. I tre cluster identificati sono costituiti da pazienti che hanno comportamenti di aderenza caratterizzati dall'alternanza di periodi di trattamento e periodi di interruzione. Nell'analisi di efficacia, presentata in questa scheda, siamo andati ad osservare l'attività di malattia in questi pazienti in relazione ai periodi di interruzione.

## **COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA**

### **Metodi**

È stata ottenuta l'autorizzazione all'accesso dei dati delle cartelle cliniche nel rispetto dei requisiti etici e di tutela della privacy, approvazione del Comitato Etico dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana (AOUP) n. 18724. Per le analisi di efficacia sono stati utilizzati i dati estratti dai database amministrativi sanitari della regione Toscana e quelli contenuti nelle cartelle cliniche del reparto di Reumatologia dell'AOUP. Le informazioni pseudo-anonimizzate delle banche dati amministrative dei nuovi utilizzatori di farmaci biologici modificanti la malattia reumatica affetti da artrite reumatoide identificati attraverso l'algoritmo validato[2] sono state collegate ai dati della corrispondente cartella clinica dell'Unità di Reumatologia dell'AOUP. Secondo i requisiti etici e come avvenuto per le analisi di validazione, la scheda fornita per le analisi di efficacia riportava solo il numero identificativo univoco del paziente. Questo numero è stato decriptato ed il nome del paziente è stato organizzato in ordine alfabetico dalla Direzione Sanitaria dell'AOUP per consentire l'identificazione del paziente da parte del reumatologo, responsabile della privacy. È stato quindi raccolto il consenso per l'utilizzo dei dati di ciascun paziente identificato. Dalle cartelle cliniche di ciascuno di essi, sono state raccolte retrospettivamente le seguenti informazioni: data diagnosi di artrite, indice di attività di malattia (DAS28) e data visita. I dati dei pazienti sono stati quindi nuovamente anonimizzati e collegati al datasheet tramite il codice identificativo univoco per l'esecuzione delle analisi. Le informazioni estratte dai database amministrativi includevano: le dispensazioni di farmaci biologici modificanti la malattia reumatica, le visite reumatologiche, la diagnosi di artrite, l'esenzione per artrite, la data di prima dispensazione di farmaco biologico modificante la malattia reumatica e le date delle dispensazioni successive. Per ciascun paziente, non doveva essere registrata alcuna dispensazione di farmaco biologico modificante la malattia reumatica nel periodo compreso tra i primi dati disponibili per il paziente nel database a la data di prima dispensazione di biologico.

Sono stati esclusi i pazienti con storia di dati inferiore a 1 anno e con rituximab come farmaco indice (a causa delle indicazioni oncologiche). Abbiamo osservato i pazienti per tre anni o fino al verificarsi di uno dei seguenti eventi: neoplasia o gravidanza o morte. Sono state misurate le interruzioni di trattamento per esplorare la relazione tra i periodi di sospensione del trattamento e l'attività di malattia, rilevata attraverso il DAS28. Per ogni paziente, il primo giorno di interruzione del trattamento è stato identificato come l'ultimo giorno di copertura del biologico dispensato (calcolato in base alle Defined Daily Dose, DDD) più un periodo di 60 giorni non coperto dal trattamento. L'attività di malattia registrata in ciascuna visita reumatologica è stata classificata secondo le linee guida della European League Against Rheumatism (EULAR) in due gruppi[3, 4]: i) in target ( $\text{DAS28} \leq 3.2$ ); ii) off target ( $\text{DAS28} > 3.2$ ).

È stato definito il DAS28 T0 come il valore DAS28 registrato prima della data di prima dispensazione di biologico, inclusa suddetta data, il DAS28 T1 come il valore DAS28 registrato dopo la prima dispensazione di biologico, il DAS28 TD0 come il valore DAS28 registrato prima o in qualsiasi primo giorno di sospensione del trattamento e il DAS28 TD1 come il valore DAS28 registrato dopo ogni primo giorno di sospensione. Sono stati misurati i miglioramenti in DAS28 classificando i cambiamenti secondo i criteri di risposta EULAR[3, 4]: i) buono (delta DAS28 -1,2); ii) moderato (delta DAS28 -0,6).

