



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK HİZMETLERİ
GENEL MÜDÜRLÜĞÜ

Sağlık Teknolojisi Değerlendirme
Dairesi Başkanlığı



ROMATOİD ARTRİT
TEDAVİSİNDE KULLANILAN
HASTALIK MODİFİYE EDİCİ SENTETİK
VE BİYOLOJİK ANTİROMATİZMAL
İLAÇLAR KONULU SAĞLIK TEKNOLOJİSİ
DEĞERLENDİRME RAPORU

Ankara, Ekim 2019



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK HİZMETLERİ
GENEL MÜDÜRLÜĞÜ

Sağlık Teknolojisi Değerlendirme
Dairesi Başkanlığı

**Romatoid Artrit Tedavisinde Kullanılan
Hastalık Modifiye Edici Sentetik Ve Biyolojik
Antiromatizmal İlaçlar Konulu
Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Raporu**

Ankara
STD 2019 01/00

Bu rapor, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Dairesi Başkanlığı sorumluluğunda yayımlanmıştır. Raporunda ifade edilen görüş ve öneriler ile savunulan argümanlar, her zaman için Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü'nün resmi görüşlerini yansıtmayabilir.

T.C. Sağlık Bakanlığı

Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü

Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Dairesi Başkanlığı

T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın Numarası: 1153

ISBN: 978-975-590-741-3

Telif Hakkı Sahibi:

© Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, 2019

Tüm hakları Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü'ne aittir. Kaynak gösterilmeksizin alıntı yapılamaz. Alıntı yapıldığında kaynak gösterimi: "T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, yayın yeri, yayın yılı" belirtilmesi şeklinde olmalıdır. 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri kanunu gereği Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü onayı olmaksızın tamamen veya kısmen çoğaltılamaz.

**Dizgi/Tasarım SHGM- Arge ve Sağlık Sistemleri Geliştirme Dairesi Başkanlığı personeli Grafiker Selda CAN tarafından yapılmıştır.*

İÇİNDEKİLER

<i>Tablolar Dizini</i>	<i>vi</i>
<i>Şekiller Dizini</i>	<i>vii</i>
<i>Kısaltmalar Listesi</i>	<i>viii</i>
<i>Yöneticiler</i>	<i>x</i>
<i>Yönetici Özeti</i>	<i>xiii</i>
<i>Hasta ve Hasta Yakını Özeti</i>	<i>xviii</i>
GİRİŞ	1
1. PROJE KAPSAMI, METODOLOJİSİ VE AMAÇLARI	3
1.1. STD Çalışmasının Araştırma Sorusu.....	3
1.2. Proje Kapsamı ve Sistematik Araştırma Süreci	4
1.3. Raporun Yapısı.....	11
2. SAĞLIK SORUNU VE TEKNOLOJİNİN MEVCUT KULLANIMI	14
2.1. Giriş	14
2.2. Değerlendirme.....	14
2.3. Sonuç	42
2.4. Kaynakça.....	43
3. HASTALIK MODİFİYE EDİCİ SENTETİK VE BİYOLOJİK ANTİROMATİZMAL İLAÇLARIN TANIMI VE TEKNİK ÖZELLİKLERİ	46
3.1. Giriş	46
3.2. Değerlendirme.....	46
3.3. Sonuç	51
3.4. Kaynakça.....	53
4. GÜVENLİLİK	54
4.1. Giriş	54
4.2. Değerlendirme.....	55
4.3. Sonuç	65
4.4. Kaynakça.....	66
5. KLİNİK ETKİLİLİK	79
5.1. Giriş	79
5.2. Değerlendirme.....	79
5.3. Sonuç	102
5.4. Kaynakça.....	103
6. MALİYETLER VE EKONOMİK DEĞERLENDİRME	118
6.1. Giriş	118
6.2. Değerlendirme.....	119
6.3. Sonuç	139
6.4. Kaynakça.....	139
7. ETİK ANALİZ	143
7.1. Giriş	143
7.2. Değerlendirme.....	143

7.3. Sonuç	155
7.4. Kaynakça.....	156
8. ORGANİZASYONEL YÖNLER.....	158
8.1. Giriş	158
8.2. Değerlendirme.....	158
8.3. Sonuç	163
8.4. Kaynakça.....	164
9. HASTALAR VE SOSYAL YÖNLER	165
9.1. Giriş	165
9.2. Değerlendirme.....	165
9.3. Sonuç	168
9.4. Kaynakça.....	168
10. YASAL YÖNLER.....	169
10.1. Giriş	169
10.2. Değerlendirme.....	169
10.3. Sonuç	187
10.4. Kaynakça.....	187
11. SONUÇLAR.....	189
11.1. Klinik Uygulama Açısından Sonuçlar	189
11.2. Politika Belirleyiciler Açısından Sonuçlar.....	190
11.3. Bu İncelemenin Kısıtlamaları.....	190
11.4. Mevcut Literatürdeki Bilgi Boşlukları	191
EKLER.....	192
EK 1: Delphi Uygulaması	192
EK 2: Çıkar Çatışması Beyanları	203
EK 3: AMSTAR	204
EK 4: Cochrane Yanlılık Riski Değerlendirme Aracı.....	205
EK 5: HTA Core Model ve bölümleri	207
EK 6: Araştırma Stratejisi	208
EK 7 Tablo 1. Dahil Edilen RCT'lerin Özellikleri.....	236
EK 7 Tablo 2. RCT'lerde rapor edilen hasta özellikleri	244
EK 7 Tablo 3. RCT'lerde rapor edilen ACR 50 bulgusunun özeti.....	248
EK 7 Tablo 4. RCT'lerde rapor edilen DAS 28 (Remisyon) bulgusu.....	254
EK 7 Tablo 5. RCT'lerde Rapor Edilen Radyolojik Progresyon Bulgusu	260
EK 7 Tablo 6. RCT'lerde rapor edilen yan etkiler.....	264
EK 7 Tablo 7. RCT'lerde rapor edilen HAQ-DI skorları	270
EK 7 Tablo 8. RCT'lerde rapor edilen yaşam kalitesi skor değişimi.....	277
EK 7 Tablo 9. Seçilen özetlerden temel denemesi ve hasta özellikleri.....	278
EK 7 Tablo 10. Seçilen konferans sunumlarından rapor edilen sonuçlar	281

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. PICO Çerçevesi.....	3
Tablo 2. Arama Terimleri	5
Tablo 3. Literatür Taraması Kapsamının Özeti.....	6
Tablo 4. PRISMA Akış Şeması	7
Tablo 5. Çalışma Takvimi	11
Tablo 6. Detaylı Proje Takvimi	12
Tablo 7. Sağlık Sorunu ve Teknolojinin Mevcut Kullanımı Değerlendirme Alanları.....	14
Tablo 8. RA'nın ICD 10 Sınıflandırması	15
Tablo 9. RA İçin Puanlama Sistemi	19
Tablo 10. DMARD Kullanarak RA Yönetimi İçin ACR Klavuzları.....	22
Tablo 11. Erken RA'lı Hastalara Yönelik ACR Tavsiyeleri.....	23
Tablo 12. Yerleşik RA'lı Hastalara Yönelik ACR Tavsiyeleri	23
Tablo 13. RA Yönetimine İlişkin EULAR Tavsiyeleri.....	28
Tablo 14. RA Yönetimine İlişkin TRASD Tavsiyeleri	31
Tablo 15. RA Yönetimine İlişkin TRD Tavsiyeleri	32
Tablo 16. Ecza Depoları ve Eczaneler İçin Kar Marjları.....	39
Tablo 17. DMARD Satışları (Kutu)	40
Tablo 18. DMARD Satışları (TL)	41
Tablo 19. bDMARD ve tsDMARD Geri Ödeme Endikasyonları.....	42
Tablo 20. DMARDların Tanımı ve Teknik Özellikleri Değerlendirme Alanları.....	46
Tablo 21. DMARD'ların Güvenliliği Değerlendirme Alanları.....	55
Tablo 22. Randomize Kontrollü Çalışmalardan Elde Edilen Verilerin Değerlendirilmesi.....	58
Tablo 23. Gözlemsel Çalışmalardan Elde Edilen Verilere İlişkin İnceleme (bDMARD'lar ile csDMARD'lar Arasında Karşılaştırma).....	61
Tablo 24. Gözlemsel Çalışmalardan Elde Edilen Verilere İlişkin İnceleme	64
Tablo 25. DMARDların Klinik Etkililiği Değerlendirme Alanları	79
Tablo 26. RCT'lerden Elde Edilen Verinin İncelemesi	80
Tablo 27. Rapor Edilen DAS 28 (Remisyon) Bulgusunun Özeti.....	83
Tablo 28. Radyolojik Progresyon Bulgusunun Özeti	86
Tablo 29. Rapor Edilen HAQ-DI Bulgusunun Özeti.....	88
Tablo 30. Rapor Edilen Yaşam Kalitesi Bulgusunun Özeti	90
Tablo 31. Sistemik İnceleme Bulguları (ACR 50).....	93
Tablo 32. Raporlanan Çalışmaların Yanlılık Değerlendirmesi	95
Tablo 33. Sistemik İncelemeler İçin AMSTAR Derecelendirmesi	100
Tablo 34. csDMARD Tedavisine Naif Hastalarda Biyolojiklerin Maliyet Etkinliği	122
Tablo 35. csDMARD'lara Yetersiz Yanıt Veren Hastalarda Biyolojiklerin Maliyet Etkinliği	124
Tablo 36. En Az Bir TNF İnhibitörüne Yetersiz Yanıt Veren Hastalarda Biyolojiklerin Maliyet Etkinliği.....	127
Tablo 37. csDMARDların Maliyet Etkililiği.....	129
Tablo 38. Türkiye'de RA Tedavisinde Kullanılan DMARD'ların Tahmini Maliyeti - 2018.....	133

Tablo 39. Türkiye’de RA İçin Tedavi Maliyetini Tahmin Etmeye Yönelik Model ve Varsayımlar	135
Tablo 40. DMARD’lara İlişkin Etik Analiz Değerlendirme Alanları	144
Tablo 41. DMARD’ların Risk-Fayda Profilleri	145
Tablo 42. DMARD’lara İlişkin Organizasyonel Yönler Değerlendirme Alanları.....	159
Tablo 43. Hastalar ve Sosyal Yönler Değerlendirme Alanları.....	166
Tablo 44. Yasal Yönler Değerlendirme Alanları.....	169

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Delphi Paneli Görüşme Süreci	9
Şekil 2. ACR’ye Göre RA Tedavi Algoritması	20
Şekil 3. RA Yönetimine İlişkin 2016 EULAR Tavsiyelerine Dayalı Algoritma	27
Şekil 5. TİTCK’da Ürün Ruhsatlandırma ve Onay Süreci.....	34
Şekil 6. Enflamasyonun RA Progresyonundaki Rolü	47
Şekil 7. Türkiye’de DMARD Satışları (Kutu).....	131
Şekil 8. Türkiye’de DMARD Satışları (TL).....	132

KISALTMALAR LİSTESİ

ABA	Abatasept
ACR	Amerikan Romatoloji Cemiyeti
ADA	Adalimumab
AİR	Advers İlaç Reaksiyonu
AMSTAR	Sistematik İncelemelerin Metodoloji Kalitesini Değerlendiren Ölçüm Aracı
AVGB	Ayrı Vaka Güvenlilik Bildirimleri
bDMARDs	Biyolojik Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar
CBA	Maliyet Fayda Analizi
CCA	Maliyet Sonuç Analizi
CEA	Maliyet Etkinlik Analizi
CIA	Maliyet Tanımlama Analizi
CMA	Maliyeti Azaltma Analizi
CRP	C-reaktif Protein
csDMARDs	Geleneksel Sentetik DMARD'lar
CZP	Sertolizumab Pegol
CUA	Maliyet Fayda Analizleri
DALY	Engellilikle Geçirilen Gün Sayısı
DAS28	Hastalık Aktivite Skoru 28
DMARDs	Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ESR	Eritrosit Sedimentasyon Oranı
ETN	Etanersept
EULAR	Avrupa Romatizma ile Mücadele Birliği
EUnetHTA	Avrupa Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Ağı
FİN	Farmakovijilans İrtibat Noktaları
GOL	Golimumab
HAQ	Sağlık Değerlendirme Anketi
HCQ	Hidroksiklorokin
HRQoL	Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalitesi
ICER	Artımlı Maliyet Etkinlik Oranı
IFX	İnfliksımab
JAK	Janus Kinaz

Kısaltmalar Listesi (devamı)

LEF	Leflunomid
LYG	Kazanılan Yaşam Yılı Sayısı
MTX	Metotreksat
PBO	Plasebo
QALY	Kaliteye Endeksli Yaşam Yılı
PRS	Pazarlama Ruhsatı Sahipleri
RA	Romatoid Artrit
RCTs	Randomize Kontrollü Çalışmalar
RTX	Rituksimab
SB	Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı
SF 36	Kısa Form (36)
SGK	Türkiye Cumhuriyeti Sosyal Güvenlik Kurumu
SHGM	Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü
SJC	Şişmiş Eklem Sayısı, (28 Eklem)
SSZ	Sulfasalazin
STD	Sağlık Teknolojisi Değerlendirme
SUT	Sağlık Uygulama Tebliği
TCZ	Tosilizumab
TNF	Tümör Nekroz Faktörü
TOC	Tosilizumab
TOFA	Tofasitinib
TRASD	Türkiye Romatizma Araştırma ve Savaş Derneği
tsDMARD	Hedefe Yönelik Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar
TUKMOS	Tıpta Uzmanlık Kurulu
TÜFAM	Türkiye Farmakovijilans Merkezi
VAS	Görsel Analog Ölçeği

YÖNETİCİLER

Proje Sahibi:

T. C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Dairesi Başkanlığı

Proje Yöneticileri:

Prof. Dr. Ahmet TEKİN (SHGM/Genel Müdür)
Sevil SERİN (SHGM/Genel Müdür Yardımcısı)
Sultan OĞRAŞ (SHGM/STD Daire Başkanı)

Proje Yürütücüsü:

Dr. Elife DİLMAÇ (Proje Koordinatörü, Araştırmacı)

Proje Yüklenicisi:

IMS Health Tıbbi İstatistik Ticaret ve Müşavirlik Ltd. Sti. ve QuintilesIMS Information and Consulting Services India Pvt. Ltd. Ortak Girişimi

Proje Yöneticileri (Yüklenici Adına):

Dr. Sangam MAHAGAONKAR (Proje Yürütücüsü ve Teknik Koordinatör)
Özgür ERTOK (Proje Yürütücüsü ve Yerel Koordinatör)

Proje Editörleri:

Prof. Dr. Umut KALYONCU
Prof. Dr. Güzide Nevsun İNANC
Dr. Mark LAMOTTE
Prof. Dr. Fikriye Figen AYHAN
Dr. Marieke KROL
Av. Haşmet Ozan GÜNER

Proje Yazarları:

Dr. Sangam MAHAGAONKAR
Dr. Tripti BAJAJ
Abhinav BASSI
Sachin BHOKARE
Nilesh MAHESHWARI

Araştırmacılar:

Araştırmacı: Mehmed ÇELEBİ
Araştırmacı: Dr. Sumaiya ARFIN

Araştırmacılar ve Katkıda Bulunanlar

Sıra No	Adı Soyadı	Kurumu
Araştırmacılar		
1	Elife DİLMAÇ	SAGEM/SHGM
2	Sangam MAHAGAONKAR	IQVIA
3	Özgür ERTOK	IQVIA
4	Tripti BAJAJ	IQVIA
5	Abhinav BASSİ	IQVIA
6	Mehmed ÇELEBİ	IQVIA
7	Ritu BHARDWAJ	IQVIA
8	Sumit MİTTAL	IQVIA
9	Sumaiya ARFİN	IQVIA
10	Sachin BHOKARE	IQVIA
11	Nilesh MAHESHWARİ	IQVIA
12	Umut KALYONCU	Danışman Hekim
13	Mark LAMOTTE	Danışman
14	Cem BAYDAR	Danışman
15	Güzide Nevsun İNANÇ	Danışman Hekim
16	Fikriye Figen AYHAN	Danışman Hekim
17	Sebnem ATAMAN	Danışman Hekim
18	Hatice BODUR	Danışman Hekim
19	Basak SÖNMEZ	Romaturka Hasta Derneği
20	Gülin DİNÇ	Romaturka Hasta Derneği
Katkıda Bulunanlar		
1	Adile ACAR	SAGEM/SHGM
2	Gülcan TECİRLİ	SAGEM/SHGM
3	İlker SABUNCUOğLU	SAGEM/SHGM
4	Mustafa KILIÇ	SAGEM/SHGM
5	Olgun ŞENER	SAGEM/SHGM

Paydaşlar

Aşağıda sıralanan paydaşlar, çalışma kapsamında yapılan tüm toplantılara davet edilmiş, raporun tamamı ile ilgili görüşlerini alabilmek amacıyla final raporun taslağı kendilerine ayrıca gönderilmiştir.

- ▶ SGK
- ▶ TİTCK
- ▶ Uzmanlık Dernekleri
- ▶ Sivil Toplum Kuruluşları
- ▶ Hasta/Hasta Yakınları
- ▶ Firmalar

ıkar atışması Bulunmadığına İlişkin Beyan

“Romatoid Artrit Tedavisinde Kullanılan Hastalık Modifiye Edici Sentetik ve Biyolojik Antiromatizmal İlaçlar (DMARD’lar) Konulu “STD projesinin proje ekibi yeleri, çalışmanın bilimselliğini olumsuz şekilde etkileyebilecek maddi veya manevi hiçbir etki altında kalmadan veya hiçbir çıkar ilişkisi gözetmeden çalışmayı yürüteceklerini beyan etmiş ve Ek 2’de yer alan çıkar atışması beyanını (tarafsızlık beyanı) imzalamışlardır.

YÖNETİCİ ÖZETİ

Bu rapor, dünyada ve Türkiye’de Romatoid Artrit (RA) tedavisinde kullanılan ilaçların (geleneksel, biyolojik ve hedefe yönelik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar- DMARD’lar) Sağlık Teknolojisi Değerlendirme (STD) yöntemi ile 9 alanda (Sağlık Sorunu ve Teknolojinin Günümüzde Kullanımı, Teknolojinin Tanımı ve Teknik Özellikleri, Güvenlik, Klinik Etkililik, Maliyetler ve Ekonomik Değerlendirme, Etik Yönler, Organizasyonel Yönler, Hasta ve Sosyal Yönler ve Yasal Yönler) kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesi ile Türkiye’de RA tedavisinde güncel politikalar ve uygulamalar konusunda uzmanlarla yapılan görüşme bulgularını içermektedir.

İlk olarak dünyada ve Türkiye’deki literatürde hâlihazırda yayınlanmış STD çalışmalarının sistematik incelemesi yapılmıştır. Yayınların incelenmesi aşamasından sonra Türkiye’de RA konusundaki uzmanların görüşlerine başvurulmuştur. Uzman değerlendirmeleri ile literatürde değinilmemiş alanlara ışık tutulmuştur. Ayrıca, sistematik incelemenin uzman görüşleri ile desteklenmesi sayesinde Türkiye dinamiklerine uygun öneriler geliştirilmiştir.

RA, halk sağlığı açısından ciddi bir yük oluşturan ve toplumsal maliyeti yüksek olan bir hastalıktır. Çoğu zaman hastanın kemik eklemlerinin ıstırabını ve komplikasyonlarını azaltmak için agresif tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır. “Türkiye’de romatoid artrit hastalarının doğrudan ve dolaylı sağlık maliyetleri” isimli araştırmada, hasta başına yıllık ortalama doğrudan tedavi maliyetinin 4.954 Avro (medyan 1,805 Avro) olduğunu, yıllık ortalama dolaylı maliyetin ise hasta başına 2,802 Avro olduğunu göstermiştir (medyan, 608 Avro) (1). Bu doğrudan ve dolaylı maliyetler Türkiye’de toplam RA hasta sayısı (yetişkin nüfusun %0,5’i) baz alınarak hesaplandığında, Türkiye’de RA yönetimine yıllık yaklaşık 15.4 milyar Türk Lirası (1 Avro= 5.66 TL) harcanacağı tahmin edilmektedir.

Bu çalışmada, doğrudan ilaç maliyetleri mevcut RA tedavisi alan yaklaşık hasta sayısı ve tedavi uyumu göz önünde bulundurularak tahmin edilmiştir. Buna göre, tüm RA hastaları için ilaçların toplam yıllık doğrudan maliyetleri yaklaşık 532 milyon TL (yaklaşık 90 milyon Avro) ve hasta başına ilaçların ortalama yıllık doğrudan maliyeti yaklaşık 2.883 TL’dir (yaklaşık 500 Avro), (Bu hesaplamalara ilişkin detaylı analizler raporun ilgili bölümlerinde verilmiştir.).

Mevcut farmakolojik tedavi seçenekleri geleneksel sentetik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (csDMARD’lar), biyolojik DMARD’lar (bDMARD’lar) ve en yeni ilave olarak hedefe yönelik sentetik DMARD’ları (tsDMARD’lar) içermektedir. Hekimler bu ilaçları monoterapi olarak veya farklı kombinasyonlar halinde kullanmayı tercih edebilmektedir. Buna genellikle hastayla ilişkili çeşitli faktörler göz önünde bulundurularak karar verilir.

Türkiye’deki uzman hekimler RA’da, uluslararası ACR ve EULAR kılavuzlarına uygun tedavi uygulamaktadırlar. Metotreksat (MTX), hem mono hem de kombine tedavi protokolleri için en çok reçete edilen csDMARD’dır. csDMARD’ların kombinasyonu, erken dirençli ve ilerlemiş RA için ilk tedavi seçeneğidir. bDMARD’lara başlama kararı alınırken çeşitli durumlar göz önünde bulundurulmaktadır; eş zamanlı hastalık gelişimi, hastalık aktivitesi, fonksiyonel durum ve kolay uygulanabilirlik. bDMARD’lardaki ilk tercih, csDMARD’lar ile kombinasyon halinde başlatılacak olan TNF-inhibitörleridir.

EULAR 2016 RA Tedavi Kılavuzuna göre, hastaların prognostik faktörlerine bağlı olarak anti-TNF’ler,

IL6 Blokerleri, Abatecept ve Tofacitinib, tedavide bDMARD'ı başlatırken ilk seçenek olarak kullanılabilir.

Mevcut durumda, RA'nın csDMARD'larla erken tedavisi, hastalığın ilerleyişinin uygun şekilde belgelendirilmesi ile Türkiye'de tamamen geri ödenmektedir. 28 eklem için hastalık aktivite skorları (DAS28), tedaviye verilen cevabı değerlendirmek için temel göstergedir. Tedavi genellikle ikinci csDMARD eklenmesiyle veya anti-TNF-inhibitörüne başlanmadan kısa bir kortikosteroid tedavisiyle kombine edilmesi şeklinde ilerlemektedir. bDMARD tedavisinin kamu geri ödeme sistemi tarafından geri ödenebilmesi için ilgili uzman tarafından belgelendirilmesini gerektirmektedir. İkinci ve üçüncü basamak sağlık kuruluşlarında düzenlenen sağlık kurulu raporuna istinaden bu ilaçlar SGK tarafından geri ödenmektedir.

bDMARD kullanan hastalar geleneksel csDMARD kullanan hastalara göre daha ciddi enfeksiyon riski (Adjusted Hazard Ratio (aHR) 1.1'den 1.8'e kadar) ve daha fazla tüberküloz riski (aHR 2.7'den 12.5'e kadar) taşımaktadır (bDMARD'lar arasında fark yoktur). Bununla birlikte herpes zoster enfeksiyon riski artmamıştır.

bDMARD kullanan hastalar da genel olarak malignite (lenfoma veya melanom dışı cilt kanseri) riskinde artış görülmemiştir ama belirli bir cilt kanseri türü (melanom) için bir miktar risk artışı görülmüştür (aHR 1.5). Sistematik incelemelerden elde edilen bulgular ve Türkiye'deki uzmanlarla yapılan görüşmeler, RA tedavisi için, csDMARD ve bDMARD'ların (hem tümör nekroz faktörü- α inhibitörü (anti-TNF) hem de anti-TNF dışı ilaçlar dahil olmak üzere) bilinen güvenlik modelini doğrulamaktadır.

Üç aydan kısa süredir bDMARD alan hastalar ile üç aydan uzun zamandır bDMARD alan hastalar karşılaştırıldığında DAS28 skorları uzun süre kullananlarda önemli ölçüde düşmektedir ($p < 0.0001$). 12 aydan daha uzun bir süre boyunca bDMARD kullanan hastaların büyük bir kısmı tedavi hedefine ulaşmıştır (remisyon veya düşük hastalık aktivitesi, % 62.5'e karşın %18.3, $p < 0.0001$). csDMARD'larla kombinasyon tedavisi alan hastalar bDMARD monoterapisi alan hastalardan daha düşük DAS28 skorları sergilemiştir (4.3'e karşın 4.8, $P = 0.011$).

Açık bir şekilde, sadece hasta başına tedavi maliyeti karşılaştırıldığında, csDMARD'lar bDMARD'lardan daha düşük maliyetlidir. Ancak, önceki bölümlerde belirtildiği gibi, bDMARD'lar (özellikle adalimumab, sertolizumab pegol, etanersept, golimumab, infliksimab ve tosilizumab) csDMARD'lar ile kombine edildiğinde genel ve uzun dönem klinik sonuçlar açısından csDMARD monoterapilerine göre daha iyi sonuçlar vermektedir.