Sono state valutate le seguenti variabili al basale: età, sesso, dispensazioni di farmaci modificanti la malattia reumatica convenzionali (registrati nei tre mesi precedenti la prima dispensazione di farmaco biologico modificante la malattia reumatica, inclusa suddetta data), e durata della malattia in giorni (tempo intercorso dalla data di prima diagnosi di artrite e la data di prima dispensazione di biologico registrata nei database amministrativi).

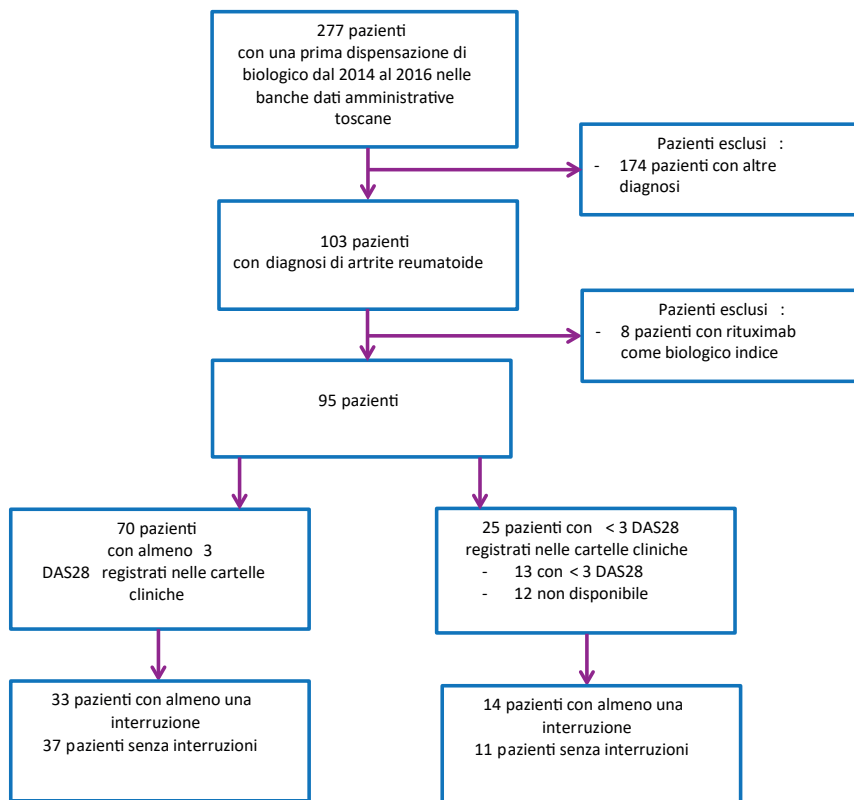
Sono state eseguite analisi descrittive di DAS28 osservato a T0, T1, TD0 e TD1 stratificando i pazienti in due sottogruppi in base alla presenza di almeno 3 DAS28 disponibili o meno.

È stata eseguita un'analisi di sensibilità variando la definizione dell'interruzione del trattamento: copertura del biologico dispensato (in base alle DDD) più un periodo di 30 giorni non coperto dal trattamento.

## Risultati

Sono stati selezionati 103 nuovi utilizzatori di farmaci biologici modificanti la malattia reumatica attraverso l'algoritmo[2]. Di questi, dopo aver applicato i criteri di esclusione, 95 pazienti sono stati inclusi nell'analisi (**Figura 1**).

**Figura 1**  
**Selezione dei pazienti (analisi principale)**



La maggior parte dei nuovi utilizzatori di biologici modificanti la malattia reumatica erano donne (76,8%) e l'età media era di 59,6 (deviazione standard, DS 12,1). I biologici più frequentemente dispensati come farmaco indice sono stati: abatacept (32 pazienti), etanercept (28 pazienti) e adalimumab (15 pazienti). Nei tre mesi precedenti la prima dispensazione di biologico, 66 pazienti avevano almeno una dispensazione di farmaci convenzionali. Il tempo trascorso dalla data della diagnosi di artrite e la prima dispensazione di biologico è stato di 2633 [intervallo interquartile, IQR 5518,5-966,5] giorni come valore mediano. (**Tabella 1**).

Nell'analisi principale, 70 pazienti avevano almeno 3 valori di DAS28 registrate nelle cartelle cliniche, mentre 25 pazienti avevano o < 3 DAS28 o nessuno. Non sono state riscontrate differenze statistiche tra i due sottogruppi di pazienti, con l'eccezione di abatacept che era il farmaco indice più frequentemente dispensato tra i pazienti con almeno 3DAS28 (Tabella 1).

**Tabella 1**  
**Caratteristiche dei pazienti inclusi nell'analisi principale**

	Totale	Pazienti con almeno 3 DAS28	Pazienti con < 3 DAS28	p
<b>Pazienti, n</b>	<b>95</b>	<b>70</b>	<b>25</b>	<b>/</b>
Donne, n (%)	73 (76,8)	55 (78,5)	18 (72)	0,461
Età, media (DS)	59,6 (12,1)	59,3 (12,4)	60,4 (11,7)	0,708
<b>Biologico DMARD indice</b>				
Adalimumab, n (%)	15 (15,8%)	11 (15,7%)	4 (16%)	0,775
Certolizumab pegol, n (%)	8 (8,4%)	4 (5,7%)	4 (16%)	0,242
Etanercept, n (%)	28 (29,5%)	20 (28,6%)	8 (32%)	0,946
Golimumab, n (%)	7 (7,4%)	4 (5,7%)	3 (12%)	0,557
Infliximab, n (%)	1 (1,1%)	1 (1,4%)	-	-
Abatacept, n (%)	32 (33,7%)	28 (40%)	4 (16%)	0,053
Tocilizumab, n (%)	4 (4,2%)	2 (2,9%)	2 (8%)	0,604
<b>Farmaci convenzionali DMARDs</b>				
Almeno un farmaco convenzionale DMARD, n (%)	66 (69,5%)	48 (68,6%)	18 (72%)	0,947
Azatioprina, n (%)	-	-	-	-
Ciclofosfamide, n (%)	-	-	-	-
Ciclosporina, n (%)	2 (1,4%)	2 (1,9%)	-	-
Idrossiclorochina solfato, n (%)	48 (34,3%)	40 (37,4%)	8 (24,2%)	0,238
Leflunomide, n (%)	31 (22,1%)	24 (22,4%)	7 (21,2%)	0,936
Metotrexato, n (%)	52 (37,1%)	36 (33,6%)	16 (48,5%)	0,181
Micofenolato mofetile, n (%)	1 (0,7%)	-	1 (3,0%)	-
Sulfasalazina, n (%)	6 (4,3%)	5 (4,7%)	1 (3,0%)	0,933
<b>Durata della malattia</b>				
Media in giorni (DS)	3598,2 (3522,4)	3537,6 (3652,8)	3791,2 (3172,3)	0,804
Mediana in giorni [IQR]	2633 [5518,5-966,5]	1533 [5612-959]	3230 [5355,75-1008,25]	0,477

DMARDs: disease anti-rheumatic drugs; DAS: Disease activity score; IQR: intervallo interquartile; n: numero; DS: deviazione standard

**Tabella 2**  
**Distribuzione delle interruzioni nei pazienti inclusi stratificati secondo il numero di DAS28 disponibile al follow up (analisi principale)**

	Totale	Pazienti con almeno 3 DAS28	Pazienti con < 3 DAS28	p
<b>Pazienti, n</b>	<b>95</b>	<b>70</b>	<b>25</b>	<b>/</b>
<b>Interruzioni</b>				
Pazienti con almeno una interruzione, n (%)	47 (49,5%)	33 (47,1%)	14 (56%)	0,598
<b>Categorie</b>				
0	48 (50,5%)	37 (53%)	11 (44%)	
1	26 (27,4%)	19 (27,1%)	7 (28%)	
2 - 3	13 (14%)	9 (13%)	4 (16%)	0,816
≥4	8 (8%)	5 (7%)	3 (12%)	
<b>Interruzioni, n</b>	<b>91</b>	<b>60</b>	<b>31</b>	<b>/</b>
media (DS)	0,96 (1,36)	0,86 (1,25)	1,24 (1,61)	0,229
mediana [IQR]	0 [1-0]	0 [1-0]	1 [1-0]	0,592

DAS: disease activity score; IQR: intervallo interquartile; DS: deviazione standard

Quando sono state valutate le interruzioni di trattamento, su 95 nuovi utilizzatori di biologici inclusi nell'analisi, abbiamo osservato che il 50,5% continuava il trattamento, mentre il 27,4% aveva una sola interruzione. Complessivamente, sono state calcolate 91 interruzioni (**Tabella 2**).