Annals of Rheumatic Diseases dergisinde yayınlanan "Biyolojik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçların etkinliği" isimli çalışmada, bDMARD ve csDMARD kombinasyonunun yalnız csDMARD'la yapılan tedavilere göre daha yüksek etkinlikte olduğu görülmüştür (seviye 1A kanıtı). Hedefe yönelik bir tedavi yaklaşımı kullanmak, csDMARD tedavisini başlatmak, arttırmak ve ayrıca cevap alınamayan durumlarda bir bDMARD eklemek etkili bir yaklaşımdır (1B). Bir bDMARD başarısız olmuşsa, başka bir bDMARD'a (1A) geçişte klinik yanıtta iyileşmeler görülmüştür, ancak başka bir etki tarzına sahip bir ajana geçmenin açık bir avantajı görülmemiştir (2). Bazı çalışmalarda, daha önce metotreksat almamış hastaların tedavisi için anti-TNF(infliksimab, adalimumab, golimumab, etanersept ve sertolizumab) eklenmesinin maliyet etkililiği araştırılmıştır. Çalışmaların çoğunluğunda, bDMARD'ların, csDMARD'lara yetersiz yanıtтан sonraki artımlı maliyetinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Yukarıda listelenen Anti-TNF kategorisindeki

ilaçlar, RA seyrinde daha önce kullanılmışsa maliyet etkin seçenekler olarak değerlendirilmemiştir. Bu nedenle bu çalışmalarda, anti-TNF grubu ilaçların sonraki adımlarda kullanılmasının daha maliyet etkin olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Dünya genelinde, STD ajansları tarafından csDMARD'lar ile bDMARD'ların maliyet -etkililik karşılaştırmalarında; maliyet-etkililik oranındaki iyileşme ve kazanılan yaşam kalitesine göre düzeltilmiş yıl (QALY) başına maliyet göstergeleri kullanılmaktadır. bDMARD'lar, maliyet etkililik açısından dünya çapında birçok STD ajansı tarafından belirlenen eşığe göre daha yüksek QALY başına maliyete sahip gibi görünmektedir. Bu eşik, RA alanında ülkenin ulusal ekonomik yükü, kişi başına düşen GSYİH ve ödeme istekliliği değerlendirilerek belirlenmektedir. Türkiye'de, biyobenzerler de dahil olmak üzere bDMARD'ların halihazırdaki kullanımı kamu tarafından finanse edilen sağlık sigortası kapsamında onaylanmakta ve tamamen geri ödenebilmektedir.

STDlerde, bir teknolojiyi uygularken çeşitli kaynakların (idari, insani, teknolojik vb.) nasıl yapılandırılması gerektiği de incelemektedir. Bu çalışma kapsamında, genel olarak, Türkiye'de hem csDMARD'ların hem de bDMARD'ların satın alınması, depolanması ve dağıtımı için organizasyonel sorunlar görülmemiştir.

Görüşme yapılan hasta temsilcileri, hastaların RA'nın doğası konusunda bilgilendirilme ve tedavi kararı aşamasına dâhil edilme konularında sağlık hizmeti sağlayıcılarının iletişim eksikliklerinin bulunduğunu belirtmektedir.

Uluslararası romatoloji kılavuzları, RA tedavisinde hastaları ve aile üyelerini dâhil ederek ortak karar vermenin önemine vurgu yapmaktadır. Bununla birlikte, hastalar, RA tedavisinde bDMARD'lar dâhil olmak üzere yeni ilaçlara ücretsiz erişim sağlandığı için Türkiye'nin Avrupa ülkelerine göre "daha önde" olmasından dolayı memnundur.

Bununla birlikte, tıbbi bakımdaki hastaların güven ve özgüvenini kazanmak için yapılması gerekenler bulunmaktadır. Diğer hastaların DMARD (özellikle de csDMARD) tedavisindeki olumlu tecrübeleri ve ilaçların hayata katılımı sürdürmeye yardımcı olacağına anlatılmasının tedaviye uyum konusunda hastaları cesaretlendireceği düşünülmektedir.

Türkiye'de bDMARD'ların reçetelenmesi ve kullanımına ilişkin herhangi bir yasal engel bulunmamaktadır. Yeni sağlık teknolojilerini Türkiye'de kullanmadan önce eleştirel olarak gözden geçirecek sistemler mevcuttur.

Yukarıda ele alınan STD'nin 9 bölümden oluşan değerlendirme bileşenlerine ilişkin detaylı bulgular raporun ilgili bölümlerinde kapsamlı bir şekilde sunulmuştur.

Özetlemek gerekirse;

- **csDMARD kullanımının RA tanısı sonrasında klinik olarak etkili bir birinci basamak tedavi stratejisi olduğu görülmüştür.** Bu incelemeden elde edilen bulgular biyolojik ajanların csDMARD'lara kıyasla üstün olduğunu göstermektedir. Ancak, bu bulgular, kanıtların orta/düşük kalitesi ve doğrudan bire bir karşılaştırma çalışmalarının eksikliği dikkate alınarak yorumlanmalıdır. Çalışmalar csDMARD grubunda metotreksatın nispeten az sayıda advers olay görülen ve klinik olarak etkili bir seçenek olduğunu göstermektedir.

- ▶ **csDMARD'ların kombinasyonu, klinik sonuç açısından monoterapiye kıyasla iyileşme göstermiştir. Bu nedenle, bDMARD'lar tedaviye eklenmeden önce csDMARD kombinasyonu kullanılması değerlendirilmelidir.**
- ▶ **bDMARD'ların birebir karşılaştırmalarında kesin sonuçlar elde edilememiştir.** Bu karşılaştırma için istatistiksel bir sonuca varmak amacıyla denemeler yapılmış; ancak, örneklemin heterojenliği göz ardı edilememiştir. Bu bakımdan kesin bir sonuca varmak için doğrudan karşılaştırmalı birebir çalışmalar gerekmektedir.
- ▶ **Çalışmalar, csDMARD kombinasyonunun başarısız olması durumunda, bDMARD'ları monoterapi olarak başlatmak yerine daha iyi klinik sonuçlar elde etmek için metotreksat kombinasyonu ile başlatmanın daha etkili olduğunu göstermektedir.**
- ▶ **tsDMARD'ların kullanılması, anti-TNF dahil olmak üzere csDMARD'lara ve biyolojik ajanlara yetersiz yanıt veren kişilerde klinik faydalar sağlamıştır.** Ancak, örneklem büyüklüğü nedeniyle bu çalışmaların gücü sınırlı kalmıştır. Bilimsel olarak sağlam metodolojilere dayalı çalışmalar gereklidir.
- ▶ Ulakbim'de yapılan aramanın sonuçlarına göre, Türkiye'den dahil etme kriterlerini karşılayan çalışma bulunamamıştır. Yerel kanıtların eksikliği göz önüne alındığında, **RA'ya yönelik mevcut tedavi seçeneklerinin klinik etkililiğini karşılaştırmayı hedefleyen güvenilir bilimsel çalışmalar teşvik edilmelidir.**
- ▶ Yapılacak araştırmalar aynı zamanda, **çeşitli sağlık teknolojilerinin hasta tarafından kabul edilebilirliğini anlamayı da amaçlamalıdır.**

Bunun yanında, ulusal farklılıkların uygun şekilde anlaşılması ile yanıtlanabilecek bazı bilgi açıklıkları bulunmaktadır. Bu bulguların aşağıdaki belirtilen konular ile beraber değerlendirilmesi önemlidir:

- i. **Etkili tedavi seçeneklerinin uluslararası çalışmalar ışığında mevcut ulusal kılavuzlara dahil edilmesi:** RA tedavisinde sık sık yeni gelişmeler olması göz önüne alınarak, uluslararası tedavi kılavuzlarındaki yeni tedavi seçeneklerinin ve bu tür tedavi değişikliklerin yakından takip edilmesi önerilmektedir. Yeni tedavi seçeneklerine, ulusal tedavi kılavuzlarında yer vermeden önce, Türkiye gereksinimleri göz önünde bulundurularak sistematik bir değerlendirme yapılması gerekmektedir.
- ii. **Bu tedavi seçeneklerinin olması ve uygulama mekanizmasıyla ilişkili konuların düzenli olarak değerlendirilmesi:** Herhangi bir yeni tedavi seçeneğinin Türk Ulusal tedavi kılavuzlarına dahil edilmesinden ve eklenmesinden sonra, politika yapıcıların bu yeni tedavi seçeneklerinin toplum tarafından nasıl erişilebilir hale getirileceğini değerlendirmesi gerekmektedir.
- iii. **Bu tedavilerin hasta grupları tarafından kabul görmesi ile ilgili konularda bir stratejinin belirlenmesi ve uygulanması:** Herhangi yeni bir tedavi seçeneğinin yeterli kullanılabilirliğini sağlamanın yanı sıra, hastaları bu tedavilerin güvenliği ve etkinliği konusunda eğitmek için de çaba sarf edilmesi gerekmektedir. Bu çalışmada, DMARD tedavisinde hasta eğitiminin ve hasta desteğinin sağlanmasının, Türkiye'de iyileştirilmesi gereken bir alan olduğu görülmüştür.

Kaynakça

1. Hamuryudan V, Direskeneli H, Ertenli I, Inanç M, Karaaslan Y, Oksel F, Ozbek S, Pay S, Terzioglu E, Balkan Tezer D, Hacibedel B, Akkoç N. (2016). Direct and indirect healthcare costs of rheumatoid arthritis patients in Turkey. *Clinical and experimental rheumatology*. 34.
2. Nam JL, Takase-Minegishi K, Ramiro S, Chatzidionysiou K, Smolen JS, van der Heijde D, Bijlsma JW, Burmester GR, Dougados M, Scholte-Voshaar M, van Vollenhoven R, Landewé R. (2017) Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):1113-1136

HASTA VE HASTA YAKINI ÖZETİ

Romatoid Artrit (RA) hastalarında, fonksiyonları sınırlandıran ve yaşam kalitesini düşüren progresif eklem hasarı, deformite ve engellilik görülebilir (1-4). Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARD'lar) eklem iltihabının azaltılması, remisyon sağlanması ve kalıcı hasarın önlenmesi amacıyla RA'nın birinci basamak tedavisi olarak tavsiye edilir (5,6).

2015 tarihli Amerikan Romatoloji Cemiyeti kılavuzuna göre, hafif şiddette hastalığı olan hastalarda, semptomların ve minör iltihabın hafifletilmesi için bir DMARD'la eş zamanlı başlatılan steroid olmayan antienflamatuar bir ilaçla (NSAID), özellikle de metotreksatla (DMARD'lar tipik olarak 4 ila 6 haftada tam etki gösterir) ilk tedavi, hastalık aktivitesinin kontrol altına alınmasıyla sonuçlanabilir. Orta ve şiddetli hastalık aktivitesiyle, metotreksata başlarken "köprü" tedavisi olarak NSAID veya glukokortikoid ile başlangıç antienflamatuar tedavisi hastalık aktivitesinin kontrol altına alınmasıyla sonuçlanabilir. Bir hasta, başlangıç DMARD tedavisine (metotreksat vb.) dirençliyse, kombinasyon DMARD tedavisi (leflunomid, hidroksiklorokin ve sulfasalazinden bir veya birden fazlasının eklenmesi) veya bir biyolojik ajan tedavisi (metotreksat ile birlikte) uygulanabilir. Son araştırmalara göre, konvansiyonel DMARD kombinasyonları metotreksata yetersiz yanıtta sonra olduğu gibi RA'ya erken tedavi yaklaşımı olarak da etkili olabilir.

DMARD kullanımı yan etkiler ve güvenilirlik endişesiyle ilişkilendirilmektedir. Tedavi için bir DMARD seçerken yan etki riskini en aza indirmek için hekimler hastaları, tam kan sayımı, serum kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri, hepatit testi (metotreksat, leflunomid ve daha yeni biyolojik tedaviler için), oftalmik tarama (hidroksiklorokin için), tüberküloz taraması (metotreksat ve daha yeni biyolojik tedaviler için) dahil olmak üzere genel laboratuvar testleri gibi belirli fizyolojik parametreler ve hastalıklar bakımından dikkatle tarar. Ayrıca hekimlerin hastaları yaygın çocukluk aşlarına immün yanıt bakımından da taraması gerekebilir; sonrasında hekim DMARD'lara başlamadan önce uygun aşları tavsiye etmelidir.

DMARD tedavisinin başlanmasından sonra tedavi eden hekimin hastalık aktivitesini izlemesi ve ilaç toksisitelerini kontrol için hastanın düzenli takibi gerekir. Bunlar için ek laboratuvar testleri ve röntgenler, ultrason, MRG taraması ve C-reaktif protein, ESR ve anti-CCP antikorlarına yönelik kan testleri gerekmektedir.

Tedavi gereklilikleri değerlendirildiğinde, hastaların tedaviye bağlı kalmamasından doğan uyumsuzlukları RA yönetiminde aşılması gereken önemli bir klinik zorluk olarak görülebilir.

- ▶ Romatoid artritli hastalar, hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçları hastalık belirtilerinde artış, sıkıntı verici belirsizlikler ve bunların sonuçları ile özdeşleştirir.
- ▶ Tedavi beklentilerinin güvenilir ve bilgi sahibi bir hekim tarafından hastalara aktarılması, ilaç uygulamasına bağlılığı artırabilir.
- ▶ Hastalar çevrelerinden etkilenecek, tedavide kontrolü ellerinde tutmayı ve biyolojik ajanlara öncelikli olarak erişim sağlamayı talep edebilir.

Araştırmalarda, RA'lı hastaların sadece %66'sının DMARD'lar ile tedaviye uyum gösterdiği tahmin edilmektedir (7). Uyumsuzluk; hastalık alevlenmesi, engellilik düzeyinin ve RA bakım maliyetleri artması ile ilişkilendirilmektedir (8,9). Hasta-hekim ilişkisi, hastaların ilaçlar hakkındaki inançları, hastalıkları

hakkındaki bilgileri ve öz yeterlikleri, tutarlı bir şekilde RA'da tedaviye uyum ile ilişkili modifiye edilebilir faktörler olarak tanımlanmıştır (7,10–12).

Uluslararası romatoloji kılavuzları, RA'da ortak karar alma yaklaşımını vurgulayarak ele almaktadır (5,6,13). Ortak karar alma yaklaşımı için hastanın değerlerinin, önceliklerinin ve tercihlerinin kapsamlı ve detaylı bir şekilde bilinmesi gerekir; ancak, DMARD'larla ilgili olarak bu yaklaşıma dair çok az kalitatif kanıt bulunmaktadır. Literatür taraması ve hasta temsilcileriyle yapılan görüşmeler sırasında hastaların çoğunlukla, RA tedavisinde kullanılan DMARD'ların yan etkilerinden çekindikleri gözlenmiştir. Hastaların potansiyel yan etkilerden endişe ettikleri ve tedavinin etkisinden emin olmadıkları gözlenmiştir. Hastalar ilk muayenelerinin sonrasında DMARD'lara başlanılmasını ürktücü bulabilir ve tedavide değişikliğe gidilmesinden ve daha üst basamak tedavilere geçiş yapılmasından çekinebilmektedir. Bazı deneyim ve algılar biyolojik DMARD'lara özgüdür. Sık sık gerçekleşen klinik vizitleri, sağlanan hasta bakım desteği ve infüzyonlar sırasında sunulan danışmanlık desteği nedeniyle hastalar yeterli şekilde destek aldıklarını düşünmektedir. Ancak, konvansiyonel sentetik DMARD alan hastalara da benzer bir destek sunulması halinde, bunun csDMARD'larla ilgili deneyimlerini ve tedaviye uyumlarını iyileştirebileceği düşünülmektedir.

bDMARD alan hastalar ayrıca kısa süre içinde tedaviden ciddi faydalar görebilmekte ve kısıtlı ilaçları alabildikleri için kendilerini ayrıcalıklı hissedebilmektedir. Bununla birlikte, DMARD'ın türü, artrit, yaş, cinsiyet ve hastalık süresinden bağımsız olarak, hastalar DMARD toksisitesi ve etkililik kaybı ile ilgili benzer endişeler taşımaktadır ve hastalıkları ve sosyal rolleri üzerinde sahip oldukları kontrolü korumak istemektedir. Ek olarak, DMARD tedavisi alan hastalar kendi ilaçlarını seçme konusunda kontrol sahibi olmayı istemektedir ve vasat faydalar veya nükseden başarısızlıklarla karşılaştıklarını bildirmektedir.

Bununla birlikte, çalışmalar yaş, cinsiyet, hastalık süresi, ilaç sayısı ve yan etkiler dahil olmak üzere hasta ve tedavi özelliklerinin tedaviye uyum ve tedavi sonuçları ile ilişkili olduğunu tutarlı bir şekilde ortaya koymamıştır.

Kaynakça

1. Guo Q, Wang Y, Xu D, Nossent J, Pavlos NJ, Xu J. (2018) Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Res.* 2018;6:15
2. Verma MK, Sobha K. (2015) Understanding the major risk factors in the beginning and the progression of rheumatoid arthritis: current scenario and future prospects. *Inflamm Res.* 2015 Sep;64(9):647-59
3. Urman A, Taklalsingh N, Sorrento C, McFarlane IM. (2018) Inflammation beyond the Joints: Rheumatoid Arthritis and Cardiovascular Disease. *Scifed J Cardiol.* 2018;2(3)
4. Norton S, Fu B, Scott DL, et al. (2014) Health Assessment Questionnaire disability progression in early rheumatoid arthritis: systematic review and analysis of two inception cohorts. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;44(2):131-144
5. Favalli EG, Bugatti S, Biggioggero M, Caporali R. (2014) Treatment comparison in rheumatoid arthritis: head-to-head trials and innovative study designs. *Biomed Res Int.* 2014;2014:831603
6. Liu D, Yuan N, Yu G, Song G, Chen Y. (2017) Can rheumatoid arthritis ever cease to exist: a review of various therapeutic modalities to maintain drug-free remission?. *Am J Transl Res.* 2017;9(8):3758-3775
7. Kelly A, Tymms K, Tunnicliffe DJ, et al. (2018) Patients' Attitudes and Experiences of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis: A Qualitative Synthesis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018;70(4):525-532
8. Kumar K, Raza K, Nightingale P, Horne R, Chapman S, Greenfield S, Gill P. (2015) Determinants of adherence to disease modifying anti-rheumatic drugs in White British and South Asian patients with rheumatoid arthritis: a cross sectional study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015 Dec 29;16:396
9. Salt E, Frazier SK. (2010) Adherence to disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a narrative review of the literature. *Orthop Nurs.* 2010 Jul-Aug;29(4):260-75
10. Brandstetter S, Finger T, Fischer W, et al. (2017) Differences in medication adherence are associated with beliefs about medicines in asthma and COPD. *Clin Transl Allergy.* 2017;7:39. Published 2017 Nov 10
11. Oshotse C, Zullig LL, Bosworth HB, Tu P, Lin C. (2018) Self-Efficacy and Adherence Behaviors in Rheumatoid Arthritis Patients. *Prev Chronic Dis.* 2018
12. Van den Bemt BJ, Zwicker HE, van den Ende CH. (2012) Medication adherence in patients with rheumatoid arthritis: a critical appraisal of the existing literature. *Expert Rev Clin Immunol.* 2012 May;8(4):337-51
13. Daien C, Hua C, Gaujoux-Viala C, Cantagrel A, Dubremetz M, Dougados M, Fautrel B, Mariette X, Nayral N, Richez C, Saraux A, Thibaud G, Wendling D, Gossec L, Combe B. (2019) Update of French society for rheumatology recommendations for managing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2019 Mar;86(2):135-150

GİRİŞ

Sağlık Teknolojisi Değerlendirme (STD), sağlık hizmetlerinde kullanılan teknolojilerin kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesi ve yorumlanması olup sağlık teknolojisi tanımı içinde; ilaçlar, tıbbi cihazlar, tıbbi tedavi yöntemleri, cerrahi teknikler, sağlık hizmeti sistemleri ve benzeri uygulamalar yer almaktadır.

Sağlık teknolojisinin değerlendirilmesi, öncelikle klinik etkililik ve hasta güvenliği açısından yapılır; ardından ekonomik analiz, organizasyonel, etik, hasta ve sosyal yönler ile yasal yönleri de değerlendirilerek bir rapor ile sonuçlandırılır. İlgili tüm tarafların katkı sağladığı şeffaf bir süreçte yapılan STD'nin tüm aşamalarında bilimsel kanıtlar esas alınır.

Sağlık Bakanlığı ve Bağlı Kuruluşlarının Teşkilat ve Görevleri Hakkında 663 Sayılı Kanun Hükmünde Kararnamenin 12. madde birinci fıkranın (e) bendinde yer alan “Koruyucu, rehabilite edici hizmetler, teşhis ve tedavi metotlarının etkililiği, verimliliği, klinik, etik, sosyal, hukukî, organizasyonel ve ekonomik etkileri konularında değerlendirmeler yapmak veya yaptırmak, kanıta dayalı tıp uygulamaları ve klinik rehberler geliştirilmesi ve yaygınlaştırılması faaliyetlerinin yürütülmesi” hükmüyle ulusal düzeyde STD görev, yetki ve sorumluluğu, Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü'ne (SAGEM) verilmişti. Ancak, 6569 sayılı Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı Kurulması İle Bazı Kanun ve Kanun Hükmünde Kararnamelerde Değişiklik Yapılmasına Dair Kanununun 45. maddesi gereğince, 26.11.2017 tarihinde SAGEM'nüdevam eden işleri Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğüne (SHGM) devredildiğinden dolayı, STD'ye ilişkin iş ve işlemler de SHGM çatısı altında devam etmektedir.

Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Daire Başkanlığı, SHGM bünyesinde yer almakta olup Türkiye'de teşhis, tedavi, koruyucu ve rehabilite edici sağlık hizmetlerinde kullanılan sağlık teknolojilerinin, etkinliği, etkililiği ve verimliliği ile ilgili kapsamlı değerlendirmeler yapmak veya yaptırmakla görevlidir. STD Daire Başkanlığı'nın sağlık teknolojisi değerlendirme sürecindeki temel politikası, yeni veya göz ardı edilmiş klinik etkili sağlık teknolojilerinin makul ve eşit biçimde sağlık hizmetlerinde kullanıma girmesini teşvik etmek ile klinik etkililiği olmayan sağlık teknolojileri ile etkili olmakla birlikte finansal açıdan sürdürülebilir olmayan sağlık teknolojilerinin kullanımını azaltarak sağlık hizmetlerinin finansal sürdürülebilirliğine katkı sağlamaktır. Romatoid Artrit Tedavisinde Kullanılan Hastalık Modifiye Edici Sentetik Ve Biyolojik Antiromatizmal İlaçlar (DMARD'lar) Konulu Sağlık Teknolojisi Değerlendirme çalışması bu çerçevede yürütülerek kapsamlı STD Raporu ile sonuçlandırılmıştır.

Romatoid Artrit (RA), halk sağlığı açısından ciddi bir yük oluşturan ve toplumsal maliyeti yüksek olan bir hastalıktır. Çoğu zaman hastanın kemik eklemlerindeki ıstırabını ve komplikasyonlarını azaltmak için agresif tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır. Araştırmalar, Türkiye'de RA'lı hastaların yıllık tedavi maliyetinin (doğrudan ve dolaylı maliyetler dahil) yaklaşık 15.4 milyar Türk Lirası olduğunu göstermektedir (1). Dolayısıyla, en etkili tedavi seçeneğini/seçeneklerini tespit etmek ve mali kaybı mümkün olan en düşük seviyeye indirerek sağlık hizmetlerine tahsis edilen kaynakların verimli kullanılabilmesi için bu çalışma büyük bir öneme sahiptir.

Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs, DMARD'lar) RA'nın tedavisinde temel seçenek olmuştur. Hastalığın patofizyolojik mekanizmasıyla ilgili yeni bilgilerde dikkat çekici bir artış gözlemlenmiştir. Mevcut farmakolojik tedavi seçenekleri geleneksel sentetik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (Conventional Synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic

Drugs, csDMARD'lar), biyolojik DMARD'lar (Biologic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs, bDMARD'lar) ve en yeni ilave olarak hedefe yönelik sentetik DMARD'ları (Targeted Synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs, tsDMARD'lar) içermektedir. Hekimler bu ilaçları monoterapi olarak veya farklı kombinasyonlar halinde kullanmayı tercih edebilmektedir. Buna genellikle hastayla ilişkili çeşitli faktörler göz önünde bulundurularak karar verilir. Bu çalışma, RA'nın klinik seyrini değiştirmede DMARD'ların kullanımına dair yapılmış bilimsel çalışmalardan üretilen kanıtları kullanarak kapsamlı bir değerlendirme yapmak amacıyla planlanmıştır.