Non sono state osservate differenze significative nelle caratteristiche tra il sottogruppo di pazienti con almeno un'interruzione e quello senza (**Tabella 3**).

**Tabella 3**  
**Interruzioni nel sottogruppo di pazienti con almeno 3 DAS28 disponibili**

	Totale	Pazienti con almeno una interruzione	Pazienti senza interruzioni	<i>p</i>
<b>Pazienti, n</b>	<b>70</b>	<b>33</b>	<b>37</b>	
Donne, n (%)	55 (78,5%)	26 (78%)	29 (78,3%)	0,328
Età, media (DS)	59,3 (12,4)	57,1 (11,0)	61,6 (13,4)	0,141
<b>Biologico DMARD indice</b>				
Adalimumab	11 (15,7%)	6 (18,2%)	5 (13,5%)	0,836
Certolizumab pegol	4 (5,7%)	1 (3%)	3 (8,1%)	0,691
Etanercept	20 (28,6%)	6 (18,2%)	14 (37,8%)	0,121
Golimumab	4 (5,7%)	2 (6,1%)	2 (5,4%)	0,691
Infliximab	1 (1,4%)	1 (3%)	-	-
Abatacept	28 (40%)	16 (48,5%)	12 (32,4%)	0,261
Tocilizumab	2 (2,9%)	1 (3%)	1 (2,7%)	0,524
<b>Farmaci convenzionali DMARDs</b>				
Almeno un farmaco convenzionale DMARD, n (%)	48 (68,5 %)	23 (69,7%)	25 (67,6%)	0,947
Azatioprina, n (%)	-	-	-	-
Ciclofosfamide, n (%)	-	-	-	-
Ciclosporina, n (%)	2 (1,9%)	-	2 (3,3%)	-
Idrossiclorochina solfato, n (%)	40 (37,4%)	19 (40,4%)	21 (35%)	0,708
Leflunomide, n (%)	24 (22,4%)	8 (17%)	16 (26,7%)	0,340
Metotrexato, n (%)	36 (33,6%)	19 (40,4%)	17 (28,3%)	0,268
Micofenolato mofetile, n (%)	-	-	-	-
Sulfasalazina, n (%)	5 (4,7%)	1 (2,1%)	4 (6,7%)	0,521
<b>Durata della malattia</b>				
Media in giorni (DS)	3537,6 (3652,8)	3857,3 (3672,1)	3230,2 (3679,8)	0,545
mediana in giorni [IQR]	1533 [5612-959]	2710 [5977-1137]	1421 [5724,25-828,75]	0,473

DMARDs: disease anti-rheumatic drugs; DAS: Disease activity score; IQR: intervallo interquartile; n: numero; DS: deviazione standard

Quando i valori di DAS28 sono stati valutati in relazione alla prima dispensazione di biologico, considerando i pazienti con almeno 3 DAS28 disponibili, abbiamo osservato che il 58,6% di questi aveva un DAS28 registrato prima o durante l'inizio del biologico

(T0) e il 94,3% dopo la prima dispensazione di biologico (T1). Al T0 il 40% dei pazienti era off target, mentre al T1 il 54,3% era in target. Solo 37 pazienti avevano un DAS28 registrato sia al T0 sia al T1. Di questi, 18 non hanno avuto alcun miglioramento della malattia, 13 hanno mostrato un buon miglioramento e 6 ne hanno mostrato un miglioramento moderato (**Tabella 4**).