Global STD'lerden elde edilen kanıtlar, tedaviye ilk olarak csDMARD'larla başlanmasını kuvvetle desteklemektedir. Çalışmalarda, csDMARD'ların kullanımının klinik olarak etkili bir birinci basamak tedavi stratejisi olduğu ve klinik sonuçlarda iyileşme, monoterapiye kıyasla csDMARD'ların kombinasyonu ile ulaşıldığı görülmüştür. bDMARD'lar arasındaki klinik etkinlikte çok önemli bir fark bulunmamakla birlikte, tümör nekroz faktörü inhibitörlerinin diğer bDMARD'lara göre daha iyi bir güvenlik profiline sahip olduğu görülmüştür. csDMARD'ların (monoterapi ve kombinasyon) başarısızlığından sonra metotreksat (MTX) ve biyolojik kombinasyonun kullanılması, bDMARD monoterapilerine kıyasla daha iyi klinik sonuçlar vermiştir. MTX en çok reçete edilen csDMARD'dır. Türkiye'deki hastaların büyük bir çoğunluğu csDMARD'lar ile (yaklaşık % 91) tedavi görürken, bDMARD'lardaki hasta oranı %10'dan azdır. Bu durum kapsamlı olarak daha ileriki bölümlerde incelenecektir.

Kaynakça

1. Hamuryudan V, Direskeneli H, Ertenli I, Inanç M, Karaaslan Y, Oksel F, Ozbek S, Pay S, Terzioglu E, Balkan Tezer D, Hacibedel B, Akkoç N. (2016). Direct and indirect healthcare costs of rheumatoid arthritis patients in Turkey. *Clinical and experimental rheumatology*. 34.

1. PROJE KAPSAMI, METODOLOJİSİ VE AMAÇLARI

Projenin amacı, DMARD'ların mevcut kullanımını, tanımını, teknik özelliklerini, güvenilirliğini ve karşılaştırmalı klinik etkililiğini değerlendirmenin ve raporlamanın yanı sıra DMARD'ları maliyet ve ekonomik analizi, etik analizi ile organizasyonel bakımdan, hastalar açısından, sosyal ve yasal açılardan incelemek ve değerlendirmektir.

Rapor kapsamındaki sağlık teknolojileri aşağıdaki dokuz boyutta değerlendirilmiştir:

1. Sağlık Sorunu ve Teknolojinin Günümüzde Kullanımı Boyutu
2. DMARD'ların Tanımı ve Teknik Özellikleri Boyutu
3. Güvenlilik Boyutu
4. Klinik Etkililik Boyutu
5. Mali ve Ekonomik Değerlendirme Boyutu
6. Etik Yönler Boyutu
7. Organizasyonel Yönler Boyutu
8. Hastalar ve Sosyal Yönler Boyutu
9. Yasal Yönler Boyutu

1.1. STD Çalışmasının Araştırma Sorusu

Bu araştırmanın sorusu paydaşlarla birlikte yapılan toplantı kapsamında şu şekilde tanımlanmıştır; “RA tanısı konmuş 16 yaş üzeri hastalarda, Sentetik DMARDlar ve Biyolojik DMARDlarla yapılan tedavilerin güvenlik, hastalık aktivitesi (DAS-28), yaşam kalitesi (HAQ-DI), iş engelliliği, maliyet-etkililik ile RA / QALY'nin ekonomik analiz sonuçları bakımından karşılaştırılmasıdır”.

Araştırma sorusu tanımlanırken Tablo 1’de yer alan PICO (P: population/ popülasyon; I:intervention/ müdahale; C: comparision/karşılaştırma yapılacak alternatif teknoloji/ler; O:outcome/sonuç çıktısı) çerçevesinden yararlanılmıştır.

Tablo 1. PICO Çerçevesi

Population / Popülasyon	Hedef hasta grubu nedir?	
		<ul style="list-style-type: none"> ● RA tanısı konmuş 16 yaş üzeri tüm hastalar ● Metotreksat ve metotreksat ile kombinasyon halinde kullanılan diğer sDMARD'lar ● İnterlökin-6 inhibitörü (Tosilizumab) ● B hücresi kinaz inhibitörü (Rituksimab) ● T hücresi aktivasyon inhibitörü (Abatasept) ● JAK inhibitörü (Tofasitinib) ● 1 TNF inhibitörü (Adalimumab)
Comparison / Kıyaslama	Alternatif tedavi seçenekleri nelerdir?	<ul style="list-style-type: none"> ● Biyolojik DMARDlar ile Sentetik DMARDlar arasında karşılaştırma
Outcome / Sonuç	Ana Anahtar Performans Göstergeleri (APG) nelerdir?	<ul style="list-style-type: none"> ● Güvenlilik ● Hastalık aktivitesi (DAS-28) ● Yaşam kalitesi (HAQ-DI) ● İş engelliliği ● Maliyet Etkililik ● RA / QALY'nin ekonomik analizi

1.2. Proje Kapsamı ve Sistematik Araştırma Süreci

1.2.1. Sistematik Araştırmanın Coğrafi Kapsamı

Türkiye’de RA ile ilgili klinik ve epidemiyolojik araştırmaların çalışma için yetersiz olması nedeniyle mevcut incelemenin kapsamı Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve önde gelen beş Avrupa ülkesini (Birleşik Krallık, Almanya, İtalya, Rusya ve Fransa) içerecek şekilde genişletilmiştir. Sistematik incelemeye dahil etmek üzere bu ülkelerin seçilmesinin iki temel sebebi bulunmaktadır;

- ▶ İlk olarak, **Avrupa ülkelerindeki popülasyonların demografik özellikleri Türk popülasyonuna benzemesi,**
- ▶ İkinci olarak, **RA alanındaki klinik çalışmalar, epidemiyolojik değerlendirmeler ve STD’lerin çoğunluğunun bu ülkelerde yapılmış** olması nedeniyle çalışmayı destekleyecek geniş bir kaynağın varlığı,

Çalışmada, RA tedavisinde kullanılan csDMARD, bDMARD ve tsDMARD’ların dahil olduğu tamamlanmış sistematik incelemeler ve randomize kontrollü çalışmalar (RCT) dikkate alınmıştır.

1.2.2. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- ▶ Tam raporun mevcut olduğu klinik randomize kontrollü çalışma (RCT),
- ▶ İki koldaki hastalar aşağıdaki tedavilerden farklı iki tanesini alıyor olması: Monoterapi olarak veya kombinasyon halinde Metotreksat, Sulfasalazin, Hidroksiklorokin, Leflunomid, Tosilizumab, Rituksimab, Abatasept, Adalimumab, Tofasitinib,
- ▶ Romatoloji konferanslarından alınan konferans özetleri,
- ▶ Seçilen ilaçlardan birinin klinik etkililiği veya maliyet etkinliğini karşılaştırmayı amaçlayan sistematik incelemeler.

1.2.3. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- ▶ Randomize veya kontrollü olmayan çalışmalar ile farklı bir çalışma tasarımı (gözlemsel, vaka çalışmaları, anlatı incelemeleri) uygulayan çalışmalar,
- ▶ Seçilen DMARD’lardan yalnızca bir tanesini içeren ve bunun yalnızca Plasebo ile karşılaştırıldığı çalışmalar,
- ▶ Yalnızca aynı DMARD sınıfının farklı dozlarını karşılaştıran çalışmalar,
- ▶ Bir DMARD’ı gelişmiş bir biyobenzer ilaçla kıyaslayan çalışmalar,

aramaya dahil edilmemiştir.

Tüm anahtar kelimeler hazırlanmış ve tablo haline getirilmiştir. MeSH’ye eşdeğer anahtar kelimeler de hazırlanmıştır. Tablo 2’de, literatür taramasında kullanılan tüm anahtar kelimelerin özet listesini sunmaktadır.

Tablo 2. Arama Terimleri

Adı	Tanımlayıcı	Arama Terimleri
Yaş grubu	Popülasyon Grubu	ADOLESAN: 13-18 YAŞ; YETİŞKİN: 19+ YAŞ
Romatoid Artrit	Hastalık Grubu	"ARTHRITIS, RHEUMATOID"[MESH]) OR ARTHRITIS RHEUMATOID[TITLE]) OR ARTHRITIS, RHEUMATOID OR RHEUMATOID ARTHRITIS [TITLE/ABSTRACT]
Metotreksat	Girişim Grupları	METHOTREXATE[TITLE/ABSTRACT]) OR METOART[TITLE/ABSTRACT]) OR METOJECT[TITLE/ABSTRACT]) OR EMTHEXATE S[TITLE/ABSTRACT]) OR METHOTREXAT EBEWE[TITLE/ABSTRACT]) OR METHOTREXATE KOCAK[TITLE/ABSTRACT]) OR TREXAN[TITLE/ABSTRACT]) OR METOART CON[TITLE/ABSTRACT]) OR MEXTU[TITLE/ABSTRACT]) OR ZEXATE[TITLE/ABSTRACT]
Sulfasalazin	Girişim Grupları	SULPHASALAZINE [TITLE/ABSTRACT]
Hidroksiklorokin	Girişim Grupları	HYDROXYCHLOROQUINE [TITLE/ABSTRACT]
Leflunomid	Girişim Grupları	LEFLUNOMIDE[TITLE/ABSTRACT]
B hücreli kinaz inhibitörü	Girişim Grupları	B-CELL KINASE INHIBITOR[TITLE/ABSTRACT]) OR RITUXIMAB[TITLE/ABSTRACT]) OR MABTHERA[TITLE/ABSTRACT]
JAK inhibitörü	Girişim Grupları	JAK INHIBITOR[TITLE/ABSTRACT]) OR TOFACITINIB[TITLE/ABSTRACT]) OR XELJANZ[TITLE/ABSTRACT]
İnterlökin-6 inhibitörü	Girişim Grupları	INTERLEUKIN-6 INHIBITOR[TITLE/ABSTRACT]) OR TOCILIZUMAB[TITLE/ABSTRACT]) OR ACTEMRA[TITLE/ABSTRACT]
T-hücreli aktivasyon inhibitörü	Girişim Grupları	T-CELL-ACTIVATION INHIBITOR[TITLE/ABSTRACT]) OR ABATACEPT[TITLE/ABSTRACT]) OR ORENCIA[TITLE/ABSTRACT]
TNF inhibitörü	Girişim Grupları	TNF INHIBITOR[TITLE/ABSTRACT] OR ADALIMUMAB[TITLE/ABSTRACT] OR HUMIRA[TITLE/ABSTRACT] OR ETANERCEPT[TITLE/ABSTRACT] OR ENBREL[TITLE/ABSTRACT] OR INFlixIMAB[TITLE/ABSTRACT] OR REMICADE[TITLE/ABSTRACT] OR REMSIMA[TITLE/ABSTRACT] OR GOLIMUMAB[TITLE/ABSTRACT] OR SIMPONI[TITLE/ABSTRACT]) OR CERTOLIZUMAB PEGOL[TITLE/ABSTRACT] OR CIMZIA[TITLE/ABSTRACT]
Zaman Çerçevesi		YAYINLANMA TARİHİ 01.01.1998'DEN 31.12.2018'E KADAR
Yer	PubMed için Filtre	TÜRKİYE VEYA AMERİKA BİRLEŞİK DEVLETLERİ VEYA BİRLEŞİK KRALLIK VEYA ALMANYA VEYA İTALYA VEYA RUSYA VEYA FRANSA

Veri tabanlarına yönelik ayrıntılı arama stratejisi Ek 6'da verilmiştir.

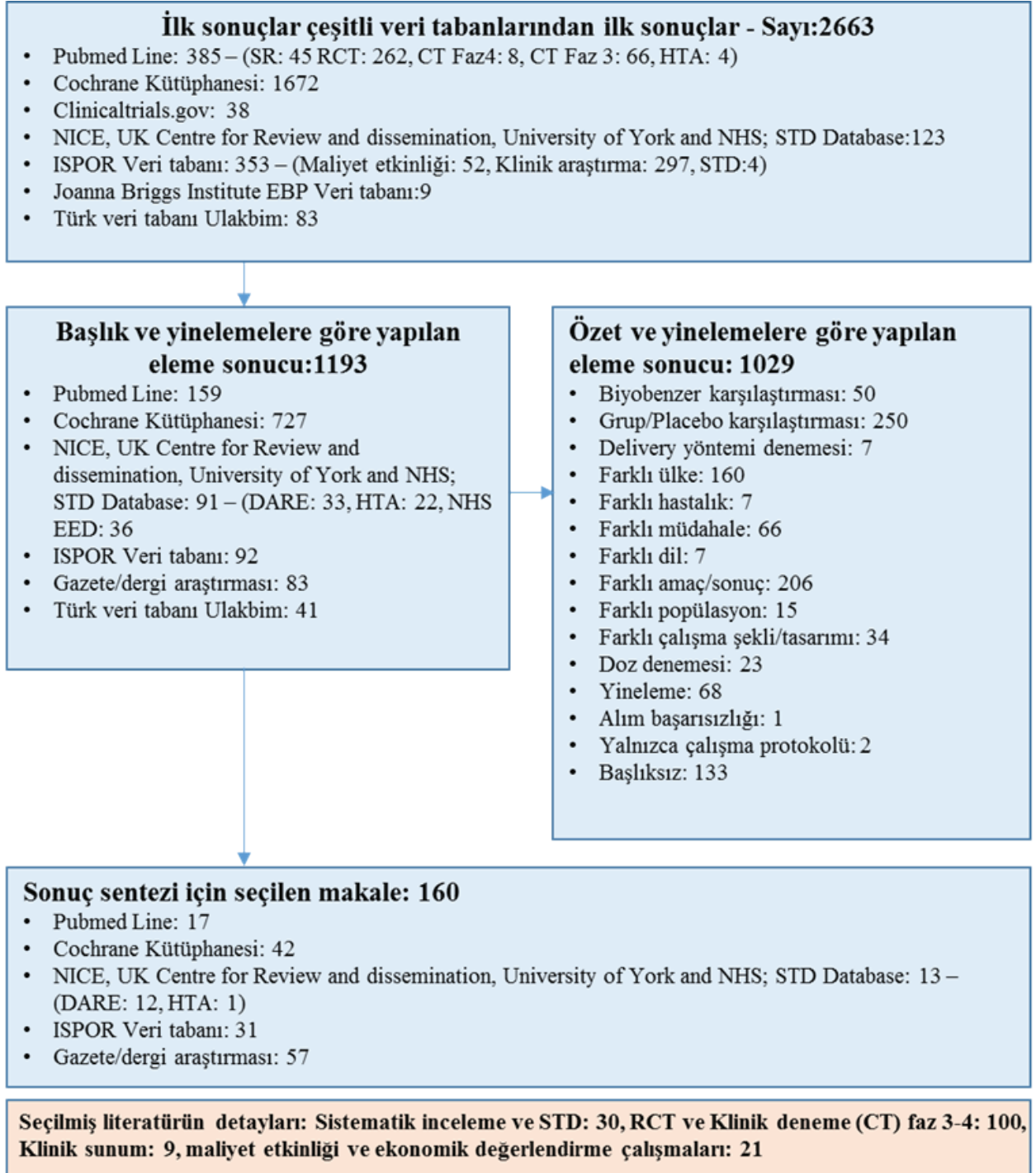
Araştırma için tanımlanan strateji Tablo 3’de sunulmuştur.

Tablo 3. Literatür Taraması Kapsamının Özeti

Veri tabanları	<ul style="list-style-type: none"> ▶ MEDLINE Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and MEDLINE ▶ Ovid Journals with abstracts only ▶ TOXLINE ▶ Clinicaltrials.gov ▶ International Clinical Trials Registry Platform (IRCTP) search portal ▶ Health Technology Assessment Database ▶ Cochrane Database of Systematic Reviews ▶ Cochrane Central Register of Controlled Trials ▶ NHS Economic Evaluation Database ▶ Conference Proceedings os EULAR & ACR 1998 to 2018 ▶ INAHTA Database ▶ Joanna Briggs Institute EBP Database ▶ ULAKBIM Turkish Medicine Database
Zaman dilimi	Ocak 1998 - Haziran 2018
Literatür taraması başlama tarihi	01 Şubat 2018
Literatür taraması bitiş tarihi	31 Temmuz 2018
Dil kısıtlamaları	Yalnızca Türkçe ve İngilizce makaleler dikkate alınmıştır

Literatür taraması sonuçları Tablo 4’te PRISMA akış diyagramında gösterilmektedir.

Tablo 4. PRISMA Akış Şeması



Literatür taraması sonucunda, 30 sistematik inceleme ve STD, 100 RCT ve Faz 3-4 klinik çalışma, 9 klinik sunum ve 21 maliyet etkinlik ve ekonomik değerlendirme çalışması incelenmiştir.

1.2.4. Veri Tarama ve Değerlendirme

Veri tarama işlemi iki bağımsız araştırmacı tarafından gerçekleştirilmiştir. Sınıflandırmadaki uyumsuzluklar tartışma yoluyla çözülmüştür. Tarama sonucu ulaşılan çalışmalar aşağıdaki göstergeler dikkate alınarak değerlendirilmiştir:

1.2.5. Kalite Değerlendirmesi

AMSTAR (A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews), sistematik incelemeleri değerlendirmek için kullanılan bir ölçme aracıdır (Ek 3). Bu araç hem fırsatları hem de riskleri barındırmaktadır. Fırsatlar; araştırmacıların ve karar vericilerin bir konu hakkındaki mevcut en iyi kanıtlara doğru, kısa, güvenilir, kapsamlı ve anlaşılabilir, hata ve yanlılığı en aza indirilmiş bir şekilde ulaşmasını sağlaması iken riskleri çalışmaların kalitesindeki değişim ve deneysel validasyonun varlığıdır.

Çalışmaya dahil edilen tüm sistematik incelemelerin kalite kontrolü yapılmıştır. Çalışmaların metodolojik kalitesi bağımsız olarak “birden fazla sistematik incelemenin değerlendirilmesi” (AMSTAR) aracını kullanan iki yazar tarafından yapılmıştır. AMSTAR aracı aşağıdaki kriterleri içermektedir:

1. Bir önsel tasarım sağlanmış mı?
2. Tekrarlı çalışma seçimi ve veri çıkarma yapılmış mı?
3. Kapsamlı bir literatür araştırması yapılmış mı?
4. Yayının durumu (ör: gri literatür) bir çalışmaya dahil etme kriteri olarak kullanılmış mı?
5. Bir çalışma (dahil edilen ve dahil edilmeyen) listesi sağlanmış mı?
6. Dahil edilen çalışmaların özellikleri (çalışma tasarımı, örneklem seçimi, randomizasyonu vb.) sağlanmış mı?
7. Dahil edilen çalışmaların bilimsel kalitesi değerlendirilmiş ve belgelenmiş mi?
8. Dahil edilen çalışmaların bilimsel kalitesi formülleme sonuçlarında uygun şekilde kullanılmış mı?
9. Çalışmaların bulgularını birleştirmekte kullanılan yöntemler uygun mudur?
10. Yayın yanlılığı ihtimali değerlendirilmiş mi?
11. Çıkar çatışması belirtilmiş mi?

1.2.6. RCT'ler İçin Yanlılık Riski Değerlendirmesi

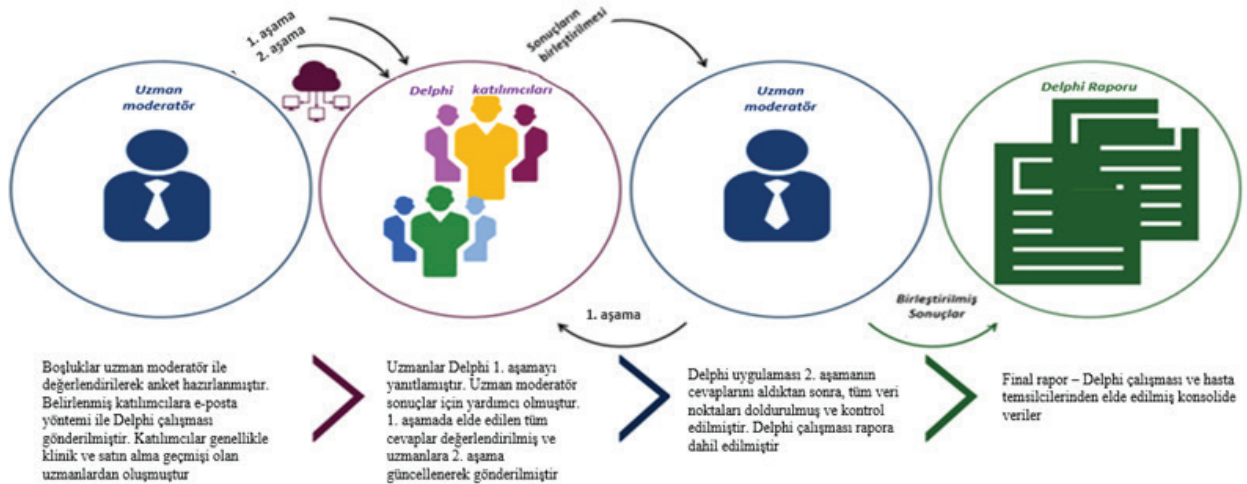
Dahil edilen RCT'lerin seçim yanlılığı, raporlama yanlılığı, performans yanlılığı, saptama yanlılığı ve eksilme yanlılığı riskini değerlendirmek için Cochrane yanlılık riski değerlendirme aracı kullanılmıştır (Ek 4). Bu yanlılıkların kısa tanımları aşağıda verilmiştir:

- **Seçim yanlılığı:** Seçim yanlılığı, karşılaştırılan grupların başlangıç özellikleri arasındaki sistematik farklılıkları belirtir. Randomizasyonun gücü (başarılı bir şekilde yapılması halinde) girişimlerin katılımcılara atanmasındaki seçim yanlılığını önler. Bu konudaki başarı, birbiriyle ilişkili birkaç sürecin gerçekleştirilmesine bağlıdır.
- **Performans yanlılığı:** Performans yanlılığı, sağlanan bakım veya ilgili girişimler dışındaki faktörlere maruziyet konusunda gruplar arasında görülen sistematik farklılıkları belirtir. Çalışmaya kaydın ardından, çalışma katılımcılarının ve personelinin körleştirilmesi (veya maskelenmesi), sonuçların, hangi girişimin alındığının bilinmesinden kaynaklı etkilenme riskini azaltabilir.
- **Saptama yanlılığı:** Saptama yanlılığı, sonuçların belirlenmesi konusunda gruplar arasında görülen sistematik farklılıkları belirtir. Sonuçları değerlendirenlerin körleştirilmesi (veya maskelenmesi) sonuç ölçümünü girişimin kendisi yerine hangi girişimin alındığının bilinmesi sonuçları etkileme riskini azaltabilir. Sonuçları değerlendirenlerin körleştirilmesi özellikle operasyon sonrası ağrının derecesi gibi öznel sonuçların değerlendirilmesi açısından önemli olabilir.

- **Eksilme yanlılığı:** Eksilme yanlılığı, bir çalışmadan çıkmalar konusunda gruplar arasında görülen sistematik farklılıkları belirtir. Çalışmadan ayrılmalar sonuç verilerinin eksik olmasına yol açmaktadır. Klinik çalışmalarda çalışmadan ayrılmaların veya sonuçların eksik olmasının iki nedeni vardır; Çalışmayı yürütenlerin sonuçlara sahip olmasına karşın analiz raporlarına dahil edilmediği durumlar ve sonuç verilerinin mevcut olmadığı durumlardır.
- **Raporlama yanlılığı:** Raporlama yanlılığı, rapor edilen ve rapor edilmeyen bulgular arasındaki sistematik farklılıkları belirtir. Yayınlanan bir raporda girişim grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar olan analizlerin rapor edilmesi anlamlı olmayan farklara kıyasla daha olasıdır. Bu tür “çalışma içi yayın yanlılığı” genellikle sonuç raporlama yanlılığı veya seçici raporlama yanlılığı olarak bilinir. Tekil çalışmalardan elde edilen sonuçları etkileyen en önemli yanlılıklardan biri olabilir.
- **Diğer yanlılıklar:** Yukarıdaki yanlılıkların dışında, yalnızca belirli koşullar altında anlamlı olan başka yanlılık kaynakları da vardır. Bunlar esasen çalışma tasarımlarıyla ilişkilidir (örn. çapraz çalışmalarda taşınma ve küme randomizasyonlu çalışmalarda çalışmaya kaydetme yanlılığı). Bazıları geniş bir çalışma yelpazesinde, ama yalnızca spesifik koşullar için (örn. katılımcıların ilaçlarını paylaşmaları gibi durumlarda deneysel ve kontrol girişimlerinin “birbirine karışmasına” neden olan kontaminasyon) bulunabilir ve yalnızca bir klinik ortamda bulunan yanlılık kaynakları olabilir.

1.2.7. DELPHI Çalışması

Delphi tekniği, uzmanların ve temsilcilerin Türkiye’de romatoid artirit ile ilgili görüşlerini toplamak için kullanılmıştır. STD Daire Başkanlığı ekibinden ve diğer uzmanlardan alınan girdilerden sonra yarı niceliksel bir anket hazırlanarak araştırmada kullanılmıştır. Delphi paneli 10 uzman katılmıştır. Delphi Panelin iki turu da gerçekleştirilmiş ve elde edilen nicel verilerin ortalaması alınmıştır. Ayrıca, 2 hasta temsilcisi ile derinlemesine görüşmeler yapılmış ve yapılan görüşmelerden elde edilen bulgular da rapora dahil edilmiştir.



Şekil 1. Delphi Paneli Görüşme Süreci

DELPHI çalışması sırasında, Türkiye’de RA tedavisiyle ilgili yerel dinamikler hakkında önemli bilgiler sağlayan paydaş yorumları alınmıştır. Değiştirilmiş Delphi anket yöntemi benimsenmiştir. Araştırma uzmanlarından oluşan bir ekip, anketin her turunda anket araçlarının formülasyonu ve doğrulanması konusunda teknik ekibe rehberlik etmiştir. Araştırma uzmanları önerilerin belirlendiği ankete katılmamıştır.

Delphi paneli, RA alanında önemli bir deneyime sahip olan (uzman paneli olarak adlandırılır) ve RA yönetiminde rol oynayan çok çeşitli disiplinlere mensup olan hekimlerden oluşmuştur. Araştırma ekibi on uzmanla iletişim kurmuş ve katılım için onay vermeleri istenmiştir. İletişim kurulan tüm uzmanlar çalışmaya katılmayı kabul etmiştir. Anketin ilk turu 24 sorudan oluşmuştur. Bu anket panel üyelerinin sorulara yorum ekleyebildiği açık uçlu seçenekleri içermiştir.

Anket şu alanlarda bir dizi soru içermiştir:

- ▶ RA'nın Türkiye'deki epidemiyolojik yükü
- ▶ İlaç reçete etme
- ▶ Klinik senaryolar
- ▶ Tedavi maliyeti
- ▶ Reçete etme ve ilaç satın alma sistemi
- ▶ Genel güvenilirlik
- ▶ İlaçların hasta tarafından kabul edilebilirliği
- ▶ Biyobenzer ilaçların reçete edilmesi
- ▶ Kanıt bazlı uygulama araştırması

Uzman panelinin tüm üyeleri anket sorularını yanıtlamıştır. Bunun ardından, birinci turda yapılan yorumlar Delphi anketinin soru listesini gözden geçirmek ve geliştirmek için kullanılmıştır. Bu süreç, danışman uzmanlar ve temsilcilerle birlikte yürütülmüştür. İlk turda uzlaşılan sorular/ifadeler sonraki tura dâhil edilmemiştir. Uyuşmazlık düzeylerinin düşük olduğu durumlarda sorular sonraki tura yeniden eklenmemiştir. Bunun ardından, yeni anket (2. tur) uzman panelinin tamamına gönderilmiştir. İkinci turda, anketin birinci turuna katılmış olan tüm panel üyeleri anket sorularını yanıtlamıştır. Uzmanların hiçbiri 1. ve 2. tura katılmayı reddetme hakkını kullanmamıştır.

1.2.8. Hasta Temsilcileri İle Yapılan Görüşmelere Ait Değerlendirmeler

Tedavi kararlarının alınması ve sağlık teknolojilerinin seçilmesinde her zaman son faydalanıcının bakış açısının öğrenilmesi gereklidir. Ortak karar alma, bilgilendirilerek onam verme ilkesine uyum göstermelidir. Ayrıca, tedaviye uyulması ve bağlı kalınması üzerinde de önemli bir etkiye sahiptir. Bu sürecin doğru yürütülmesi, hastanın tedavinin faydasını ve güvenliliğini tam olarak anlamasına olanak tanır. RA bakımında, karar alma etkileşimleri genellikle sağlık hizmeti sağlayıcısı, hasta ve bazı hemşire eğitimcileri arasında gerçekleşir. Bu süreç hastanın alınan karardan tamamen sorumlu olabileceği özerk bir karar alma modelinden sağlık hizmetleri sağlayıcısının alınan kararın tüm sorumluluğunu üstlendiği yukarıdan aşağıya işleyen bir karar alma modeli arasında değişebilmektedir. Bununla birlikte, ideal durum hekim ile hasta/ebeveynin iş birliği yaparak hastanın tercih ve istekleri doğrultusunda kanıta dayalı bir seçeneği tercih ettiği gerçekten ortak bir karar alma süreci yaşanmasıdır.

Hastaların sağlık teknolojisi tercihlerini daha iyi anlamak için, ortak karar alma amacıyla ihtiyaç duyulan verilerin sınırlılığı ve RA gibi bir kronik hastalığın yönetilmesi sırasında rol oynayan etik ve sosyal meselelerin araştırılması gerekmektedir. RA'ya yönelik ilaçların değişken etkililikleri ve güvenilirlik profilleri dikkate alındığında da hastaların bakış açılarının anlaşılması gerekli hale gelmektedir. Bu nedenle, bu çalışmada yukarıdaki belirleyici faktörlerden bazılarını öğrenebilmek için hasta temsilcileriyle

de görüşmeye karar verilmiştir. Bu açmaçla, kilit bilgi alanlarını ve hasta temsilcilerine yöneltilecek olan soruları kapsayan bir tartışma kılavuzu hazırlanmıştır. Tartışma kılavuzu teknik danışman tarafından incelenmiş ve daha kapsamlı hale getirilmiştir.

Üç hasta derneği temsilcisiyle yarı yapılandırılmış bir niteliksel görüşme yapılmış ve bulgular görüşme metni şeklinde kaydedilmiştir. Delphi panelinden elde edilen bulgular ve hastalarla yapılan görüşmeler daha önce literatür üzerinde yapılan sistematik incelemeden elde edilen bulgularla birleştirilmiştir. Her iki veri toplama yönteminin sonuçları aşağıdaki bölümlerde ayrıntılı olarak açıklanmıştır.

1.3. Raporun Yapısı

Rapor, Avrupa Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Ağı (EUnetHTA'nın) tarafından önerilen metodolojik çerçeve olan - The HTA Core Model® 3.0 doğrultusunda hazırlanmıştır. Bu modelde 9 bölümden oluşan değerlendirme bileşenleri yer almaktadır. Bu bölüm başlıkları; sağlık sorunu ve teknolojinin mevcut kullanımı, teknolojinin tanımı ve teknik özellikleri, güvenlik, klinik etkililik, maliyetler ve ekonomik değerlendirme, etik analiz, organizasyonel yönler, hastalar ve sosyal yönler ile sağlık teknolojilerinin yasal yönleridir. Bu 9 başlık altında sistematik inceleme ve uzman görüşmeleri sonucunda ulaşılan bilgilere raporda detaylı olarak yer verilmiştir.

Bu rapor, RA tedavisinde yeni veya mevcut DMARD kullanımı ile ilgili kapsamlı bir sistematik gözden geçirme ve Türkiye'deki uzmanlardan alınan önemli bulguların ortak değerlendirmesini içermektedir. Uzmanların ilgili çalışmalara kolaylıkla ulaşmasını sağlayacak olan bu raporun, ayrıca, Türkiye'de STD alanında gelişimi desteklemesi de hedeflenmektedir.

Tablo 5. Çalışma Takvimi

Tarih	İlerleme
20 Kasım 2017	Sözleşmenin imzalanması
1 Aralık 2018	Proje başlangıç toplantısı & PICO çerçevesi ve araştırma sorusu
17 Ocak 2018	Geniş katılımlı başlangıç toplantısı
30 Haziran 2018	Başlangıç raporu
27 Temmuz 2018	İlk ilerleme raporu
30 Eylül 2018	İkinci ilerleme raporu
29 Ekim 2018	Sağlık Teknolojisi Değerlendirmesi taslak raporu

Proje planı ve diğer detaylar sonraki bölümde açıklanmıştır.

Tablo 6. Detaylı Proje Takvimi

Proje 4 fazdan oluşmaktadır; çalışmanın kurgulanması, kanıt toplanması, verilerin sentezlenmesi ve son olarak STD raporunun hazırlanmasıdır. Her fazın, aşağıda özetlenen belirli aktiviteleri bulunmaktadır. Faaliyetlerin ve sonuçlarının detaylarına, raporun ana bölümünde ayrıntılı olarak yer verilmiştir.

	RA STD Çalışması Proje Planı	Aralık 2017	Ocak 2018	Şubat 2018	Mart 2018	Nisan 2018	Mayıs 2018	Haziran 2018	Temmuz 2018	Ağustos 2018	Eylül 2018	Ekim 2018	Kasım 2018	Aralık 2018
1	Faz 1: STD Çalışması kurulumu													
1.1	Proje başlangıcı													
1.2	Literatürün sistematik incelemesi için araştırma sorusu													
	PICO çerçevesi geliştirilmesi													
1.3	Literatürün sistematik incelemesinin kapsamı													
1.4	Sistematik inceleme kapsamının finalize edilmesi													
2	Faz 2: STD için gerekli kanıtların toplanması													
2.1	Arama stratejisinin finalize edilmesi													
	Birinci ilerleme raporunun hazırlanması													
2.2	Çalışmalar için araştırmaların yapılması:													
2.3	Sonuçların geçerliliği ve yanlışlıkların minimize edilmesi													
2.4	Kanıtların değerlendirilmesi ve raporlanması													
	Taslak teknik raporun oluşturulması													
2.5	Yerel uzmanlardan ek veri toplanması													

Tablo 6. Devamı

	Aralık 2017	Ocak 2018	Şubat 2018	Mart 2018	Nisan 2018	Mayıs 2018	Haziran 2018	Temmuz 2018	Ağustos 2018	Eylül 2018	Ekim 2018	Kasım 2018	Aralık 2018
RA STD Çalışması Proje Planı													
3													
Faz 3: Verinin analizi, raporun hazırlanması													
3.1													
Veri sentezi ve analizi													
3.2													
Klinik ve radyolojik değerlendirme noktaları													
3.3													
Ekonomik değerlendirme ve sonuçların incelenmesi													
3.4													
Diğer boyutlarında sonuçların incelenmesi													
3.4													
Taslak raporun hazırlanması													
3.5													
SHGM ve diğer paydaşlarla fikir birliği													
4													
Faz 4: Raporun tamamlanması													

2. SAĞLIK SORUNU VE TEKNOLOJİNİN MEVCUT KULLANIMI

2.1. Giriş

Bu bölümde, epidemiyoloji, patofizyoloji, tanı ve tedavi yöntemleri dahil olmak üzere Romatoid Artrit (RA) hakkında bilgi sunulmaktadır. RA'nın tedavi modaliteleri ve daha spesifik olarak günümüzde en yaygın olarak uygulanan tedavi seçeneği olan hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARD'lar) hakkında bilgiler ele alınmaktadır. Değerlendirmeler, Ek'te yer alan HTA Core Model® çerçevesinin (sürüm 3.0) "Health Problem and Current Use of the Technology" (Sağlık Sorunu ve Teknolojinin Mevcut Kullanımı) başlıklı birinci bölümünde bulunan sorulara yanıt vermektedir.

Alta yatan hastalık mekanizması (patofizyoloji), hastalığın doğal öyküsü (hastalığın seyri), mevcut tarama ve tanı yöntemleri, prognoz, epidemiyoloji (insidans, prevalans) ve mevcut güncel tedavi dahil olmak üzere RA'nın kalitatif tanımı sunulmaktadır. Bu boyutta ayrıca söz konusu teknolojinin sağlık sistemi içindeki resmi konumunu tanımlayan pazarlama ruhsatı ve DMARD'lar için geri ödeme durumu ile ilgili yasal bilgiler de yer almaktadır.

2.2. Değerlendirme

Tablo 7. Sağlık Sorunu ve Teknolojinin Mevcut Kullanımı Değerlendirme Alanları

Madde	Konu	Bilgi Kaynağı
Hedef rahatsızlık	RA'nın epidemiyolojisi	Literatür taraması – ilerleyen bölümlerde ele alınmaktadır.
Hedef popülasyon	RA hastası olan yetişkinler	Literatür taraması – ilerleyen bölümlerde ele alınmaktadır.
RA'nın mevcut yönetimi	RA'nın tedavisi için hâlihazırda mevcut olan DMARD'lar nelerdir? RA hâlihazırda yayımlanan kılavuzlara göre ve pratikte nasıl teşhis edilmektedir? RA hâlihazırda yayımlanan kılavuzlara göre ve pratikte nasıl yönetilmektedir?	Literatür taraması – ilerleyen bölümlerde ele alınmaktadır.
Kullanım	Hâlihazırda hangi DMARD'lar mevcut? RA'nın tedavisinde hâlihazırda hangi DMARD'lar kullanılıyor? Hastaların çeşitli DMARD'lara uygunluğuna kim neye göre karar veriyor?	Literatür taraması ve uzmanların görüşü – ilerleyen bölümlerde ele alınmaktadır
Ruhsatlandırma durumu	Hâlihazırda RA için onaylanan DMARD'lar hangileri? DMARD, RA dışında hangi endikasyonlar için onaylıdır?	Literatür taraması ve uzmanların görüşü – ilerleyen bölümlerde ele alınmaktadır
Geri ödeme durumu	DMARD tedavisini kim karşılıyor ve hastalar tarafından bizzat karşılanması halinde geri ödeme nasıl yapılıyor?	Literatür taraması ve uzmanların görüşü – ilerleyen bölümlerde ele alınmaktadır

2.2.1. RA'nın Epidemiyolojisi

RA dünya nüfusunun yaklaşık %1'ini etkileyen, yaygın bir sistemik enflamatuar otoimmün hastalıktır. RA'nın spesifik nedenleri bilinmese de bazı faktörler hastalık oluşumu riskini artırabilmektedir. Araştırmacılar bir dizi genetik ve çevresel faktörü araştırarak bu faktörlerin RA oluşumu riskinde değişikliğe yol açmadığını tespit etmeye çalışmıştır. İlerleyen yaş (60 yaş üzeri), kadınlarda ileri yaş, HLA sınıf II genotipe sahip olmak, sigara kullanımı, obezite ve kadınlarda hiç doğum yapmamış olmak en yaygın riskler arasında yer almaktadır. Genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi nihai olarak sinovit, eklem hasarı ve yapısal kemik hasarıyla sonuçlanan bir dizi immün reaksiyona yol açmaktadır. Bu rahatsızlıklar ise ağrıya, engelliliğe ve duygusal, sosyal ve ekonomik sıkıntılara neden olmaktadır. RA hastalarında mortalitenin artmasına yol açan çeşitli ekstra-artiküler manifestasyonlar ve komorbiditeler görülür (1).

RA dünya genelinde orta seviyede engelliliğe yol açmaya devam etmekte ve etkilenen bireylerde ciddi sonuçlara yol açmaktadır. RA'nın küresel prevalansı 1990 ile 2010 yılları arasında %0,24 (%95 CI %0,23-%0,25) olarak saptanmıştır ve 2010 yılından sonra bu oranda kayda değer bir değişiklik olmamıştır. DALY (Disability Adjusted Life Years - Engelliliğe Ayarlanmış Yaşam Yılı) değeri 1990'da 3,3 milyondan (M) (%95 CI 2,6 M-4,1 M) 2010'da 4,8 milyona (%95 CI 3,7 M-6,1 M) yükselmiştir. Bu artış nüfusun artmasından ve yaşlanmasından kaynaklanmaktadır. Dünya genelinde araştırılan 291 rahatsızlıktan RA, küresel olarak en fazla engelliliğe neden olan rahatsızlıklar arasında sıtmanın bir sıra altında, iyot eksikliğinin ise hemen bir sıra üzerinde, 42. sırada kendine yer bulmuştur [ölçümler YLD (Years Lived with Disability - Sakatlıkla Geçen Yıllar) cinsinden yapılmıştır] (2).

Türkiye'deki RA ve SpA prevalansını belirlemek için ülke çapında yürütülen ilk epidemiyoloji çalışmasında, RA prevalansı nüfus genelinde %0,62 (%95 CI; 0,38-0,86), erkeklerde %0,12 (%95 CI;0,05-0,29) ve kadınlarda ise çok daha yüksek bir prevalans oranı olan %0,98 (%95 CI; 0,58-1,38) olarak hesaplanmıştır (26). En yüksek RA prevalansı 55-64 yaş grubunda (%1,11) görülmüştür. RA prevalansı Kuzey bölgesinde en yüksek olup (%2,00) bu değer önemli bir bölgesel farklılığa işaret etmiştir (3).

ICD 10 sınıflandırmasına göre RA, Enflamatuar poliartropatiler (M05-M14) kategorisine dahildir ve M05 ve M06 burada doğrudan öneme sahiptir (4).

Tablo 8. RA'nın ICD 10 Sınıflandırması

Enflamatuar Poliartropatiler (M05-M14)
M05 Seropozitif RA (romatizmal ateş (I00); juvenil RA (M08) ve omurga artrit (M45))
<i>M05.0 Felty Sendromu</i>
<i>M05.1 Romatoid Akciğer Hastalığı</i>
<i>M05.2 Romatoid Vaskülit</i>
<i>M05.3 Diğer organ ve sistemleri etkileyen RA</i>
<i>M05.8 Diğer Seropozitif RA</i>
<i>M05.9 Seropozitif RA, Belirtilmemiş</i>
<i>M05.0 Diğer organ ve sistemleri etkileyen RA</i>

Tablo 8. Devamı

Enflamatuar Poliartropatiler (M05-M14)
M06 Diğer RA
<i>M06.0 Seronegatif RA</i>
<i>M06.1 Erişkin Erken Başlangıçlı Still Hastalığı</i>
<i>M06.2 Romatoid Bursit</i>
<i>M06.3 Romatoid Nodül</i>
<i>M06.4 Enflamatuar Poliartropati</i>
<i>M06.8 Diğer Belirtilmeyen RA</i>
<i>M06.9 RA, Belirtilmemiş</i>

RA'nın doğal öyküsü, genel nüfus üzerinde yapılan uzun süreli çalışmalar temel alınarak modellenmiştir. Bu modele göre hastalık gelişiminin genetik risk ile başlayan bir "klinik öncesi fazı" (faz 1) bulunur. Bu fazı asemptomatik enflamasyon ve otoimmünite (faz 2) ve ardından semptomatik enflamatuar artrit (IA) (faz 3) progresyon takip eder. Bunun devamında ise sınıflandırılabilir RA'ya (faz 4) progresyon gerçekleşebilir. RA, tedavi edilmemesi halinde, eklem ağrısı başta olmak üzere birçok kısa süreli komplikasyona neden olabilir. Ayrıca, RA tüm vücudu etkilediği için hastalar tedavi olmadığında halsizlik, ateş ve yorgunluk da yaşayabilir (5).

Tedavi edilmeyen RA aynı zamanda enfeksiyon riskini de artırabilir; Arthritis Foundation'a göre, RA ne kadar şiddetli olursa enfeksiyon riski de o kadar artar. Tedavi edilmemesi halinde ortaya çıkabilecek uzun süreli komplikasyonlar arasında hareket kabiliyetini son derece kısıtlayan eklem deformiteleri, kan damarlarında iltihap nedeniyle vasküler komplikasyonlar ve ateroskleroz progresyonu yer alır. Ayrıca iskemik kalp hastalığı ve inme gibi kardiyovasküler komplikasyonların riski artabilir ve bireyin yaşam süresinde genel azalma görülebilir.

Amerikan Romatoloji Cemiyeti'nin 2016 ACR/ARHP Yıllık Toplantısında sunulan araştırma bulgularına göre, RA hastalarında kalp krizi ve inme riski uzun süredir Tip 2 Diyabet hastası olan kişilerin risk düzeyine benzerdir (6). Trends in Cardiovascular Medicine'de, Şubat 2017'de yayımlanan diğer bir çalışmaya göre ise RA hastaları genel nüfusun iki katı oranında kalp hastalığı riski taşımaktadır (7).

2.2.2. RA'nın Patofizyolojisi

RA'nın patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Genetik olarak duyarlı bireylerde potansiyel ekstra-artiküler belirtiler ile birlikte sinovyal hipertrofiye ve kronik eklem iltihabına neden olan bir otoimmün reaksiyon başlatan, harici bir tetikleyicinin (örn. sigara içmek, enfeksiyon veya travma) etkili olduğu düşünülmektedir (8).

RA'nın patofizyolojisi Bölüm 3.2.1'de detaylı olarak incelenmiştir.

2.2.3. RA'nın Toplumsal ve Tarihi Tanımı

RA'nın modern tıp tarafından kabul gören ilk tanımına Augustin Jacob Landré-Beauvais'nin 1800 tarihli tezinde rastlanılmaktadır. Landré-Beauvais'nin tezi RA'ya ilişkin kabul edilen ilk tıbbi rapor olmasına rağmen, bazı araştırmacılar bu hastalığın antik metinlerde de tanımlandığını ileri sürmektedir. Yunan filozof Hipokrat şu ifadeleri kullanmıştır.

...Genellikle otuz beş yaşlarında ortaya çıkan artrit hastalığında el ve ayakların etkilenmesi arasında çok uzun bir zaman aralığı söz konusu değildir; her ikisi de yapısal olarak benzer bir hal alıp zayıf ve ince bir görünüme bürünür... Artrit çoğu hastada ayaklardan ellere, ardından dirsek ve dizlere ve daha sonra da kalçaya geçmektedir. Hastalık çok büyük bir hızla yayılmaktadır...

Hipokrat burada büyük olasılıkla bir RA hastasından bahsetmektedir. Yunan hekim Arataeus, Sezar'ın hekimi Scribonius, Bizanslı hekim Soranus, İmparator Konstantin IX'un danışmanı Michael Psellus'un ve diğer birçok antik çağ hekiminin yazılarında da benzer tanımlamalar bulunmaktadır (9).

Landré-Beauvais, günümüzde RA olarak adlandırdığımız hastalığın semptom ve belirtilerini ilk fark ettiği sadece 28 yaşındaydı ve Fransa'da Saltpêtrière hastanesinde asistan hekim olarak görev yapıyordu. O tarihte bilinen başka hiçbir hastalıkla (örneğin "romatizma" veya osteoartrit) açıklanamayan şiddetli eklem ağrısı çeken birçok hastayı muayene ve tedavi etti. Gutun aksine, esas olarak yoksul insanları ve erkeklerden daha çok kadınları etkileyen bu hastalık, insanların takdirini kazanma ve çalışmalarının karşılığında para kazanma güdüsüyle hareket eden ve dolayısıyla genellikle daha varlıklı hastaları tedavi etmeyi yeğleyen diğer hekimler tarafından göz ardı edilmişti. Landré-Beauvais, bu hastaların Goutte Asthénique Primitive, yani "Primer Astenik Gut" adını verdiği daha önce karakterize edilmemiş bir hastalıktan muzdarip olduğu varsayımında bulundu. Landré-Beauvais yanlış bir şekilde RA'yı gutun bir akrabası olarak sınıflandırmış olsa da ileri sürdüğü tez, kemik ve eklem bozuklukları alanındaki diğer araştırmacıları bu hastalığı araştırmaya teşvik etmiştir (9).

RA araştırmalarına katkıda bulunan bir diğer önemli şahıs da 19. yüzyılın ortaları ile sonlarına doğru görev yapan bir İngiliz hekim olan Alfred Garrod'du. Alfred Garrod, gutu diğer artrit hastalıklarından ayırt eden ilk kişi oldu. Alfred Garrod'un dördüncü oğlu olan Archibald Garrod da RA alanında araştırmalar yapmıştır. 1890'da geniş kapsamlı bir kitap olan Treatise on Rheumatism and Rheumatoid Arthritis'i kaleme aldı. Bu kitapta, ilk olarak Landré-Beauvais tarafından keşfedilen ve daha sonra kendi babası tarafından "Romatoik Gut" olarak anılan hastalığı ifade etmek için "Romatoid Artrit" terimini kullandı. Hastalığın keşfini izleyen 120 yıl boyunca, aynı hastalığı tanımlamak için bir düzineden fazla terim kullanılmıştır. Archibald Garrod, hastalığın insan vücudundaki etki şeklini daha iyi açıkladığı için hastalığı "Rheumatoid Arthritis" olarak adlandırmayı tercih etmiştir (9).

20. yüzyılda, Amerikan hekim Charles Short, Archibald Garrod'un paleopatolojik iddialarını sorguladı ve Archibald Garrod'un sunduğu Antik Köken hipotezini çürütmeye çalıştı. Short, Archibald Garrod'un kaynak olarak gösterilen orijinal paleontolojik bildirimleri inceledikten sonra ankilozan spondilit, osteoartrit ve gut tanılarının hepsinin iskelet numunelerinde doğrulanmış olduğunu fark etti. Diğer taraftan, kesin bir RA tanısı bulamadı, sadece tatmin edici bulmadığı RA iddialarıyla karşılaştı. Archibald Garrod'un görüşlerinin temelsiz olduğunu iddia eden Short, aksine ilişkin yeterli kanıt bulunmaması nedeniyle RA'nın aslında modern çağda ortaya çıkmış olan bir hastalık olduğu hipotezini ileri sürdü. Geçmişte başka kişiler de benzer varsayımlarda bulunmuş olsa da, RA'nın yakın geçmişte ortaya çıkmış olan bir hastalık olduğu görüşü genellikle Short'un çalışmasına dayandırılmaktadır (9).

Tarihi tıbbi metinler ve resimler üzerinde yapılan analizlere ek olarak, otopsi çalışmaları da bir hastalığın geçmişteki prevalansı hakkında bilimsel veri toplanmasına imkan sağlamaktadır. RA konusunda yaygın olarak kabul gören antik tıbbi metinler bulunmaması, araştırmacıları paleopatolojik çalışmalara dönmek durumunda bırakmıştır. Genellikle yumuşak doku bulunmayan gömülü iskelet kalıntılarının

doğası nedeniyle, kemik ve eklem hastalıkları (RA dahil) çoğunlukla post-mortem numuneler üzerinde araştırılması kolay hastalıklardandır (9).