**Tabella 4****Valutazione del DAS28 nel sottogruppo di pazienti con almeno 3 DAS28 disponibili**

	Totale	Pazienti con almeno una interruzione	Pazienti senza interruzioni	p
<b>Pazienti, n</b>	<b>70</b>	<b>33</b>	<b>37</b>	
<b>DAS28T0</b>				
Pazienti con DAS28T0, n (%)	41 (58,6%)	21 (63,6%)	20 (54,1%)	0,569
<b>Categorie</b>				
Pazienti con DAS28T0 off target, n (%)	28 (40%)	15 (45,4%)	13 (35,1%)	
Pazienti con DAS28T0 in target, n (%)	13 (18,6%)	6 (18,2%)	7 (18,9%)	0,652
Pazienti senza DAS28T0, n (%)	29 (41,4%)	12 (36,4%)	17 (45,9%)	
<b>DAS28T1</b>				
Pazienti con DAS28T1, n (%)	66 (94,3%)	31 (93,9%)	35 (94,6%)	0,691
<b>Categorie</b>				
Pazienti con DAS28T1 off target, n (%)	28 (40%)	18 (54,5%)	10 (27%)	
Pazienti con DAS28T1 in target, n (%)	38 (54,3%)	13 (39,4%)	25 (67,6%)	0,053
Pazienti senza DAS28T1, n (%)	4 (5,7%)	2 (6,1%)	2 (5,4%)	
<b>Delta tra DAS28T0 e DAS28T1</b>				
Numero di pazienti, n (%)	37 (52,9%)	19 (57,6%)	18 (48,6%)	0,612
Media (DS)	-0,9 (1,7)	-0,8 (1,6)	-1,1 (1,8)	0,584
mediana [IQR]	-0,6 [0,0-(-1,8)]	-0,3 [0,0-(-1,8)]	-0,8 [0,125-(-2,175)]	0,612
<b>Categorie di miglioramento</b>				
Buono (delta $\geq$ -1,2) n (%)	13 (35,1%)	6 (31,6%)	7 (38,9%)	0,904
Moderato improvement (delta $\geq$ -0,6), n (%)	6 (16,2%)	3 (15,8%)	3 (16,7%)	0,708
Nessuna variazione (delta $<$ -0,6), n (%)	18 (48,6%)	10 (52,6%)	8 (44,4%)	0,866

DAS: Disease activity score; IQR: intervallo interquartile; n: numero; DS: deviazione standard

Quando i valori di DAS28 sono stati osservati in relazione ai periodi di interruzione, il 41,8% delle interruzioni è stato associato ad una condizione di malattia in target prima o durante l'interruzione (TD0). Solo 37 interruzioni avevano un valore di DAS28 registrato sia al TD0 che dopo l'interruzione (TD1). Di queste, 27 sono state classificate come nessuna variazione di attività (non miglioramento) e 10 con un miglioramento della malattia moderato o buono. Il tempo intercorso tra DAS28TD1 e DAS28TD0 è stato di 259 giorni come valore mediano (**Tabella 5**).

**Tabella 5**  
**Disease activity (DAS28) e interruzioni (analisi principale)**

	Totale
<b>Interruzioni, n</b>	<b>91</b>
<b>DAS28TDO</b>	
Interruzioni con DAS28TDO, n (%)	61 (67%)
Media DAS28TDO (DS)	3,3 (1,4)
Mediana DAS28TDO [IQR]	3,1 [4,2-2,1]
<b>Categorie</b>	
Numero di interruzioni con DAS28TDO off target, n (%)	23 (25,3%)
Numero di interruzioni con DAS28TDO in target, n (%)	38 (41,8%)
Numero di interruzioni senza DAS28TDO, n (%)	30 (33%)
<b>DAS28TD1</b>	
Interruzioni con DAS28TD1, n (%)	54 (59,3%)
Media DAS28TD1 (DS)	3,1 (1,5)
Mediana DAS28TD1 [IQR]	2,3 [4,2-1,9]
<b>Categorie</b>	
Numero di interruzioni con DAS28TD1 off target, n (%)	22 (24,2%)
Numero di interruzioni con DAS28TD1 in target, n (%)	32 (35,2%)
Numero di interruzioni senza DAS28TD1, n (%)	37 (40,7%)
<b>Delta tra DAS28TDO e DAS28TD1</b>	
Interruzioni con DAS28TDO e DAS28TD1, n (%)	37 (40,7%)
media (DS)	-0,09 (1,13)
mediana [IQR]	0 [0,2-0]
<b>Categorie di miglioramento</b>	
Buono (delta $\geq -1.2$ ) n (%)	5 (13,5%)
Moderato (delta $\geq -0.6$ ), n (%)	5 (13,5%)
Nessuna variazione (delta $< -0.6$ ), n (%)	27 (73%)
<b>Intervallo tra DAS28TD1 e DAS28TDO in giorni</b>	
Media (DS)	344,4 (320,9)
mediana [IQR]	259 [385-171]