Profesör Flinders Petrie ve Sir Armand Ruffer tarafından 19. yüzyılın sonlarında ve 20. yüzyılın başlarında birbirlerinden bağımsız olarak yürüttükleri, iki ön paleopatolojik çalışmada, RA'yı andıran iskelet hasarlarının görüldüğü Mısır kökenli insan vücudu kalıntıları bulunmuştur. Ruffer'in çalışması yakından incelendiğinde birçok potansiyel ankiroz spondilitin (AS) vakası görülürken, hiçbir kesin RA vakası görülmemektedir. Ruffer ve Petrie'nin çalışmaları genel olarak antik çağlarda RA'nın varlığına dair ikna edici kanıt olarak kabul edilmemektedir. Bununla birlikte, bu çalışmaları, antik insan vücudu kalıntılarında romatik hastalıklara ilişkin kanıtlar tespit edilebildiğini göstermiştir. Ne yazık ki, bu öncü çalışmalar modern paleopatolojik yöntemler geliştirilmeden önce yapılmıştı. Ayrıca, RA ve AS genetik çalışmalar yoluyla birbirinden kesin olarak ayırt edilmesi 1970'li yıllara kadar mümkün değildi (9).

RA'nın kökeni ve etyolojisi ile ilgili son araştırmalarda hastalığın nedenine dair bir moleküler perspektif sunularak hastalığın genetik nedenlere bağlı olarak ortaya çıktığı vurgulanmaktadır. Sigara kullanımı ve belirli enfeksiyonlar gibi bazı çevresel nedenler de hastalığın gelişimine katkıda bulunabilir. Araştırmacılar yukarıda belirtilen nedenlerin (sigara kullanımı, enfeksiyöz tetikleyiciler vb.) aslında hastalığın nedenleri olmadığını, risk faktörleri olduğunu ileri sürmüştür. Bu durum, antik dönemde RA'nın hem Amerika kıtasında hem de Eski Dünya'da (Avrupa, Asya ve Afrika) mevcut olabileceğini, ancak önemli çevresel tetikleyicilerin azlığından Eski Dünya'da, çok nadir görüldüğü anlamına gelmektedir. Yarım küreler arasındaki ticaret rotalarının açılmasından sonra belirli risk faktörleri (özellikle tütün) dünyada daha önce mevcut olmadıkları bölgelere taşınmış olabilir ve RA'nın nihai olarak Eski Dünya'da daha yaygın bir hastalık olarak ortaya çıkmasına katkıda bulunmuş olabilir (9).

2.2.4. RA'nın Klinik Tanısı (ACR ve EULAR Kriterleri)

Geçmişte, RA tanısı için 1987 Amerikan Romatoloji Cemiyeti (ACR) kriterleri esas alınmaktaydı. Bu kriterler artrit semptomlarının zaman içinde varlığını sürdürmesine bağlıydı; ancak, bu sınıflandırma sistemi erken enflamatuvar artrit olan hastaları tespit etmede başarısız olmuştur. Bu nedenle, ACR ve Avrupa Romatizma ile Mücadele Birliği (EULAR) erken artrit için eklem tutulumunu, otoantikör durumunu, akut-faz yanıtını ve semptom süresini değerlendirmeye alan yeni sınıflandırma kriterleri geliştirmenin yanı sıra yeni başvuran hastalarda, RA'ya özgü eroziv hastalığı bulunan hastalarda ve tedavi alan veya almayan inaktif hastalığa sahip kişilerde RA sınıflandırmasına ilişkin kriterleri revize etmiştir. RA için altın standart niteliği taşıyan bir test bulunmamaktadır; dolayısıyla, tanı birçok parametreye bağlı olarak konulmaktadır (10).

ACR/EULAR sınıflandırma sistemi, Tablo 9'da ayrıntılı olarak belirtildiği gibi, RA tanısı için 4 parametreyi bir araya getiren puan bazlı bir algoritmadır. Tedaviden sorumlu hekim tarafından bu 4 parametreden her birine puan verilerek maksimum 10 puanlık bir toplam puan elde edilir (11).

4 parametrenin toplam puanı 6/10 veya daha yüksekse RA tanısı konulur. Puanı 6/10'dan daha düşük olan hastalar zaman içinde yeniden değerlendirmeye alınmalıdır. Hastalarda RA'ya özgü eroziv değişiklikler zaten meydana gelmişse hastalar RA tanımına uygundur ve bu tanı algoritmasının uygulanması gerekmez.

Eklem tutulumu, muayene sırasında görülen şişlik veya hassasiyetten anlaşılır. Sinovitin varlığı ise görüntüleme yoluyla doğrulanabilir.

Tablo 9. RA İçin Puanlama Sistemi

Eklem tutulumu için puanlama sistemi	
1 büyük eklem (örn. omuzlar, dirsekler, kalçalar, dizler, ayak bilekleri)	0 puan
2-10 büyük eklem	1 puan
1-3 küçük eklem (büyük eklemlerin tutulumu ile birlikte veya onsuz), örn. MCP, PIP, ikinci ila beşinci MTP, işaret parmağı interfalangeal (IP) eklem ve el bileği eklemleri	2 puan
4-10 küçük eklem (büyük eklemlerin tutulumu ile birlikte veya onsuz)	3 puan
10'dan fazla eklem (en az 1 küçük eklem, artı büyük ve ilave küçük eklemler veya temporomandibular, akromioklaviküler veya sternoklaviküler gibi eklemlerin herhangi bir kombinasyonu)	5 puan
Seroloji testleri için puanlama sistemi	
Negatif romatoid faktör (RF) ve negatif anti-sitrülenmiş protein antikoru (ACPA; ACR/EULAR kriter setinde anti-siklik sitrülenmiş peptit [anti-CCP] olarak test edilir)	0 puan
Düşük pozitif RF veya düşük pozitif ACPA	2 puan
Yüksek pozitif RF veya yüksek pozitif ACPA	3 puan
Akut faz reaktanları için puanlama sistemi	
Normal C-reaktif protein (CRP) ve normal eritrosit sedimentasyon hızı (ESR)	0 puan
Anormal CRP veya anormal ESR	1 puan
Hastaların semptom süresine ilişkin yaptıkları bildirimler için puanlama sistemi / etkilenen eklemlerdeki belirtiler	
6 haftadan kısa	0 puan
6 hafta veya daha uzun	1 puan

2.2.5. ACR / EULAR Tanı Kriterlerinin Geçerliliği

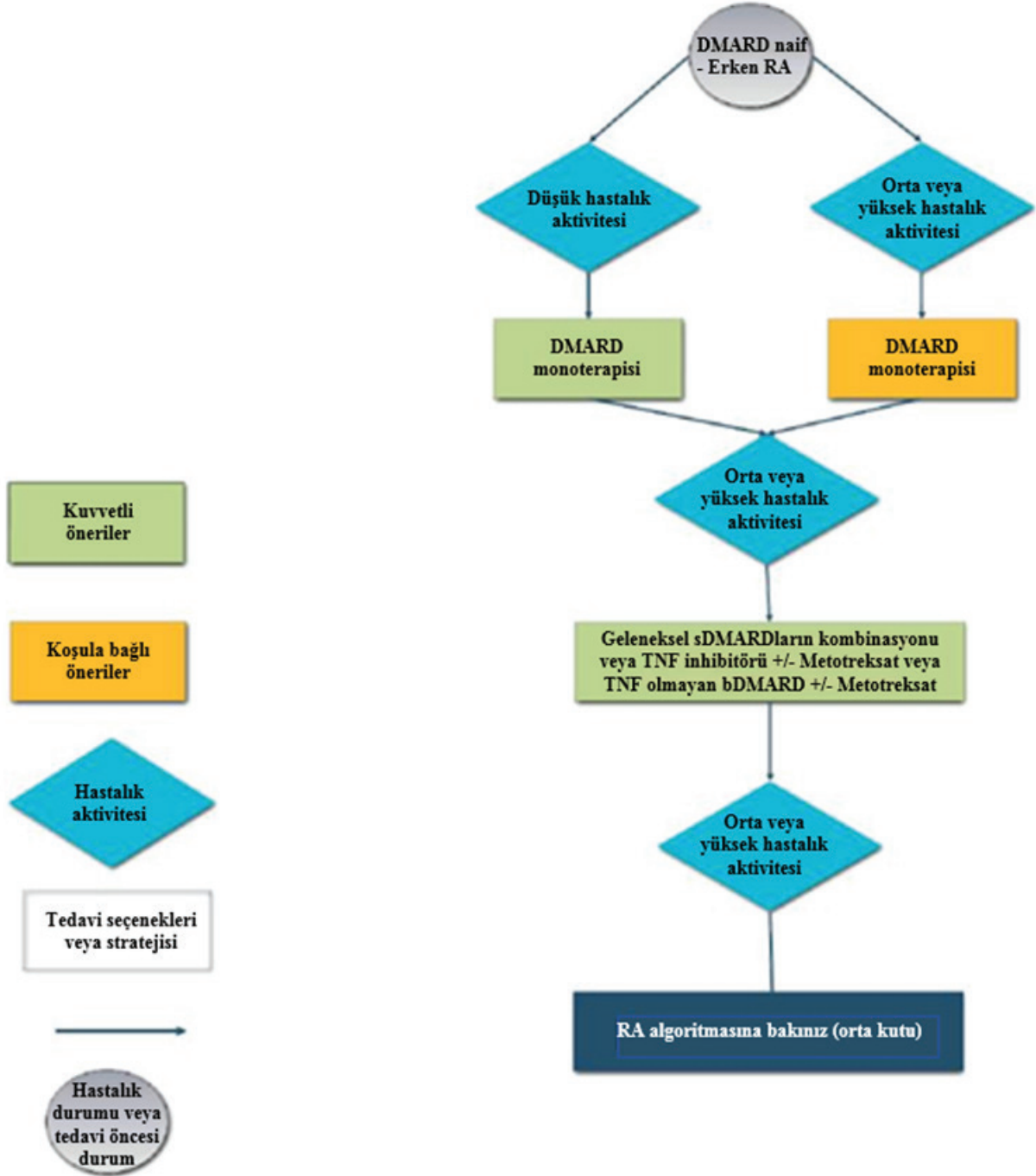
Radner ve ark. tarafından yapılan bir incelemede, 2010 ACR/EULAR kriterlerinin RA tanısı için toplanmış duyarlılığının 0,82 (%95 güven aralığı [CI], 0,79-0,84) ve özgüllüğünün 0,61 (%95 CI, 0,59-0,64) olduğu tespit edilmiştir. 2010 ACR/EULAR kriterlerinin doğrudan 1987 ACR kriterleriyle karşılaştırıldığı bir araştırma üzerinde bu yazarlar tarafından yapılan incelemede, ACR/EULAR kriterlerinin daha düşük genel özgüllük (-0,04) pahasına daha yüksek genel duyarlılığa (1987 kriterlerine kıyasla +0,11) sahip olduğu tespit edilmiştir. Bu durum, tedaviye başlanmadan önce belirli işaretler beklenerek vakit kaybedilmesi yerine hastaları hastalık seyrinin erken evresinde belirlenmesine doğru bir yönelim olduğunu işaret etmektedir (11,12).

2.2.6. RA için Tedavi Seçenekleri: Yıllar içinde

RA hastaları için optimum bakım, hem farmakolojik tedavileri hem de farmakolojik olmayan tedavileri kapsayan, tümleşik bir yaklaşımdan oluşmaktadır. Bu hastalık için egzersiz, diyet, masaj, danışmanlık, stres azaltma, fizik tedavi ve cerrahi gibi birçok farmakolojik olmayan tedavi mevcuttur. Hastanın ve hasta ailesinin terapötik programın tasarım ve uygulama sürecinde aktif olarak yer alması ve kullanılan tedavilerin

gereçlerinin kendilerine açıklanması moralin artırılmasına ve uyumun sağlanmasına yardımcı olur.

İlaç bazlı tedaviler; steroid olmayan antienflamatuar ilaçlar (NSAID'ler), biyolojik olmayan ve biyolojik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARD'lar), immünoşüpresanlar ve kortikosteroidler dahil birçok farklı ajan sınıfını içerir. DMARD'lar ile erken tedavi, hastalık progresyonunu geç tedaviye kıyasla daha etkili bir şekilde geciktirebildiği ve potansiyel olarak daha fazla remisyonu tetikleyebildiği için standart bakım haline gelmiştir (13,14,15).



Şekil 2. ACR'ye Göre RA Tedavi Algoritması

Amerikan Romatoloji Cemiyeti (ACR), 2008 yılında RA hastaları için biyolojik olmayan ve biyolojik DMARD'ların kullanımına ilişkin tavsiyeler ve algoritmalar hazırlamıştır ve bunları daha sonra 2012 ve 2015 yıllarında güncellemiştir (12).

Tanı konulduktan sonra tedavinin ana hedefleri hastalık aktivitesini kontrol altına almak, eklem hasarı hızını yavaşlatmak ve ayrıca ağrı, sertlik, iltihap ve komplikasyonları en aza indirmektir. Kullanılan farmakolojik tedaviler arasında biyolojik olmayan ve biyolojik DMARD'lar ile kortikosteroidler, NSAID'ler ve analjezikler gibi yardımcı ajanlar yer almaktadır.

ACR'nin 2015 RA farmakolojik tedavi kılavuzlarında 6 ana konuya odaklanılmaktadır:

- 1. İlaçların kademeli olarak azaltılması ve bırakılması ve hedefe yönelik tedavi yaklaşımı dahil olmak üzere geleneksel / konvansiyonel sentetik sDMARD'lar, biyolojik DMARD'lar ve hedefe yönelik sentetik tsDMARD tofasitinib kullanımı;**
- 2. Glukokortikoidlerin kullanımı**
- 3. Yüksek riskli popülasyonlarda DMARD'ların kullanımına dikkat edilmesi**
- 4. DMARD'ların reçete edildiği hastalarda aşı kullanımı**
- 5. bDMARD ve tsDMARD alan hastalar için tüberküloz taraması**
- 6. csDMARD için laboratuvar izlemesi**

Görüldüğü üzere 6 ana konudan 5'i DMARD'larla ilgilidir. Bu durum söz konusu ilaçların RA yönetiminde oynadığı kilit rolü vurgulamaktadır.

DMARD'lar RA'nın başarıyla tedavi edilmesinde en önemli etkidir. Bu ajanlar hastalık progresyonunu ve dolayısıyla kemik yıkımını ve müteakip işlev kaybını geciktirebilmekte veya engelleyebilmektedir. Başarılı DMARD tedavisi başka antienflamatuar veya analjezik ilaçlara duyulan ihtiyacı ortadan kaldıracaktır; ancak, DMARD'lar tam olarak etkisini gösterene kadar ağrı ve şişliği azaltmak için köprü tedavi olarak antienflamatuar veya analjezik ilaçlar kullanılması gerekebilecektir. Birçok araştırmada, RA için DMARD'lar ile erken tedavi uygulanmasının (hastalık başlangıcından sonraki aylar içinde) geç tedaviye kıyasla hastalık progresyonunu daha etkili bir şekilde geciktirebileceği ve aynı zamanda daha fazla remisyonu tetikleyebileceği ortaya konulmuştur. Dolayısıyla, erken DMARD tedavisi (semptomların ortaya çıkmasından sonra 6 ay içinde) bakım standardı haline gelmiştir (16).

Erken evre artrit olan hastalar, RA tanısı ve tedavisi alanında deneyime sahip hekimler tarafından değerlendirilmeli ve gerekirse bu hekimlere sevk edilmelidir (17).

ACR'nin en son tavsiyelerine göre, hastaların biyolojik olmayan veya biyolojik DMARD'lar ile farmakolojik tedavi almadan önce pnömokok, hepatit, grip, insan papilloma virüsü (HPV) ve herpes zoster virüsü (HZV) aşılarını olması gerekmektedir (2015'te güncellenen ACR tavsiyelerine eklenmiştir) (12).

DMARD'lar biyolojik olmayan ve biyolojik ajanlar olarak sınıflandırılabilir. Biyolojik olmayan DMARD'lar aşağıdakileri içerir:

Metotreksat (MTX)	Sulfasalazin (SSZ)
Hidroksiklorokin (HCQ)	Siklosporin
Azatioprin (AZA)	Leflunomid

Biyolojik DMARD'lar TNF inhibitörleri (anti-TNF veya TNF biyolojik ajanları) ve TNF inhibitörü dışı ilaçlar olarak sınıflandırılabilir:

TNF inhibitörleri (Anti-TNF veya TNF biyolojik ajanları)	TNF inhibitörleri (Anti-TNF veya TNF biyolojik ajanları) dışı ilaçlar
Etanersept	Rituksimab
İnfliksımab	Anakinra
Adalimumab	Abatasept
Sertolizumab	Tosilizumab
Golimumab	Tofasitinib

2.2.7. RA Yönetimine İlişkin DMARD Kullanımıyla İlgili ACR Kılavuzları

ACR VE EULAR'ın DMARD kullanımına ilişkin temel tavsiyelerini tavsiyeleri yukarıda özetlenmiş olup iki kuruluşun tavsiyeleri birbiriyle önemli ölçüde örtüşmektedir. Tavsiyeler kuvvetli ve koşula bağlı olarak derecelendirilmiş olup, erken evre ve yerleşik RA için birbirinden ayrı tavsiyeler mevcuttur (12).

Tablo 10. DMARD Kullanarak RA Yönetimi İçin ACR Kılavuzları

Paydaş	Kuvvetli Tavsiye	Koşula Bağlı Tavsiye
Hastalar	Sizin durumunuzdaki birçok kişi tavsiye edilen eylem planını tercih etmektedir, yalnızca çok az kişi bu eylem planını tercih etmemektedir.	Sizin durumunuzdaki kişilerin çoğu tavsiye edilen eylem planını tercih etmektedir, birçoğu ise bu eylem planını tercih etmemektedir.
Klinisyenler	Hastaların çoğu için tavsiye edilen eylem planı uygulanmalıdır.	Hastalara, değerlerine uygun şekilde karar almada yardımcı olmaya hazırlıklı olunmalıdır.
Politika Yapıcılar	Tavsiye çoğu durumda bir politika olarak uyarlanabilmektedir.	Tartışmaların yeterli ölçüde yürütülmesi ve paydaş katılımının sağlanması gerekmektedir.

Tablo 11. Erken RA'lı Hastalara Yönelik ACR Tavsiyeleri

Erken RA'lı hastalara yönelik tavsiyeler	Kanıt düzeyi
▶ Hastalık aktivitesi düzeyinden bağımsız olarak, bir hedefe yönelik tedavi stratejisi izleyiniz.	Düşük (17)
▶ Hastalık aktivitesi düşük düzeydeyse, daha önce hiç DMARD almamış olan hastalarda: <ul style="list-style-type: none"> • İkili tedavi yerine DMARD monoterapisini kullanınız (tercihen metotreksat) • Üçlü tedavi yerine DMARD monoterapisini kullanınız (tercihen metotreksat) 	Düşük (18-21) Düşük (22-25)
▶ Hastalık aktivitesi orta veya yüksek düzeydeyse, daha önce hiç DMARD almamış olan hastalarda: <ul style="list-style-type: none"> • İkili tedavi yerine DMARD monoterapisini kullanınız. • Üçlü tedavi yerine DMARD monoterapisini kullanınız. 	Orta (18, 20, 21) Yüksek (22-25)
DMARD monoterapisine (glukokortikoidler içeren veya içermeyen) rağmen hastalık aktivitesi orta veya yüksek düzeyde seyretmeye devam ederse, tek başına DMARD monoterapisine devam etmek yerine DMARD'lerden oluşan bir kombinasyon tedavisini veya bir anti-TNF veya bir anti-TNF dışı biyolojik ajan (metotreksat ile birlikte veya onsuз tüm seçenekler, herhangi bir sıraya göre) kullanınız.	Düşük (26-28)
▶ DMARD'lara rağmen hastalık aktivitesi orta veya yüksek düzeyde seyretmeye devam ediyorsa: <ul style="list-style-type: none"> • Tofasitinib monoterapisi yerine bir anti-TNF monoterapisini kullanınız. • Tofasitinib + metotreksat yerine bir anti-TNF + metotreksat kullanınız. 	Düşük (29) Düşük (30)
▶ DMARD'lara veya biyolojik ajan tedavilerine rağmen hastalık aktivitesi orta veya yüksek düzeyde seyretmeye devam ediyorsa düşük dozlu glukokortikoidler ekleyiniz.	Orta (31-37) Düşük (31-37)
▶ Hastalık alevlenirse mümkün olan en düşük dozda ve mümkün olan en kısa süreyle uygulanmak üzere kısa süreli glukokortikoidler ekleyiniz.	Çok düşük (38-43)

Tablo 12. Yerleşik RA'lı Hastalara Yönelik ACR Tavsiyeleri

Yerleşik RA'lı hastalara yönelik tavsiyeler	Kanıt düzeyi
▶ Hastalık aktivitesi düzeyinden bağımsız olarak, bir hedefe yönelik tedavi stratejisi izleyiniz.	Orta (44-46)
▶ Hastalık aktivitesi düşük düzeydeyse, daha önce hiç DMARD almamış olan hastalarda anti-TNF yerine DMARD monoterapisini (tercihen metotreksat) kullanınız.	Düşük (47, 48)
▶ Hastalık aktivitesi orta veya yüksek düzeydeyse, daha önce hiç DMARD almamış olan hastalarda: <ul style="list-style-type: none"> ▶ Tofasitinib yerine DMARD monoterapisini kullanınız (tercihen metotreksat) ▶ Kombinasyon tedavisi yerine DMARD monoterapisini kullanınız (tercihen metotreksat) 	Yüksek (49) Orta (18, 20-25)

devamı...

Tablo 12. Devamı - 1

Yerleşik RA'lı hastalara yönelik tavsiyeler	Kanıt düzeyi
► DMARD monoterapisine rağmen hastalık aktivitesi orta veya yüksek düzeyde seyretmeye devam ederse tek başına DMARD monoterapisine devam etmek yerine geleneksel DMARD'lardan oluşan bir kombinasyon tedavisini kullanınız veya bir anti-TNF veya bir anti-TNF dışı biyolojik ajan veya tofasitinib (metotreksat ile birlikte veya onsuз tüm seçenekler, herhangi bir sıraya göre) ekleyiniz.	Orta ila Çok Düşük (23, 26, 29, 30, 47, 48, 50-59)
► Hali hazırda DMARD almayan hastalarda anti-TNF tedavisine rağmen hastalık aktivitesi orta veya yüksek düzeyde seyretmeye devam ediyorsa, anti-TNF monoterapisine devam etmek yerine anti-TNF tedavisine bir veya iki DMARD ekleyiniz.	Yüksek (60-65)
► Tek bir anti-TNF kullanılmasına rağmen hastalık aktivitesi orta veya yüksek düzeyde seyretmeye devam ediyorsa <ul style="list-style-type: none"> • Başka bir anti-TNF (Metotreksat ile birlikte veya onsuз) yerine bir anti-TNF dışı biyolojik ajan (Metotreksat ile birlikte veya onsuз) kullanınız. • Tofasitinib yerine (Metotreksat ile birlikte veya onsuз) bir anti-TNF dışı biyolojik ajan (Metotreksat ile birlikte veya onsuз) kullanınız. 	Düşük ila çok düşük (66-72) Çok Düşük*
► Tek bir anti-TNF dışı biyolojik ajan kullanılmasına rağmen hastalık aktivitesi orta veya yüksek düzeyde seyretmeye devam ediyorsa, tofasitinib yerine (Metotreksat ile birlikte veya onsuз) başka bir anti-TNF dışı biyolojik ajan (Metotreksat ile birlikte veya onsuз) kullanınız.	Çok düşük*
► Birçok (2'den fazla) ardışık anti-TNF tedavisi kullanılmasına rağmen hastalık aktivitesi orta veya yüksek düzeyde seyretmeye devam ediyorsa, başka bir anti-TNF veya tofasitinib yerine (metotreksat ile birlikte veya onsuз), ilk önce bir anti-TNF dışı biyolojik ajan (metotreksat ile birlikte veya onsuз) kullanınız.	Çok düşük*
► Birçok anti-TNF tedavisi kullanılmasına rağmen hastalık aktivitesi orta veya yüksek düzeyde seyretmeye devam ediyorsa ve bir anti-TNF dışı biyolojik ajan kullanılması mümkün değilse, başka bir anti-TNF yerine (Metotreksat ile birlikte veya onsuз) tofasitinib (Metotreksat ile birlikte veya onsuз) kullanınız.	Düşük (29, 30)
► En az bir anti-TNF ve en az bir anti-TNF dışı biyolojik ajan kullanılmasına rağmen hastalık aktivitesi orta veya yüksek düzeyde seyretmeye devam ediyorsa: <ul style="list-style-type: none"> • İlk önce tofasitinib yerine başka bir anti-TNF dışı biyolojik ajan (Metotreksat ile birlikte veya onsuз) kullanınız • Hastalık aktivitesi orta veya yüksek düzeyde seyretmeye devam ediyorsa başka bir anti-TNF yerine metotreksat ile birlikte veya onsuз tofasitinib kullanınız. 	Çok düşük (29, 30) Çok düşük (29)
► DMARD, anti-TNF veya biyolojik olmayan bir tedavi kullanılmasına rağmen hastalık aktivitesi orta veya yüksek düzeyde seyretmeye devam ediyorsa kısa süreli, düşük dozlu glukokortikoid tedavisi ekleyiniz.	Yüksek ila Orta (33, 41, 76, 77)
► DMARD, anti-TNF veya anti-TNF dışı biyolojik ajan tedavisi alan hastalarda hastalık alevlenirse mümkün olan en düşük dozda ve mümkün olan en kısa süreyle uygulanmak üzere kısa süreli glukokortikoidler ekleyiniz.	Çok düşük (40-43)

devamı...

Tablo 12. Devamı - 2

Yerleşik RA'lı hastalara yönelik tavsiyeler	Kanıt düzeyi
<p>► Hasta remisyondaysa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DMARD tedavisini kademeli olarak azaltınız • Anti-TNF, anti-TNF dışı biyolojik ajan veya tofasitinib tedavisini kademeli olarak azaltınız. 	Düşük (78) Orta ila Çok düşük (79, 80)
<p>► Hastalık aktivitesi düşükse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DMARD tedavisine devam ediniz • İlgili ilacı bırakmak yerine anti-TNF, anti-TNF dışı biyolojik ajan veya tofasitinib tedavisine devam ediniz. 	Orta (78) Yüksek ila Çok düşük (79, 80)
► Hastanın hastalığı remisyondaysa tüm RA tedavilerini bırakmayınız.	Çok düşük*

* Hiçbir çalışma bulunmadığı için kanıtların kalitesi çok düşük düzeydedir ve tavsiye için klinik deneyim esas alınmıştır.

2.2.8. RA Yönetimine İlişkin Avrupa Romatizma ile Mücadele Birliği (EULAR) Kılavuzları

EULAR, DMARD'lar ile RA yönetimi için ilk tavsiye setini 2010'da hazırlamış ve tavsiyelerini 2013'te güncellemiştir. EULAR kılavuzları; ulusal romatoloji dernekleri ve bölgesel birliklerinin (örn. Kanada, Fransa, Almanya, Meksika, Asya-Pasifik Romatoloji Dernekleri Birliği (APLAR), Panamerikan Romatoloji Dernekleri Birliği (PANLAR) yanı sıra düzenleyici makamlarının kendi tavsiyelerini geliştirmek için referans aldıkları bir kaynaktır (16).

Türkiye'de, RA hastalarının yönetimi romatologlar ve FTR uzmanları tarafından yapılmaktadır. Türkiye'de bu uzmanlıklar 2 dernek ile temsil edilmektedir. FTR veya Romatoloji uzmanları ile romatizmal hastalıkların tanı ve tedavisi ile ilgilenen diğer uzman hekimlerin üye olduğu dernek Türkiye Romatizma Araştırma ve Savaş Derneği (TRASD), Romatoloji uzmanlarının üye olduğu dernek ise Türkiye Romatoloji Derneği'dir (TRD).

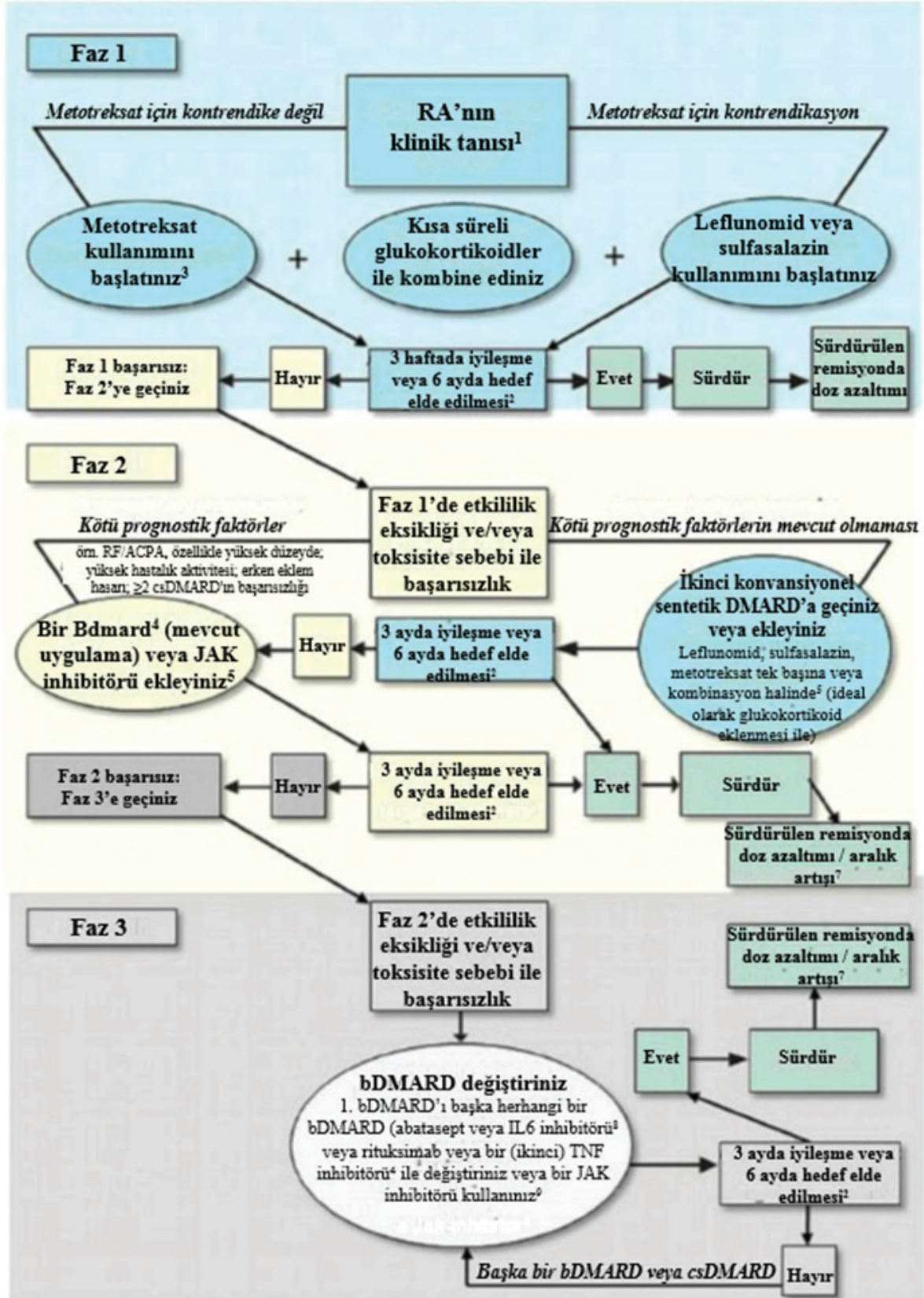
1947 yılında kurulan Türkiye Romatizma Araştırma ve Savaş Derneğinin amacı; Romatizmal hastalıklar alanında bilimsel gelişmelere katkı sağlamak, insanların bu alanda yüksek standartlarda sağlık hizmeti alması için çalışmalar yapmak, meslektaşlar arasında dayanışmayı, bilimsel ve sosyal ilişkileri geliştirmektir. Dernek sivil toplum faaliyetlerinin etkinleştirilmesi ve geliştirilmesini sağlamak ve bu konuda çalışmalar yapan kişilere, kuruluşlara da destek vermeyi amaçlamaktadır. TRASD, ACR ve EULAR tavsiyelerini büyük ölçüde benimseyerek yerel Türkçe kılavuzlar hazırlamıştır.

Türkiye Romatoloji Derneği (TRD), 1993 yılında kurulmuştur. Derneğin ilk adı Romatoloji Araştırma ve Eğitim Derneği (RAED) olarak belirlenmiştir. 2012 yılında ise derneğin adı Türkiye Romatoloji Derneği (TRD) olarak değiştirilmiştir. TRD'nin amacı, konusu ile ilgili bilimsel araştırmaları ve hekim eğitimini desteklemek, romatoloji uzmanlarının sayı ve niteliğini artırarak ülke geneline yaymaktır. Ayrıca hekimler tarafından romatoloji ile ilgili yapılacak çalışmaları özendirme ve desteklemek, romatizmal hastalıkların toplumun geniş kesimlerince tanınmasını sağlamak ve romatizma hastalarını hastalıkları konusunda bilgilendirmek için çalışmalar yapmaktır.

EULAR'ın en son kılavuzlarında 4 ana prensip ve 12 tavsiye yer almaktadır. Tavsiyelerde konvansiyonel sentetik (cs) hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARD'lar) (metotreksat (MTX), leflunomid,

sulfasalazin); glukokortikoidler (GC); biyolojik (b) DMARD'lar (tümör nekroz faktörü (TNF)-inhibitörleri (adalimumab, sertolizumab pegol, etanersept, golimumab, infliksimab), abatasept, rituksimab, tosilizumab, klazakizumab, sarilumab ve sirukumab ve biyobenzer (bs) DMARD'lar) ve hedefe yönelik (ts) DMARD'lar (Janus kinaz (Jak) inhibitörleri tofasitinib, barisitininib) ele alınmaktadır.

Monoterapi, kombinasyon tedavisi, tedavi stratejileri (hedefe yönelik) ve sürdürülebilir klinik remisyon hedefleri (Amerikan Romatoloji Cemiyeti-(ACR)-EULAR Boolean veya indeks kriterleri ile tanımlandığı üzere) veya düşük hastalık aktivitesi konularına özel olarak odaklanılmıştır.



Şekil 3. RA Yönetimine İlişkin 2016 EULAR Tavsiyelerine Dayalı Algoritma

EULAR Tarafından Önerilen Ana Prensipler	
A	RA hastalarının tedavisi en iyi tedaviyi hedeflemeli ve hasta ile romatolog tarafından alınan ortak bir karara dayanmalıdır.
B	Tedavi kararları hastalık aktivitesine ve yapısal hasarın progresyonu, komorbiditeler ve güvenlik sorunları gibi hastayla ilişkili diğer faktörler göz önünde bulundurularak alınır.
C	Romatologlar RA hastalarının tedavisini yürütmesi gereken birincil uzmanlardır.
D	RA bireysel, medikal ve toplumsal açıdan yüksek maliyetler doğurur. Tüm bu unsurlar, tedavi kararları alınırken romatolog tarafından göz önünde bulundurulmalıdır.

Hasta ve romatolog tarafından ortak karar alınırken hastalık tüm yönleriyle ele alınmalıdır. Değerlendirilmesi gereken konular arasında; hastalık ve riskleriyle ilgili bilgiler, hastalık değerlendirme yöntemleri, terapötik hedefe ilişkin kararlar, hedefe ulaşmada kullanılacak potansiyel araçlar, tedavi planının hazırlanması ve ayrı ayrı tedavilerin fayda ve risklerine ilişkin değerlendirmeler bulunmaktadır. Bununla birlikte, ortak karar alma sürecine ve hastayla ilişkili faktörlerin göz önünde bulundurulmasına büyük önem verilmesi gerektiği son yıllarda yaygın olarak kabul edilmektedir. Hasta bakımının bir romatolog tarafından yürütülmesinin hastalar açısından tedaviye erken başlanması, zararın önlenmesi ve cerrahi prosedür ihtiyacının azalması gibi faydalar sağlayacağına ilişkin güçlü kanıtlar mevcuttur. Ayrıca, romatologlar csDMARD ve bDMARD'ların kullanımı konusunda en kapsamlı deneyime sahip olan kişilerdir. Romatologlar ilaçların advers olay profillerine hakim olmanın yanı sıra RA hastalığında görülebilecek komorbiditeler konusunda farkındalık ve deneyime sahiptir. Bu nedenle, romatologlar A maddesinde belirtildiği gibi bütüncül bir yaklaşım bağlamında “en iyi bakımı” sağlayabilir. Burada geçen “birincil “ ifadesinin kullanılmasının nedeni tavsiyelerin önceki sürümlerinde bolca tartışılmıştır. Bunun nedeni, uzman hemşireler dahil olmak üzere multidisipliner bakıma ihtiyaç duyulması ve dünyanın belirli bölgelerinde romatoloji eğitiminin yetersizliğinden dolayı RA yönetiminde başka uzmanların deneyim sahibi olmasıdır. Ayrıca, kronik hepatit veya interstisyel akciğer hastalığı gibi bazı komorbiditeler başka uzmanlara başvurulmasını ve bu uzmanlar tarafından tedavi uygulanmasını gerektirebilir (17,18,19).

Tablo 13. RA Yönetimine İlişkin EULAR Tavsiyeleri

Tedavi Önerileri	
1	RA tanısı konulduğu anda DMARD'lar ile tedaviye başlanmalıdır. Kontrendikasyon bulunmaması halinde metotreksat (MTX) kullanılması tercih edilir.
2	Tedavi hedefi her hastada kalıcı remisyon veya düşük hastalık aktivitesine ulaşmak olmalıdır.
3	Aktif hastalık sürecinde izleme sık olarak yapılmalıdır (1 - 3 ayda bir); tedaviye başlandıktan 3 ay sonra düzelme elde edilemezse veya 6 ay sonra hedefe ulaşılammışsa tedavi yeniden düzenlenmelidir.
4	Metotreksat birinci tedavi stratejisinin bir parçası olmalıdır.
5	MTX kontrendikasyonu (veya erken intoleransı) bulunan hastalarda (birinci) tedavi stratejisinin bir parçası olarak leflunomid veya sulfasalazin düşünülmelidir.
6	csDMARD'lara başlanırken veya tedavi değişim aşamasında değişen doz ve uygulama şekillerinde GC düşünülmelidir. Ancak klinik şartlar elverdiğinde hızlı bir şekilde azaltılmalıdır.

Tablo 13. Devamı

Tedavi Önerileri	
7	Eğer ilk csDMARD stratejisiyle tedavi hedefine ulaşılamaz ise, kötü prognostik faktörlerin yokluğunda diğer csDMARD'lar başlanmalıdır.
8	Eğer ilk csDMARD stratejisiyle tedavi hedefine ulaşılamaz ise, kötü prognostik faktörlerin varlığında bir bDMARD veya tsDMARD eklenmesi düşünülmelidir; mevcut uygulama bir bDMARD'la başlanması yönündedir.
9	bDMARD'lar ve tsDMARD'lar bir csDMARD ile kombine edilmelidir. csDMARD'ların ek ilaç olarak kullanılmadığı hastalarda, IL-6 inhibitörleri ve tsDMARD'lar diğer bDMARD'lara göre uygun olabilir.
10	Eğer bir bDMARD veya tsDMARD başarısız olursa başka bir bDMARD veya tsDMARD düşünülmelidir. Eğer bir TNF inhibitörü başarısız olursa başka bir TNF inhibitörü veya farklı bir etki mekanizmasına sahip ajan kullanılabilir.
11	Eğer hasta GC dozu azaltıldıktan sonra kalıcı remisyonda ise, bDMARD' dozunun azaltılması (özellikle bu tedavi bir csDMARD ile kombine edilmişse) düşünülebilir.
12	Eğer hasta bDMARD dozu azaltıldıktan sonra kalıcı remisyonda ise, csDMARD dozunun azaltılması düşünülebilir.

12 maddeden oluşan bu tedavi tavsiyeleri mantıksal bir sıraya göre dizilmiştir. Tavsiyelerde; teşhis sonrası anında etkin bir tedaviye başlanması, hedefe yönelik tedavi stratejisi kapsamında tedavi hedefinin belirlenmesi ve süreç içerisinde hastalığın sürekli değerlendirilmesi ön koşul olarak düşünülmektedir. Bu ön koşullar çerçevesinde, prognostik faktörler ve tüm onaylanan ajanlar göz önünde bulundurularak terapötik prosedürler sırasında kullanılacak farklı ilaçlar veya farklı ajan kombinasyonları, önerilen sıralı artırım düzenleriyle birlikte tavsiye edilmektedir. Tavsiyelerde ayrıca henüz uluslararası düzenleyici makamlar tarafından onaylanmamış olmalarına rağmen gelecekte ilgi duyulabilecek bazı ajanlardan bahsedilmektedir. Dolayısıyla, tavsiyeler faz III çalışmalarından geçmiş ve kanıt değerlendirmesi çalışmasına tabi tutulmaya hazır ilaçlara ilişkin geleceğe yönelik bir bakış da içermektedir. Bu ilaçların reçetelenmesi şüphesiz ülkelerdeki ruhsat durumuna bağlı olacaktır. Tavsiyelerin sonunda tedavi dozunun azaltılmasına ve hatta istenilen hedef sürdürülebilir bir şekilde elde edildiğinde bazı ilaçların kesilmesine yönelik öneriler sunulmaktadır. Bu tavsiyelerin söz konusu sağlık sisteminin mevcut kaynakları bağlamında gözden geçirilmesi gerekir (16).

Aşağıda uluslararası kılavuzların yerel uzmanlar tarafından değerlendirilmesi sonrası TRASD ve TRD tarafından Türkiye için yapılmış tavsiyeler sunulmaktadır.

2.2.9. Türkiye Romatizma Araştırma ve Savaş Derneği'nin (TRASD) RA Yönetimine İlişkin Önerileri

TRASD tarafından öneri aşağıda belirtilen yöntem ile oluşturulmuştur.

RA tedavisine ilişkin EULAR 2016 tavsiyeleri, bu alanda uzman 27 kişi tarafından her bir tavsiyenin katkı oranı ve maddelerin önemi açısından oylanmıştır. Daha sonra her bir tavsiye tartışmaya açılmış, %70 ve üzeri onay alan tüm değişiklikler kabul edilmiştir. Ayrıca, her bir maddenin Türkçe versiyonu yeniden düzenlenmiştir. Ardından mutabakat düzeyini belirlemek üzere tavsiyelerin son versiyonu yeniden oylanmıştır. İki oylama turundan çıkan mutabakat düzeyleri, Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Anlamlı fark tespit edilen durumlarda, daha yüksek mutabakat düzeyine sahip olan madde kabul edilmiştir. Fark tespit edilmeyen durumlarda, değiştirilen madde seçilmiştir (20).

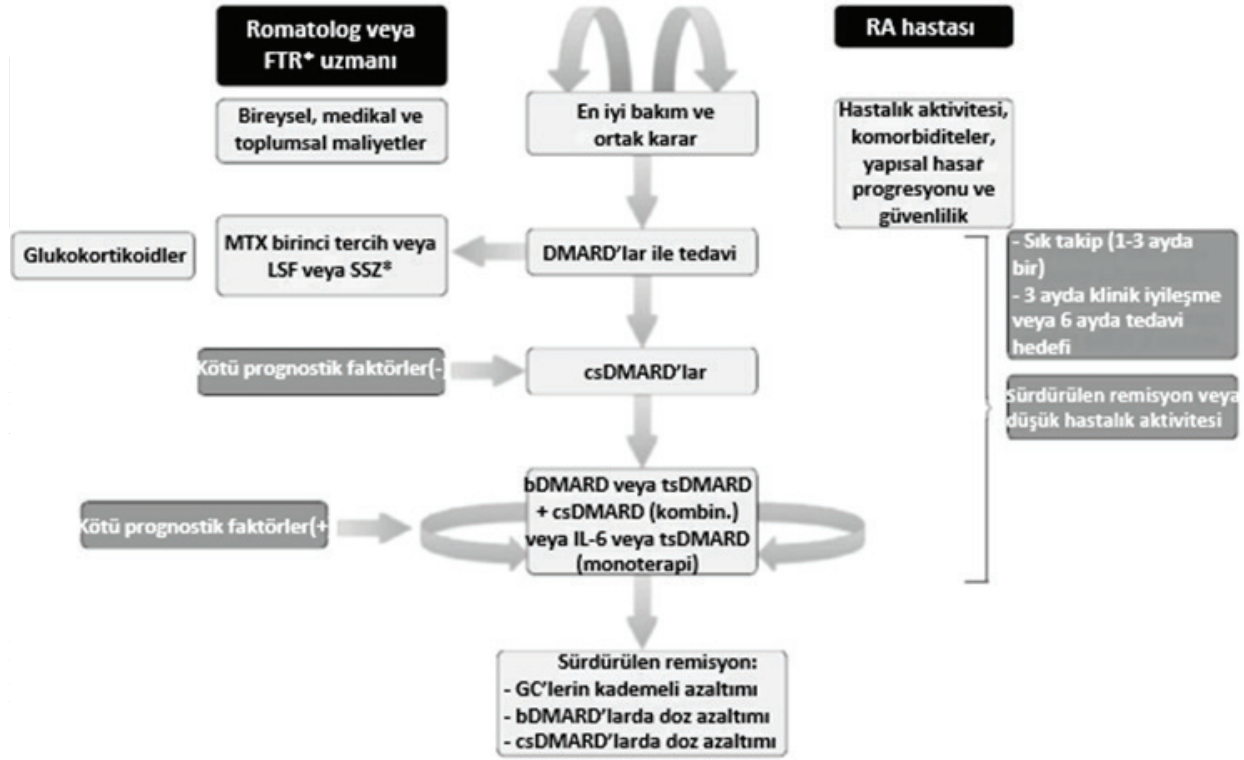
Türkiye’deki klinik uygulamalar esas olarak EULAR kılavuzlarına göre yürütülmektedir. TRASD uzman kurulu, EULAR’ın dört ana prensibini ve 12 tavsiyesini inceledikten sonra 3 ana prensibin ve sadece bir tavsiyenin değiştirilmesi yönünde tavsiyede bulundu. Değiştirilen ana prensiplerde, romatologların yanı sıra fiziksel tıp ve rehabilitasyon uzmanlarının Türkiye’deki RA hastalarının tedavisi açısından taşıdığı önem vurgulandı. Üç konvansiyonel hastalık modifiye edici antiromatizmal ilacın başarısız olmasından sonra kötü prognostik göstergelere sahip aktif RA hastalarının tedavisine ilişkin sekizinci tavsiyede bir değişikliğe gidilmiştir. Türkiye’de RA yönetimine ilişkin EULAR tavsiyelerinde başka bir değişiklik yapılmamıştır.

EULAR Tarafından Önerilen Ana Prensipler

A	RA hastalarının tedavisi en iyi tedaviyi hedeflemeli ve hasta ile romatolog tarafından alınan ortak bir karara dayanmalıdır.
B	Tedavi kararları hastalık aktivitesine ve yapısal hasarın progresyonu, komorbiditeler ve güvenlik sorunları gibi hastayla ilişkili diğer faktörlere dayalı olarak alınır.
C	Romatologlar RA hastalarının tedavisini yürütmesi gereken birincil uzmanlardır.
D	RA bireysel, medikal ve toplumsal açıdan yüksek maliyetler doğurur. Tüm bu unsurlar, tedavi kararları alınırken romatolog tarafından göz önünde bulundurulmalıdır.

EULAR Ana Prensiplerinin TRASD Tarafından Revize Edilmiş Hali

A	RA hastalarının yönetiminde en iyi tedavinin sağlanması hedeflenmeli ve tedavi hekim ile hasta tarafından alınan ortak bir karara dayanmalıdır.
B	Tedavi kararları hastalık aktivitesine ve yapısal hasarın progresyonu, komorbiditeler ve güvenlik sorunları gibi hastayla ilişkili diğer faktörlere dayalı olarak alınır.



Şekil 4. TRASD RA Yönetim Algoritması

*FTR uzmanı – Fiziksel tıp ve rehabilitasyon uzmanı

RA yönetimine ilişkin EULAR 2016 tavsiyelerinde üzerinde fazla durulmayan bir konu olmasına rağmen, RA yönetimine ilişkin TRASD 2010 tavsiyelerinde hasta eğitimi konusu ayrı bir madde olarak vurgulanmıştır. “RA hastaları ve onların aileleri bilgilendirilmeli ve eğitilmelidir. Hastalara sosyal destek sağlanmalıdır. Birçok çalışmada, eklemlerin korunmasına yönelik eğitim-davranış programlarının RA hastalarında ağrı, hastalık aktivitesi, fonksiyonel ve psikolojik durum üzerinde faydalı etkiler sağladığı ortaya konulmuştur. Tedavi sürecine ilişkin kararların hastayla birlikte ortak olarak alınmasına ek olarak, eğitim programları hastaların farmakolojik tedaviye uyumuna katkıda bulunacaktır.”

Tablo 14. RA Yönetimine İlişkin TRASD Tavsiyeleri

TRASD 2018'deki Ulusal Tedavi Önerilerine İlişkin Güncelleme	
1	RA tanısı konulduğu anda DMARD'lar ile tedaviye başlanmalıdır.
2	Tedavi hedefi her hastada kalıcı remisyon veya düşük hastalık aktivitesine ulaşmak olmalıdır.
3	Aktif hastalık sürecinde izleme sık olarak yapılmalıdır (1 - 3 ayda bir); tedaviye başlandıktan 3 ay sonra düzelleme elde edilemezse veya 6 ay sonra hedefe ulaşılamamışsa tedavi yeniden düzenlenmelidir.
4	Metotreksat birinci tedavi stratejisinin bir parçası olmalıdır.
5	MTX kontrendikasyonu (veya erken intoleransı) bulunan hastalarda (birinci) tedavi stratejisinin bir parçası olarak leflunomid veya sulfasalazin düşünülmelidir.
6	csDMARD'lara başlanırken veya tedavi değişim aşamasında değişen doz ve uygulama şekillerinde GC düşünülmelidir. Ancak klinik şartlar elverdiğinde hızlı bir şekilde azaltılmalıdır.