DAS: Disease activity score; IQR: intervallo interquartile; n: numero; DS: deviazione standard

**Table 6**  
**Distribuzione delle interruzioni nei pazienti inclusi classificati secondo il numero di DAS28 disponibili (analisi di sensibilità)**

	Totale	Pazienti con almeno 3 DAS28	Pazienti con < 3 DAS28	p
<b>Pazienti, n</b>	<b>95</b>	<b>70</b>	<b>25</b>	/
<b>Interruzioni</b>				
Pazienti con almeno una interruzione, n (%)	72 (75,8%)	53 (75,7%)	19 (76%)	0,808
<b>Categorie</b>				
0	23 (24,2%)	17 (24,3%)	6 (24%)	
1	14 (14,7%)	10 (14,3%)	4 (16%)	
2 - 3	32 (33,7%)	23 (32,9%)	9 (36%)	0,972
$\geq 4$	26 (27,4%)	20 (28,6%)	6 (24%)	
<b>Interruzioni, n</b>	<b>256</b>	<b>190</b>	<b>66</b>	/
media (DS)	2,7 (2,6)	2,7 (2,5)	2,6 (2,7)	0,902
mediana [IQR]	2 [4-1]	2 [4-0,75]	2 [3,5-0,5]	0,833

DAS: disease activity score; IQR: intervallo interquartile; DS: deviazione standard; n: numero



Nell'analisi di sensibilità, su 95 nuovi utilizzatori di biologici modificanti la malattia reumatica, 72 hanno avuto almeno una interruzione e 23 nessuna. La percentuale di pazienti con una sola interruzione è diminuita al 14,7%. Complessivamente, sono state calcolate 256 interruzioni e il numero medio di interruzioni per paziente è stato di 2,7 (DS 2,6) (Tabella 6).

Le osservazioni dell'attività di malattia dell'analisi principale sono state confermate nell'analisi di sensibilità sia relativamente all'inizio del biologico (Tabella 7) sia all'interruzione (Tabella 8).

**Tabella 7**  
**DAS28 nel sottogruppo di pazienti con almeno 3 DAS28 (analisi di sensibilità)**

	Totale	Pazienti con almeno una interruzione	Pazienti senza interruzioni	<i>p</i>
<b>Pazienti, n</b>	<b>70</b>	<b>53</b>	<b>17</b>	<b>/</b>
<b>DAS28T0</b>				
Pazienti con DAS28T0, n (%)	41 (58,6%)	33 (62,3%)	8 (47,1%)	0,410
<b>Categorie</b>				
Pazienti con DAS28T0 off target, n (%)	28 (40%)	24 (45,3%)	4 (23,5%)	
Pazienti con DAS28T0 in target, n (%)	13 (18,6%)	9 (17%)	4 (23,5%)	0,281
Pazienti senza DAS28T0, n (%)	29 (41,4%)	20 (37,7%)	9 (52,9%)	
<b>DAS28T1</b>				
Pazienti con DAS28T1, n (%)	66 (94,3%)	50 (94,3%)	16 (94,1%)	0,571
<b>Categorie</b>				
Pazienti con DAS28T1 off target, n (%)	28 (40%)	23 (43,4%)	5 (29,4%)	
Pazienti con DAS28T1 in target, n (%)	38 (54,3%)	27 (50,9%)	11 (64,7%)	0,583
Pazienti senza DAS28T1, n (%)	4 (5,7%)	3 (5,7%)	1 (5,9%)	
<b>Delta tra DAS28T0 e DAS28T1</b>				
Numero di pazienti, n (%)	37 (52,9%)	30 (56,6%)	7 (41,2%)	0,407
Media (DS)	-0,9 (1,7)	-1,1 (1,7)	-0,07 (1,2)	0,137
mediana [IQR]	-0,6 [0,0-(-1,8)]	-0,8 [0,0-(-2,3)]	0,1 [0,9-(-1,0)]	0,242
<b>Categorie di miglioramento</b>				
Buono (delta $\geq$ -1,2) n (%)	13 (35,1%)	12 (40%)	1 (14,3%)	0,399
Moderato improvement (delta $\geq$ -0,6), n (%)	6 (16,2%)	5 (16,7%)	1 (14,3%)	0,678
Nessun miglioramento (delta $<$ -0,6), n (%)	18 (48,6%)	13 (43,3%)	5 (71,4%)	0,358