Tablo 14. Devamı

TRASD 2018'deki Ulusal Tedavi Önerilerine İlişkin Güncelleme	
7	Eğer ilk csDMARD stratejisiyle tedavi hedefine ulaşılamaz ise, kötü prognostik faktörlerin yokluğunda diğer csDMARD'lar başlanmalıdır.
8	Eğer ilk csDMARD stratejisiyle tedavi hedefine ulaşılamaz ise, kötü prognostik faktörlerin varlığında bir bDMARD veya tsDMARD eklenmesi düşünülmelidir. Genellikle bDMARD ilk tedavi alternatiftir.
9	bDMARD'lar ve tsDMARD'lar bir csDMARD ile kombine edilmelidir. csDMARD'ların ek ilaç olarak kullanılmadığı hastalarda, IL-6 inhibitörleri ve tsDMARD'lar diğer bDMARD'lara göre uygun olabilir.
10	Eğer bir bDMARD veya tsDMARD başarısız olursa başka bir bDMARD veya tsDMARD düşünülmelidir. Eğer bir TNF inhibitörü başarısız olursa başka bir TNF inhibitörü veya farklı bir etki mekanizmasına sahip ajan kullanılabilir.
11	Eğer hasta GC dozu azaltıldıktan sonra kalıcı remisyonda ise, bDMARD' dozunun azaltılması (özellikle bu tedavi bir csDMARD ile kombine edilmişse) düşünülebilir.
12	Eğer hasta bDMARD dozu azaltıldıktan sonra kalıcı remisyonda ise, csDMARD dozunun azaltılması düşünülebilir.

2.2.10. Türkiye Romatoloji Derneği'nin (TRD) RA Yönetimine İlişkin Önerileri

Türkiye Romatoloji Derneği (TRD) tarafından RA tedavisi için ulusal bir kılavuz geliştirilmesi amaçlanmıştır. Deneyimli 10 uzman Nisan 2017'de bir araya gelmiş, öneriler oluşturulmuş ve puanlanmıştır (0–10 arası). Önerilerin son hali Mart 2018'de dernek üyelerine sunulmuştur. TRD RA tedavi önerilerinin geliştirilmesinde 2016 yılında güncellenen RA Tedavisi için EULAR Önerileri" esas alınmıştır.

Genel prensip olarak RA tedavi kararı hastalık aktivitesine ve diğer faktörlere (yapısal hasarın olup olmaması veya derecesi, komorbiditeler ve güvenilirlik) göre düzenlenmelidir." yaklaşımı benimsenmiştir.

Tablo 15. RA Yönetimine İlişkin TRD Tavsiyeleri

TRD Ulusal Tedavi Önerileri 2018	
1	Tedaviye RA tanısı konulduğu anda başlanmalıdır.
2	Tedavi sürdürülebilir/kalıcı remisyon veya düşük hastalık aktivitesi hedefine ulaşacak şekilde düzenlenmelidir.
3	İzleme aktif hastalıkta sık olmalıdır (1–3 Ayda Bir). Eğer 3 ay sonra bir düzelme yoksa veya 6 ay sonra hedefe ulaşılmamış ise tedavi yeniden düzenlenmelidir.
4	Metotreksat ilk tedavi stratejisinin bir parçası olmalıdır.
5	MTX'e kontrendikasyon varlığında veya erken intolerans geliştiğinde Leflunomid veya Sulfasalazin ilk tedavi stratejisinin bir parçası olarak düşünülmelidir.
6	csDMARD'lara başlanırken veya tedavi değişim aşamasında değişen doz ve uygulama şekillerinde kısa süreli GC kullanılabilir. Ancak mümkün olan en kısa sürede azaltılıp kesilmesi önerilir.
7	Eğer ilk csDMARD stratejisiyle tedavi hedefine ulaşılamaz ise, kötü prognostik faktörlerin yokluğunda diğer csDMARD'lar düşünülmelidir.

Tablo 15. Devamı

TRD Ulusal Tedavi Önerileri 2018	
8	Kötü prognostik faktörlerin varlığında en az altı ay süreli csDMARD stratejileri (ardışık veya kombinasyon) ile tedavi hedefine ulaşamaz ise (Remisyon/Düşük hastalık Aktivitesi) bir bDMARD veya bir tsDMARD eklenmesi düşünülmelidir.
9	bDMARD'lar ve tsDMARD'lar bir csDMARD ile kombine edilmelidir. csDMARD'ların ek ilaç olarak kullanılmadığı hastalarda, IL-6 inhibitörleri ve tsDMARD'lar diğer bDMARD'lara göre uygun olabilir.
10	Eğer bir bDMARD veya tsDMARD başarısız olursa başka bir bDMARD veya tsDMARD düşünülmelidir. Eğer bir TNF inhibitörü başarısız olursa başka bir TNF inhibitörü veya farklı bir etki mekanizmasına sahip ajan kullanılabilir.
11	Eğer hasta GC dozu azaltıldıktan sonra kalıcı remisyonunda ise bDMARD dozunun azaltılması (özellikle de beraberinde csDMARD kullanıyorsa) düşünülmelidir.
12	Eğer hastanın kalıcı remisyonunda ise csDMARD'ın kademeli olarak azaltılıp kesilmesi düşünülebilir.
13	Alevlenmelerde GC ve DMARD dozunda düzenleme yapılarak ilaçlarda büyük değişikliğe gidilmeden tedavi yönetilebilir

2.2.11. Türkiye’de İlaç Ruhsat ve Tescil Onay Süreci

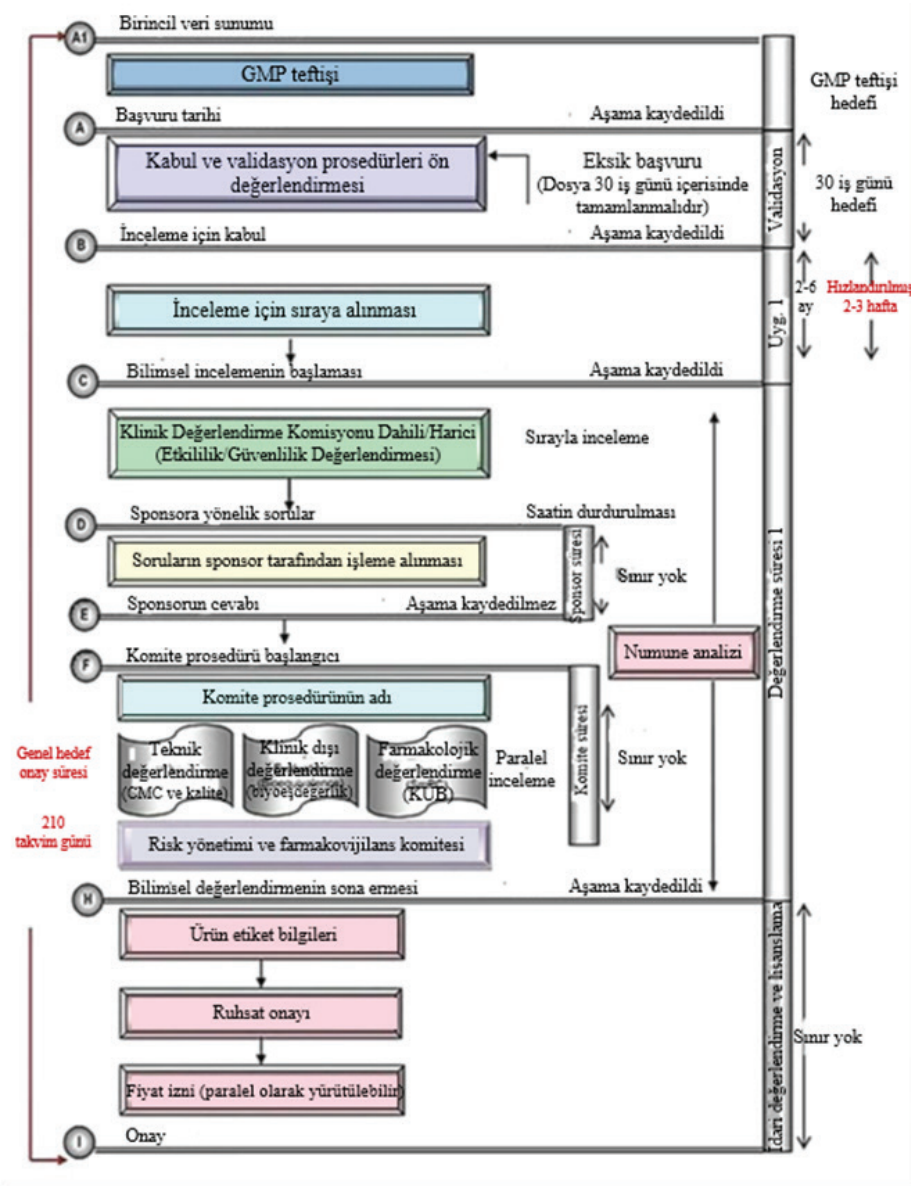
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK), Türkiye’de yeni ilaçlar ve sağlık teknolojileriyle ilişkili olarak yapılan başvuruları incelemekten sorumludur. TİTCK tüm yeni etkin madde (NAS) başvuruları için tam inceleme gerçekleştirmektedir. Başvuru sırasında Farmasötik Ürün Sertifikası (CPP) sunulması zorunlu değildir; bununla birlikte, nihai izin için TİTCK başka bir ülkede onay alınmış olduğuna dair kanıt sunulmasını istemektedir. TİTCK sunum sırasında fiyatlandırma verilerini talep etmemektedir, ancak ruhsat önceliklendirme başvurularında fiyat bilgisi firmalardan talep edilmektedir. Bununla birlikte, ürünlerin ticari olarak piyasaya sunulabilmesi için fiyatlandırma işleminin tamamlanması zorunludur. GRevP (İyi İnceleme Uygulamaları) ile ilgili önlemler alınmış; ancak bu önlemlerin TİTCK tarafından uygulanması halihazırda resmiyet kazanmamıştır (21).

TİTCK Türkiye’de beşeri tıbbi ürünlerin, tıbbi cihazların ve kozmetik ürünlerinin düzenlenmesi, değerlendirilmesi, denetlenmesi, kontrol edilmesi ve izlenmesinden sorumlu düzenleyici kamu makamıdır. Türkiye’de farmasötik ürünler için ruhsatlandırma inceleme süreci; ilaçların ruhsatlandırılmasına ilişkin prensip, prosedür ve politikaları belirleyen “Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği”ne uygun olarak yürütülmektedir. Sağlık Bakanlığının geçtiğimiz yıllardaki ana hedefleri ve odak alanları arasında uluslararası standartlara uyumun sağlanması ve hastaların ilaçlara zamanında erişebilmesini güvence altına almak amacıyla diğer gelişmiş sağlık kurumlarına benzer nitelikte güvenilir, yüksek kaliteli hizmet sunan bir ruhsatlandırma sağlık kurumu oluşturulması yer almıştır (21).

McAuslane ve arkadaşlarına göre, ürünler için üç temel türde bilimsel ruhsatlandırma inceleme yürütülmektedir:

1. Bir ürün için iki veya daha fazla tanınmış referans kurum tarafından izin alınmış olmasını gerektirdiği için Tip 1 doğrulama modeli genellikle inceleme çalışmasının yinelenmesine duyulan ihtiyacı azaltmak amacıyla kullanılmaktadır. Ruhsatlandırma kurumu yalnızca ürünün referans izinlerde kabul edilen şartlara uygun olduğundan emin olmak için yerel pazara sunma başvurusunu doğrulamak ve valide etmekten sorumludur.

2. Tip 2 kısaltılmış değerlendirme modeli en az bir referans veya yetkili ruhsatlandırma kurumu tarafından incelenmiş ve onaylanmış olan bilimsel destekleyici verileri yeniden değerlendirme yoluna gitmeyerek kaynak tasarrufu sağlar ve ürünün yerel koşullar altında kullanımı açısından kısaltılmış bir bağımsız inceleme içerir.
3. Tip 3'te 2 alt tip bulunur: 3A ve 3B tam değerlendirme modelleri. Bu değerlendirme modellerinde kurum ana başvuruya ait destekleyici bilimsel veriler için eksiksiz bir bilimsel inceleme ve değerlendirme (kalite, klinik öncesi ve klinik) çalışması yürütür. Tip 3A değerlendirmesi için bir referans kurum tarafından ön ruhsatlandırma çalışması yapılması gerekirken, Tip 3B değerlendirmesi için bu çalışma gerekli değildir.



Şekil 5. TITCK'da Ürün Ruhsatlandırma ve Onay Süreci

Bununla birlikte, AB ülkeleri veya ABD gibi diğer ülkelerde alınan onaya ilişkin kanıtlar hâlâ TITCK'nın nihai onayından önce sunulabileceği için kurum inceleme tipinin Tip 3A inceleme olduğu kabul edilir (22).

Yukarıda gösterilen onay süreci (Şekil 5), DMARD'ların (hem sentetik hem biyolojik) yanı sıra, RA yönetiminde kullanılan diğer ilaçlar için de geçerlidir. Bu süreç, fiyatlandırma ve geri ödeme süreciyle birlikte, aşağıda ayrıntılı olarak açıklanmaktadır.

2.2.12. Türkiye'de İlaç ve Biyobenzerlerin Fiyatlandırması ve Geri Ödemesi

a. İlaçların Fiyatlandırma ve Geri Ödeme Süreci

Üreticilerin ürün için geri ödeme başvurusunda bulunabilmeleri için Sağlık Bakanlığı tarafından onaylanmış bir fiyatı olmalıdır.

Sağlık Bakanlığı'nın fiyatlandırma onay zaman çizelgesi Türkiye'de 1-3 aydır. Sağlık Bakanlığı tarafından onaylanacak ilk ilaç fiyatlandırması başvuruları yılda iki kez yapılabilmektedir. Fiyatlandırma başvuruları 90 gün içinde işlenir; ancak, üretici firmanın teklif ettiği fiyat ile uyuşmazlık söz konusu ise süreç daha uzun sürebilmektedir.

İstisnai olarak, halk sağlığını önemli şekilde etkileyecek bir durum olması durumunda, TITCK ürün ruhsatlandırmasında öncelikli olarak değerlendirilmesine izin verilebilmektedir.

Başvurunun önceliklendirilmesi için aşağıdaki şartlar aranmaktadır:

- 1- Ürünün, Türkiye'de onaylı bir üretim hattından üretilmesi
- 2- Ürün, ithal edilecek olması durumunda kamuya genel maliyet avantajı sağlaması
- 3- Ürün mevcut durumda kullanılan ilk biyobenzer ürün için geçerli bir alternatif sağlaması

Sağlık Bakanlığı tarafından belirlenen fiyata nazaran, ilaç şirketleri için kritik olan SGK geri ödeme fiyatı olmaktadır. Geri ödeme ilaç listesine yer alabilmek için SGK ile bir geri ödeme bedeli ve zorunlu iskonto oranları üzerinde anlaşma sağlanmalıdır.

Üreticiler, Sosyal Güvenlik Kurumu'na ilacın üretici satış fiyatına (KDV dahil) uygulanan zorunlu indirimlerin üzerinde gönüllü olarak indirim için başvuru yapabilmektedir. Son karar İlaç Geri Ödeme Komisyonu tarafından alınır ve geri ödeme fiyatları belirlenir. SGK Başkanının, pozitif listeye eklenecek geri ödeme kararını onaylaması gerekmektedir.

Alternatif geri ödeme modelleri, yüksek maliyetli ilaçların geri ödeme kapsamına alınmasında kullanılmaktadır. SGK tarafından geri ödenen ilaçların üretici satış fiyatına (KDV dahil) uygulanan zorunlu indirimlerin üzerine uygulanan ilave (ve genellikle gizli) üretici indirimleri, performans bazlı ödeme modelleri ve katılım payından feragat modelleri bu kapsamda değerlendirilmektedir. İndirim oranları Alternatif Geri Ödeme Komisyonu, SGK ve üreticilerin ortak yaptığı müzakereler sonucu belirlenmektedir.

Biyobenzer ürünlerin fiyat değerlendirmesi için, üreticiler Sağlık Bakanlığına, üretici, toptancı ve perakende fiyatının (TL) onayını almak için bir fiyat bildirim başvurusu yapmalıdır (23). Biyobenzerler için olağan geri ödeme prosedürleri diğer ilaçlar gibidir. Perakende fiyatı Sağlık Bakanlığı tarafından onaylandıktan sonra, şirket SGK'ya bir geri ödeme dosyası sunmalıdır.

Bu dosya, öncelikli olarak İlaç Geri Ödeme Komisyonu (SGK tarafından oluşturulan bir komisyon) altında çalışan Tıbbi ve Ekonomik Değerlendirme Komisyonu (TEDK) tarafından değerlendirilmektedir. TEDK tarafından yapılan değerlendirmeyi takiben, Geri Ödeme Komisyonu başvuruyu değerlendirir,

indirim oranı, maksimum fiyat ve reçete kısıtlamaları ile ilgili karar alır. Bir ilaca yönelik alternatif geri ödeme başvuruları, Alternatif Geri Ödeme Komisyonuna yapılmaktadır. Her iki süreç için de SGK Kurum Başkanı'nın onayına dayanarak nihai karar alınır ve yayınlanır.

İlaç Geri Ödeme ile Alternatif Geri Ödeme Komisyonları, paralel çalışır ve geri ödeme kararları alır. Komisyonlar farklı kanunlara tabidir.

1. İlaç Geri Ödeme Komisyonu, SGK, Sağlık Bakanlığı ve Hazine ve Maliye Bakanlığı temsilcilerinin bulunduğu 10 üyeden oluşmaktadır.
2. 2016 yılında kurulan Alternatif Geri Ödeme Komisyonu, üreticiler ile müzakere etmek ve SGK tarafından geri ödenen hizmetler (ilaç dahil) için "alternatif geri ödeme modelleri" tasarlama sorumluluğu taşımaktadır.

b. Biyobenzer İlaçların Fiyatlandırması ve Geri Ödeme Mekanizması

Biyobenzerler ayrı bir fiyatlandırma sistemine göre fiyatlandırılır. Türkiye'de referans fiyat, üretici satış fiyatı (MSP) üzerinden, referans ülkeler (Fransa, Yunanistan, İtalya, Portekiz ve İspanya) ile bu ülkelerden farklı ise ürünlerin seri serbest bırakma ve ithalat ülkelerdeki aynı veya benzer ürünlerin en düşük fiyatı üzerinden belirlenir. Ürün bu 5 ülkede mevcut değilse, diğer Avrupa ülkeleri dikkate alınır.

- ▶ Eylül 2017 ilaç fiyatlandırma tebliği, biyobenzer ilaçlara uygulanan aşağıdaki özel fiyatlandırma hükümlerini şart koşar:
 - Biyobenzer bir ilacın fiyatı, orijinal ürünün ülkedeki fiyatını aşmamak kaydı ile uluslararası referans fiyatının %100'üne kadar fiyat alabilmektedir.
 - Biyobenzer ilaç için uluslararası referans ürün bulunmadığında, referans ürünün (yani orijinal ürünün) Türkiye fiyatının %100'üne kadar fiyat alabilmektedir.
- ▶ Daha önceki düzenlemelere göre, Türkiye'de üretilen biyobenzerler maliyet kartı baz alınarak referans fiyatın %115'ine kadar fiyat alabilmekteydi.
- ▶ Orijinal biyolojik ilaçların fiyatları, biyobenzer bir ürünün pazara girmesiyle değiştirilmemektedir.

Devlet, Türkiye'de biyobenzer üretimine yönelik şirketlere Ar-Ge ve vergi teşvikleri vermektedir.

2.2.13. Türkiye'deki RA Hastaları İçin Geri Ödeme Kılavuzları

Halihazırda, csDMARD'larla uygulanan erken RA tedavisi için hastalık progresyonunun doğru şekilde belgelenmesi halinde Türkiye'de tam geri ödeme sağlanmaktadır. 28 eklem için hastalık aktivite skorları (DAS28), tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanılan ana göstergedir. Tedavi genellikle ikinci bir csDMARD eklenmesiyle veya bir TNF inhibitörüne başlanmadan önce kısa süreliğine kortikosteroidler ile kombinasyon halinde uygulanarak ilerler. Tedavi için genel sağlık sigortası tarafından tam geri ödeme yapılabilmesi için bDMARD eklenmesi ilgili uzman tarafından belgelenmelidir. Bu ilaçlar için ikinci ve üçüncü basamak sağlık kurumlarında verilen sağlık kurulu raporlarına dayalı olarak SGK tarafından geri ödeme yapılmaktadır. Geri ödeme koşulları aşağıdaki gibidir:

a. cDMARD'lar İçin Geri Ödeme

- ▶ Metotreksat, sağlık kurulu raporuna (uzman raporu / sağlık kurulu raporu) dayalı olarak yatan hastalara ve ayakta tedavi hastalarına verilebilir.

- Sulfasalazin ve hidrosiklorokin tüm hekimler tarafından reçetelenebilir.
- Leflunomid; dahiliye uzmanları, çocuk sağlığı ve hastalıkları, romatologlar ile fiziksel tıp ve rehabilitasyon uzmanları tarafından verilen ve bu hastalığın varlığını gösteren bir yıl süreli uzman hekim raporuna dayanılarak bu uzman hekimlerce reçetelenir.

b. bDMARD'lar ve tsDMARD'lar İçin Geri Ödeme

RA'lı erişkin hastalarda; biri metotreksat olmak üzere en az 3 farklı hastalık modifiye edici antiromatizmal ilacı, en az üçer ay kullanmış olmasına rağmen hastalık aktivitesinin kontrol altına alınamadığı (Hastalık Aktivite Skoru (DAS) 28>5,1) hallerde, 3 ay süreli sağlık kurulu raporuna dayanılarak ilgili bDMARD tedavisine başlanır. İlaça başlandıktan 3 ay sonra yapılan değerlendirmede DAS 28 skorunda 0,6 (sertolizumab için 1,2) puandan fazla düşme olması halinde, bu durumun yeni düzenlenecek 3 ay (sertolizumab için 6 ay) süreli sağlık kurulu raporunda belirtilmesi koşulu ile 3 ay (sertolizumab için 6 ay) daha tedaviye devam edilir. Bu raporun süresi sonunda DAS 28 skorunda toplam 1,2 puandan fazla düşme olması halinde bu durumun yeni düzenlenecek 6 ay süreli sağlık kurulu raporunda belirtilmesi koşulu ile hastaların tedavisine devam edilebilir. Tedavinin devamında DAS 28 kriterine 6 ayda bir bakılır, başlangıç ve yeni DAS 28 skorları her sağlık kurulu raporunda belirtilir. Tedaviye rağmen hastanın DAS 28 skorunda, başlangıç DAS 28 skoruna göre, 1,2 puandan fazla düşme olmaması halinde tedavi sonlandırılır.

Genel olarak, SGK'nın uyguladığı geri ödeme koşullarının, uluslararası ve ulusal Türk tedavi kılavuzlarına uyumlu olduğu gözlemlenmiştir. bDMARD'lar ve tsDMARD'lar için yukarıdaki geri ödeme koşuluna eklemeler/istisnalar:

- Anti-TNF ilaçlar, tüm romatoloji uzman hekimleri veya üniversite hastaneleri ile eğitim ve araştırma hastanelerindeki klinik immunoloji veya fiziksel tıp ve rehabilitasyon uzman hekimlerinden birinin yer aldığı en fazla 6 ay süreli sağlık kurulu raporuna dayanılarak, bu uzman hekimlerden biri veya iç hastalıkları veya çocuk sağlığı ve hastalıkları uzman hekimleri tarafından reçete edilebilir. Tedaviye uzun süre ara veren (6 ay ve daha uzun süre) hastalarda yeniden başlangıç kriterleri aranır. Aynı hasta için iki farklı teşhis ile iki farklı anti-TNF ve/veya iki farklı biyolojik ajanın birlikte kullanılması halinde ikincisi Kurumca karşılanmaz.
- Bu ilaçların intravenöz formları, fiziksel tıp ve rehabilitasyon, iç hastalıkları veya çocuk sağlığı ve hastalıkları uzman hekiminin bulunduğu sağlık kurumunda uygulanır. Subkütan formlarının ilk dozları fiziksel tıp ve rehabilitasyon, iç hastalıkları veya çocuk sağlığı ve hastalıkları uzman hekiminin bulunduğu sağlık kurum/kuruluşlarında hekim gözetiminde yapılır. Uygun enjeksiyon tekniği konusunda hastaya veya hasta yakınına eğitim verildikten sonra ilgili uzman hekim uygun gördüğü ve sağlık kurulu raporunda "Mahallinde tedavisi sürdürülebilir" ibaresine yer verildiği takdirde hastane dışında uygulanmak üzere üç aylık dozlar halinde reçete edilebilir.
- Anti-TNF ilaçlar diğer antiromatizmal ilaçlar ile kombine olarak da kullanılabilir.
- **Tofasitinib**, tüm romatoloji uzman hekimleri veya üniversite hastaneleri ile eğitim ve araştırma hastanelerindeki klinik immunoloji veya fiziksel tıp ve rehabilitasyon uzman hekimlerinden birinin yer aldığı en fazla 6 ay süreli sağlık kurulu raporuna dayanılarak, bu uzman hekimlerden biri veya iç hastalıkları uzman hekimleri tarafından reçete edilebilir.
- **Tosilizumab** için ilk reçeteleme koşulu hariç olmak üzere tüm reçeteleme koşulları anti-TNF ilaçlar ve Tofasitinib ile aynıdır: Biri metotreksat olmak üzere en az 3 farklı hastalık modifiye edici

antiromatizmal ilacı, en az üçer ay kullanmış olmasına veya en az bir anti-TNF tedavisine rağmen hastalığı kontrol edilemeyen (DAS 28 SKORU>5.1 olan) erişkin hastalarda, tüm romatoloji uzman hekimleri veya üniversite hastaneleri ile eğitim ve araştırma hastanelerinde klinik immünoloji veya fiziksel tıp ve rehabilitasyon uzman hekimlerinden birinin yer aldığı 3 ay süreli sağlık kurulu raporuna dayanılarak bu uzman hekimler tarafından reçetelenir.