DAS: Disease activity score; IQR: intervallo interquartile; n: numero; DS: deviazione standard

**Tabella 8**  
**Disease activity (DAS28) e interruzioni (analisi di sensibilità)**

	Totale
<b>Interruzioni, n</b>	<b>256</b>
<b>DAS28TDO</b>	
Interruzioni con DAS28TDO, n (%)	180 (70,3%)
Media DAS28TDO (DS)	3,03 (1,26)
Mediana DAS28TDO [IQR]	2,6 [3,7-2,1]
<b>Categorie</b>	
Numero di interruzioni con DAS28TDO off target, n (%)	55 (21,5%)
Numero di interruzioni con DAS28TDO in target, n (%)	125 (48,8%)
Numero di interruzioni senza DAS28TDO, n (%)	76 (29,7%)
<b>DAS28TD1</b>	
Interruzioni con DAS28TD1, n (%)	165 (64,5%)
Media DAS28TD1 (DS)	2,75 (1,23)
Mediana DAS28TD1 [IQR]	2,3 [3,4-1,9]
<b>Categorie</b>	
Numero di interruzioni con DAS28TD1 off target, n (%)	44 (17,2%)
Numero di interruzioni con DAS28TD1 in target, n (%)	121 (47,3%)
Numero di interruzioni senza DAS28TD1, n (%)	91 (35,5)
<b>Delta tra DAS28TDO e DAS28TD1</b>	
Interruzioni con DAS28TDO e DAS28TD1, n (%)	127 (49,6%)
media (DS)	-0,26 (1,14)
mediana [IQR]	-0,1 [0,2-(-0,7)]
<b>Categorie di miglioramento</b>	
Buono (delta $\geq$ -1.2) n (%)	19 (15%)
Moderato (delta $\geq$ -0.6), n (%)	16 (12,6%)
Nessun miglioramento (delta $<$ -0.6), n (%)	92 (72,4%)
<b>Intervallo tra DAS28TD1 e DAS28TDO in giorni</b>	
Media (DS)	373,7 (294,2)
mediana [IQR]	290 [414-183]

DAS: Disease activity score; IQR: intervallo interquartile; n: numero; DS: deviazione standard

## RISPOSTA

Circa il 50% dei nuovi utilizzatori di farmaci biologici modificanti la malattia reumatica ha raggiunto il target terapeutico dopo aver iniziato il trattamento. Questo fenomeno si è osservato più frequentemente nel sottogruppo di soggetti che hanno continuato il trattamento per tutto il follow-up rispetto a quelli che l'hanno successivamente interrotto. La maggior parte delle interruzioni che avevano un DAS28 registrato prima dell'interruzione ha mostrato uno stato di malattia "in target". Nella

maggior parte dei casi di interruzione con disponibilità di informazioni relative al DAS28 non sono state rilevate variazioni dell'attività di malattia. Questo dato sembra indicare che le interruzioni si verificano in situazioni di stabilità della malattia anche se, tra le cause dell'interruzione, non si possono escludere situazioni di fallimento terapeutico o eventi avversi. Un'analisi più approfondita che comprenda l'identificazione di eventi avversi in periodi vicini alle interruzioni potrà fare ulteriore chiarezza.

### Riferimenti bibliografici

1. [no author listed]. Exploring efficacy, safety, and adherence of disease-modifying antirheumatic drugs through trajectory model: the PATHFINDER study. *ENCEPP* 2019; EU PASS Register #29263.
2. Convertino I, Cazzato M, Giometto S, et al. Validation of algorithms for selecting rheumatoid arthritis patients in the Tuscan healthcare administrative databases. *Sci Rep* 2021; 11: 1–9.
3. J F, PL van R. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Rheum Dis Clin North Am* 2009; 35: 745–757.
4. Fransen J, van Riel PLCM. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: S93-9.