- ▶ **Rituksimab**, RA'lı hastalarda; metotreksat ile kombinasyon halinde, aktif RA'sı bulunan ve bir veya daha fazla anti-TNF'le yapılan tedaviye rağmen hastalığı kontrol edilemeyen (DAS 28 SKORU>5.1 olan) veya TNF inhibitörü başlanması uygun olmayan/görülmeven veya TNF inhibitörlerine karşı intoleransı olan erişkin hastalarda, bu durumun belirtildiği sağlık kurulu raporuna dayanılarak romatoloji veya klinik immünoloji veya fiziksel tıp ve rehabilitasyon uzman hekimleri tarafından reçetelenir. Sağlık kurulu raporları: romatoloji uzman hekiminin bulunduğu sağlık kurum/kuruluşlarında, en az bir romatoloji uzman hekiminin bulunduğu sağlık kurulu raporu; üniversite hastaneleri ile eğitim ve araştırma hastanelerinde ise en az bir romatoloji veya klinik immünoloji uzmanı veya fiziksel tıp ve rehabilitasyon uzman hekiminin bulunduğu sağlık kurulu raporu olarak düzenlenir.
- ▶ **Abatasept**, aktif RA'sı bulunan, biri metotreksat olmak üzere en az 3 farklı hastalık modifiye edici antiromatizmal ilacı, en az üçer ay kullanmış olmasına veya en az bir anti-TNF tedavisine rağmen hastalığı kontrol edilemeyen (DAS 28 SKORU>5.1 olan) erişkin hastalarda metotreksat ile birlikte, tüm romatoloji uzman hekimleri veya üniversite hastaneleri ile eğitim ve araştırma hastanelerinde klinik immünoloji veya fiziksel tıp ve rehabilitasyon uzman hekimlerinden birinin yer aldığı 3 ay süreli sağlık kurulu raporuna dayanılarak bu uzman hekimler tarafından reçetelenir.

2.2.14. Türkiye'de DMARD'larla İlgili Fiyat Kontrol Mekanizmaları ve İlaç Geri Ödemeleri

a. Uluslararası Referans Fiyatlandırma ve Yerel Fiyatlandırma Kontrolleri

Türkiye'de, farmasötik ürün fiyatları uluslararası referans fiyat sistemine dayalı olarak belirlenmektedir. Süreç genel olarak şu şekilde işlemektedir:

- ▶ Sağlık Bakanlığı, AB üye devletleri arasından beş ila on “referans ülke” belirler. Halihazırda bu ülkeler Fransa, İspanya, İtalya, Portekiz ve Yunanistan'dan oluşmaktadır.
- ▶ Bir farmasötik ürünün “kaynak fiyatı” (i) referans ülkelerdeki, (ii) ürünün serbest bırakıldığı ülkedeki veya (iii) ürünün ithal edildiği kaynak ülkedeki en düşük fabrika çıkış (depoya satış) fiyatıdır (indirimler hariç). Bu fiyat Türk Lirasına (“TRY”) çevrilirken, fiyat Avro para birimi cinsinden ise bir önceki takvim yılının ortalama Türkiye Merkez Bankası EUR/TRY döviz kurunun %60'ıyla çarpılır. Sonuç olarak, 2019 yılı için Avro cinsinden kaynak fiyatları 3,4037 ile çarpılmaktadır. Fiyatlar başka bir para birimi cinsinden ise Türkiye Merkez Bankası'nın 13.02.2009 tarihindeki ilgili döviz kuru rakamı dikkate alınmaktadır.
- ▶ Türkiye pazarına sunulan ilaçların azami fabrika çıkış fiyatları aşağıdaki gibidir:
 - Jenerikleri bulunmayan orijinal ürünler: kaynak fiyatının %100'ü.
 - Jenerikler ve pazarda jenerikleri bulunan orijinal ürünler: kaynak fiyatının %60'ı.
 - 01.08.1987 tarihinden önce pazara sunulan ürünler: kaynak fiyatının %80'i.

Yukarıdaki kurallar yalnızca TİTCK tarafından verilen bir pazarlama ruhsatına bağlı olarak Türkiye'de pazara sunulan ilaçlar için geçerlidir (24,25).

Türkiye’de bir pazarlama ruhsatı olmayan yurtdışından tedarik edilen ilaçların fiyatları ise yukarıdaki kurallara tabi değildir ve Sağlık Hizmetleri Fiyatlandırma Komisyonu tarafından belirlenir. 01.08.1987 tarihinden önce pazara sunulan ve fabrika çıkış fiyatı 11,75 TRY’den düşük olan ürünler, fabrika çıkış fiyatı 6,15 TRY’den düşük olan tüm reçeteli ürünler, reçetesiz ürünler, kan ürünleri, tıbbi beslenme ürünleri, radyofarmasötikler, alerji ürünleri, orfan ilaçlar, geleneksel bitkisel tıbbi ürünler, biyobenzerler, hastane ürünleri, serumlar, geri ödeme listesinde yer almayan ürünler, aşılar, kamu sağlığı açısından kritik önem arz eden ilaçlar yukarıdaki kurallara tabi değildir ve bu ürünlerin fiyatları Fiyatlandırma Komisyonu tarafından belirlenir. Fiyatlandırma Komisyonu ayrıca alternatif geri ödeme planlarına tabi ürünler için farklı fiyatlar belirleyebilir (26).

b. İlaç Geri Ödemeleri ve Kamu İndirimleri

SGK, geri ödemelerini sigortalılar için yapmaktadır. Bir ürünle ilişkili geri ödeme yapılabilmesi için ürünün SGK geri ödeme listesinde yer alması gerekir. SGK tarafından belirlenen bazı kriterlere bağlı olarak eşdeğeri olmayan ürünler için baz %41 kamu indirimi uygulanabilmektedir. Ürünlerin iskontoları bu oranın üzerinde olabilmektedir (25).

c. Eczza Deposu (Toptancı) ve Eczane Kar Marjları

Fiyatlandırma Kararı ve Fiyatlandırma Kararnamesi aynı zamanda ecza depolarının ve eczanelerin kar marjlarını belirlemektedir. Bu kar marjları fabrika çıkış fiyatları üzerinden aşağıdaki şekilde hesaplanır (25).

Tablo 16. Eczza Depoları ve Eczaneler İçin Kar Marjları

Ürünün Fabrika Çıkış Fiyatı Kategorisi	Depo Karı	Eczane Karı
En fazla 10 TL (dahil)	%9	%25
10 TL (hariç) - 50 TL (dahil) fiyat aralığı için	%8	%25
50 TL (hariç) - 100 TL (dahil) fiyat aralığı için	%7	%25
100 TL (hariç) - 200 TL (dahil) fiyat aralığı için	%4	%16
200 TL (hariç) üzeri fiyat aralığı için	%2	%12

Türk uzmanlar ve hasta temsilcileriyle yapılan görüşmeler yoluyla elde edilen bilgilere göre, tedavi izlemede kullanılan laboratuvar testlerinin maliyetleri de dahil olmak üzere RA tedavisi için SGK tarafından tam geri ödeme yapılmaktadır. Geri ödeme koşulları uluslararası tedavi kılavuzları ile paraleldir. Ancak, geri ödeme prosedürleri csDMARD’lar için nispeten daha kolay, bDMARD’lar için ise daha yavaş ve zahmetli bir süreç olarak algılanmaktadır. Hasta temsilcilerinde oluşan bu algının nedeni bDMARD’ların yalnızca bir romatolog veya fizik tedavi ve rehabilitasyon uzmanı tarafından reçetelenebilmesi ve küçük yerleşim bölgelerinde bu uzman hekimlerin bulunmaması gösterilmektedir. Kırsal kesimlerde ve küçük kentlerde yaşayan hastaların bDMARD’lara erişiminde bu nedenlerle gecikmeler oluşabilmektedir.

2.2.15. Türkiye’de DMARD’lara Erişim

Halihazırda aşağıda belirtilen DMARD’ların tamamı Türkiye’de mevcuttur. Eski nesil DMARD’lar, altın tuzları ve D-Penisilaminin Türkiye’de kullanımına son verilmiştir ve artık hekimler tarafından kullanılmamaktadır.

a. Biyolojik Olmayan DMARD'lar

Metotreksat (MTX)	Sulfasalazin (SSZ)
Hidroksiklorokin (HCQ)	Siklosporin
Azatioprin (AZA)	Leflunomid

b. Biyolojik DMARD'lar

TNF inhibitörleri (anti-TNF veya TNF biyolojik ajanları)	TNF inhibitörleri (anti-TNF veya anti-TNF biyolojik ajanları) dışı ilaçlar
Etanersept	Rituksimab
İnfliksımab	Anakinra
Adalimumab	Abatasept
Sertolizumab	Tosilizumab
Golimumab	Tofasitinib (JAK inhibitörü), hedefe yönelik sentetik DMARD (tsDMARD) olarak da anılır

Tablo 17'de onaylanan çeşitli DMARD'ların 2014 ve 2018 (5 yıl) yılları arasındaki Türkiye'deki satış rakamları verilmektedir. 2014 ve 2018 yılları arasında çeşitli DMARD'ların özellikle bDMARD'ların ve tofasitinibin satış miktarında istikrarlı bir artış olmuştur. bDMARD ve tsDMARD toplam satış miktarı hacimsel olarak bu dönemde toplam %81 oranında artmıştır. Ayrıca, Leflunomid ve hidroksiklorokin satışları önemli bir artış kaydetmiştir.

Tablo 17. DMARD Satışları (Kutu)

DMARD satışları	2014 (Bin Kutu)	2015 (Bin Kutu)	2016 (Bin Kutu)	2017 (Bin Kutu)	2018 (Bin Kutu)
HİDROSİKLOKOKİN	1.155	1.246	1.411	1.512	1.643
METOTREKSAT	1.459	1.471	1.463	1.540	1.638
SULFASALAZİN	1.374	1.375	1.459	1.358	1.369
LEFLUNOMİD	293	328	363	429	461
ETANERSEPT	190	221	230	255	270
İNFLİKSİMAB	151	174	190	219	248
ADALİMUMAB	114	136	157	179	210
RİTUKSİMAB	77	84	86	92	119
GOLİMUMAB	34	46	54	62	69
SERTOLİZUMAB PEGOL	1	14	30	48	65
TOSİLİZUMAB	8	20	28	38	51
TOFASİTİNİB	-	3	11	20	31
ABATASEPT	25	25	27	25	27
TOPLAM	4.881	5.144	5.508	5.777	6.201

Kaynak: IQVIA Veritabanı

DMARD'ların birçoğunun RA dışında başka rahatsızlıklar için de endike olduğu unutulmamalıdır. Burada sunulan satış rakamları, kamu satın alım rakamları da dahil olmak üzere Türkiye'deki toplam DMARD satışlarının %99'unu temsil etmektedir.

Tablo 18’de DMARD’ların 5 yıllık dönem içinde Türkiye’deki satış değerleri gösterilmektedir.

Satış hacmindeki artışın bir sonucu olarak, DMARD’ların toplam satış değerlerinde sabit bir artış yaşanmıştır. Toplam DMARD satışları değer bazında bu 5 yıllık dönemde %120 oranında büyümüştür. bDMARD ve tsDMARD toplamının değer bazında büyümesi ise aynı dönemde %127 olmuştur. Satış değerindeki artış için, 2017 ve 2018’de Türk Lirasındaki değer kaybı ve bunun da ürün fiyatları üzerindeki etkisinin de hesaba katılması gerekmektedir.

DMARD’ların RA dışında başka rahatsızlıklar için de endike olduğu, dolayısıyla bu maliyetlerin RA tedavisinin maliyetlerini tam olarak yansıtmayabileceği ve RA tedavisinin maliyetlerinin daha düşük olabileceği unutulmamalıdır.

Tablo 18. DMARD Satışları (TL)

DMARD Satışları	2014 (Milyon TL)	2015 (Milyon TL)	2016 (Milyon TL)	2017 (Milyon TL)	2018 (Milyon TL)
ADALİMUMAB	109,9	134,8	162,7	184,9	235,3
RİTUKSİMAB	92,1	108,6	124,2	148,4	196,2
ETANERSEPT	91,3	111,8	116,0	126,0	147,0
İNFLİKSİMAB	76,6	84,9	96,2	120,5	145,8
GOLİMUMAB	37,3	49,3	61,3	75,6	87,1
SERTOLİZUMAB PEGOL	0,7	12,3	26,1	40,6	63,6
METOTREKSAT	24,2	24,0	25,8	30,2	35,8
TOFASİTİNİB	-	2,1	9,5	19,0	32,8
TOSİLİZUMAB	4,0	7,8	11,9	19,8	29,2
ABATASEPT	9,3	13,5	16,6	17,3	20,5
HİDROSİKLOKOKİN	6,6	7,3	9,4	11,2	14,1
SULFASALAZİN	8,7	8,7	11,4	11,5	13,5
LEFLUNOMİD	9,5	8,3	9,7	9,5	11,2
TOPLAM	470,1	573,6	680,9	814,5	1.032,2

Kaynak: IQVIA Veritabanı

Türkiye’de DMARD’ların hangi hastalıkların tedavisi için geri ödeme listesinde olduğu bilgisine aşağıda Tablo 19’da yer verilmiştir.

Tablo 19. bDMARD ve tsDMARD Geri Ödeme Endikasyonları

bDMARD/ tsDMARD	Geri Ödeme Endikasyonları
Etanersept	Romatoid artrit, Juvenil İdiyopatik Artrit (JİA), Psöriyatik artrit, Aksiyel spondiloartrit, Plak psöriyazis, Pediatrik plak psöriyazis
İnfliksımab	Romatoid artrit, Crohn hastalığı, Pediatrik Crohn hastalığı, Ülseratif kolit, Pediatrik ülseratif kolit, Ankilozan spondilit, Psöriyatik artrit, Psöriyazis
Adalimumab	Romatoid artrit, Juvenil İdiyopatik Artrit (JİA), Psöriyatik artrit, Ankilozan spondilit, Radyografik AS kanıtı olmayan Aksiyel spondiloartrit, Plak psöriyazis, Pediatrik plak psöriyazis, Hidradenitis Suppurativa, Crohn hastalığı, Pediatrik Crohn hastalığı, Ülseratif kolit, Üveit, Pediatrik üveit
Ritüksımab	Romatoid artrit, Hodgkin-dışı Lenfoma, Kronik Lenfositik Lösemi, Granulatoz Polianjiitis (Wegener) (GPA) ve Mikroskobik Polianjiitis (MPA)
Golimumab	Romatoid artrit, Juvenil İdiyopatik Artrit (JİA), Psöriyatik artrit, Aksiyel spondiloartrit, Ülseratif kolit
Sertolizumab	Romatoid artrit, Crohn hastalığı, Psöriyatik artrit, Aksiyel spondiloartrit, Plak psöriyazis
Tosilizumab	Romatoid artrit, Poliartiküler ve Sistemik Juvenil İdiyopatik Artrit
Tofasitinib	Romatoid artrit
Abatasept	Romatoid artrit, Poliartiküler Juvenil İdiyopatik Artrit

2.2.16. Türkiye’de RA Hastalarının Bakımı ve DMARD’lara ve Uzman Hekim Bakımına Erişim

Hasta bakımı, romatolog ve fizik tedavi ve rehabilitasyon uzmanları tarafından yapılmaktadır. Türkiye’de yeterli sayıda romatolog bulunmaması nedeniyle, RA hastalarının bakımı aynı zamanda fizik tedavi ve rehabilitasyon uzmanları tarafından da yürütülmektedir. Türkiye’de, fizik tedavi ve rehabilitasyon kliniklerinde romatoloji uzmanlık dalı ilk defa 1983 yılında kurulmuştur. Sağlık Bakanlığı ve Yükseköğretim Kurulu bu tarihten itibaren hem dahiliye bölümlerinde hem de fizik tedavi ve rehabilitasyon bölümlerinde romatoloji uzmanlık dallarına onay vermiştir. Büyük kentlerde uzman romatoloji kliniklerinin sayısı gün geçtikçe artmaktadır.

2.3. Sonuç

RA dünya nüfusunun yaklaşık %1’ini etkileyen ve ağrıya, engelliliğe ve duyuşsal, sosyal ve ekonomik sıkıntılara yol açan yaygın bir sistemik enflamatuvar otoimmün hastalıktır. RA hastalarında mortalitenin artmasına yol açan çeşitli ekstra-artiküler manifestasyonlar ve komorbiditeler görülmektedir (1). RA dünya genelinde orta seviyede engelliliğe yol açmaya devam etmekte ve etkilenen bireylerde ciddi sonuçlara yol açmaktadır. RA’nın küresel prevalansı %0,24’tür ve 1990 ile 2010 yılları arasında kayda değer bir değişiklik olmamıştır. DALY (Disability Adjusted Life Years - Engelliliğe Göre Ayarlanmış Yaşam Yılı) değeri 1990’da 3,3 milyondan 2010’da 4,8 milyona yükselmiştir. Bu artış nüfusun artmasından ve yaşlanmasından kaynaklanmaktadır. Dünya genelinde araştırılan 291 rahatsızlıktan RA, küresel olarak en fazla engelliliğe neden olan rahatsızlıklar arasında sıtmanın bir sıra altında, iyot eksikliğinin ise hemen bir sıra üzerinde 42. sırada kendine yer bulmuştur [ölçümler YLD (Years Lived with Disability - Sakatlıkla Geçen Yıllar) cinsinden yapılmıştır].

Türkiye'deki RA prevalansı, bölgesel farklılıklarla birlikte küresel tabloyu yansıtmaktadır. Araştırmacılar RA prevalansını nüfus genelinde %0,62 (%95 CI; 0,38-0,86), erkeklerde %0,12 (%95 CI; -0,05-0,29) ve kadınlarda ise çok daha yüksek bir prevalans oranı olan %0,98 (%95 CI; 0,58-1,38) olarak hesapladı. En yüksek RA prevalansı 55-64 yaş grubunda (%1,11) görülmüştür. RA prevalansı Kuzey bölgesinde en yüksek olup (%2,00), bu değer önemli bir bölgesel farklılığa işaret etmektedir.

Türkiye Romatizma Araştırma ve Savaş Derneği (TRASD) ve Türkiye Romatoloji Derneği (TRD) adlarıyla Türkiye'de romatizmal hastalıklar alanında iki dernek bulunmaktadır.

Hâlihazırda kılavuzlarda tavsiye edilen tüm DMARD'lar (geleneksel sentetik ve biyolojik) ve farmakolojik tedaviler Türkiye'de mevcuttur. Eski nesil DMARD'lar, altın tuzları ve D-Penisilaminin Türkiye'de kullanımına son verilmiştir ve artık hekimler tarafından kullanılmamaktadır.

Büyük kentlerde RA hastalarının yönetiminde görev alabilecek romatoloji kliniklerinin sayısı gün geçtikçe artmakla birlikte, Türkiye'de yeterli sayıda romatolog bulunmaması nedeniyle, RA hastalarının bakımında fizik tedavi ve rehabilitasyon uzmanları da aktif rol almaktadır.

RA tedavisinin tüm maliyetleri SGK tarafından tam olarak geri ödenmektedir; bununla birlikte, bDMARD'lar için geri ödeme süreci daha karmaşık bir yapıya sahip olduğundan ülkenin kent merkezlerinden uzak kırsal kesimlerinde yaşayan hastalar için genellikle zorluklara neden olmaktadır. Ülkenin kent merkezlerinden uzak kırsal kesimlerinde uzman hekimlerin bulunmaması, ayakta tedavi gören hastalar da dahil olmak üzere hastaların işten izin alma, seyahat, konaklama vb. gibi faktörlerden kaynaklanan dolaylı maliyetlerini artırmaktadır.

2.4. Kaynakça

1. Gibofsky A. (2012) Overview of epidemiology, pathophysiology, and diagnosis of rheumatoid arthritis. *Am J Manag Care*. 2012 Dec;18(13 Suppl): S295-30
2. Cross M, Smith E, Hoy D, Carmona L, Wolfe F, Vos T, Williams B, Gabriel S, Lassere M, Johns N, Buchbinder R, Woolf A, March L. (2014) The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jul;73(7):1316-22.
3. Tuncer T, Gilgil E, Kaçar C, et al. (2017) Prevalence of Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis in Turkey: A Nationwide Study. *Arch Rheumatol*. 2017;33(2):128-136. Published 2017 Oct 13
4. International Classification of Diseases, Version 10. Available at <https://icd.who.int/browse10/2016/en#/M05.3> Accessed on 16th December 2018
5. Deane KD. (2012) Learning about the natural history of rheumatoid arthritis development through prospective study of subjects at high risk of rheumatoid arthritis-related autoimmunity. *Arthritis Rheum*. 2012;64(6):1708-12.
6. Press Releases, ACR, Dated 12 November 2016, available at <https://www.rheumatology.org/About-Us/Newsroom/Press-Releases/ArticleType/ArticleView/ArticleID/778>
7. Liao KP. (2017) Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Trends Cardiovasc Med*. 2017 Feb;27(2):136-140. doi: 10.1016/j.tcm.2016.07.006. Epub 2016
8. Cooles, Faye AH; Isaacs, John D. (2011) Pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Current Opinion in Rheumatology: May 2011 - Volume 23 - Issue 3 - p 233–240*
9. Entezami P, Fox DA, Clapham PJ, Chung KC. Historical perspective on the etiology of rheumatoid arthritis. *Hand Clin*. 2011;27(1):1-10. doi:10.1016/j.hcl.2010.09.006
10. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. (2010) Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010 Sep;62(9):2569-81
11. Radner H, Neogi T, Smolen JS, Aletaha D. Performance of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):114-23. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203284.
12. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Jan;68(1):1-26
13. Verstappen SM, van Albada-Kuipers GA, Bijlsma JW, et al. (2005) Utrecht Rheumatoid Arthritis Cohort Study Group (SRU). A good response to early DMARD treatment of patients with rheumatoid arthritis in the first year predicts remission during follow up. *Ann Rheum Dis*. 2005 Jan;64(1):38-43
14. Aletaha D, Funovits J, Keystone EC, Smolen JS. (2007) Disease activity early in the course of treatment predicts response to therapy after one year in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum*. 2007 Oct;56(10):3226-35
15. Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 May;64(5):625-39
16. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017;76:960-977
17. Widdifield J, Bernatsky S, Paterson JM, et al. (2011) Quality care in seniors with new-onset rheumatoid arthritis: a Canadian perspective. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63:53–7

18. Memel DS, Somerset M (2003) *General practitioner and specialist care: the perceptions of people with rheumatoid arthritis. Prim Health Care Res Dev* 2003; 4:29–37
19. Feldman DE, Bernatsky S, Houde M, et al. (2013) *Early consultation with a rheumatologist for RA: does it reduce subsequent use of orthopaedic surgery? Rheumatology (Oxford)* 2013; 52:452–9
20. Ataman Ş, Sunar İ, Yilmaz G, et al (2018) *Turkish League Against Rheumatism (TLAR) Recommendations for the Pharmacological Management of Rheumatoid Arthritis: 2018 Update Under Guidance of Current Recommendations. Arch Rheumatol.* 2018 Jul 9;33(3):251-271
21. Ahkjhd M, Ceyhan E, Gürsöz H, Alkan A, et al. (2018) *The Turkish Medicines and Medical Devices Agency: Comparison of Its Registration Process with Australia, Canada, Saudi Arabia, and Singapore. Front. Pharmacol.,* 25 January 2018
22. McAuslane, N, Cone, M, Collins, J, Walker S. (2009). *Emerging markets and emerging agencies: a comparative study of how key regulatory agencies in Asia, Latin America, the Middle East and Africa are developing regulatory processes and review models for new medicinal products. Drug Info. J.* 43, 349–359.
23. Reference made available from SHGM - Council of Ministers decision no. 2017/9901 dated 06.02.2017 on the Pricing of Medicines for Human Use (as amended by the President of the Republic decision no. 752) (“Pricing Decision”) MoH Decree on the Pricing of Medicinal Products for Human Use (“Pricing Decree”)
24. Ozdeniz B (2019) *Turkish Healthcare: Overview of the Health System.* Available at <https://healthmanagement.org/c/icu/issuearticle/turkish-healthcare-overview-of-the-health-system> accessed on 15 Feb 2019
25. Reference made available from SHGM - Social security and general health insurance laws in Turkey, Social Security Institution Reimbursement of Medicines for Human Use Regulation

3. HASTALIK MODİFİYE EDİCİ SENTETİK VE BİYOLOJİK ANTİROMATİZMAL İLAÇLARIN TANIMI VE TEKNİK ÖZELLİKLERİ

3.1. Giriş

Bu alanda yer alan bilgiler, DMARD'ların sentetik DMARD'lardan en son biyolojik ve hedefe yönelik sentetik DMARD'lara kadar geçmişten günümüze gelişim sürecini açıklar. Ayrıca, çeşitli DMARD'ların moleküler etki mekanizmaları da açıklanmaktadır. Bu bölümde atıfta bulunulan çeşitli değerlendirme öğeleri aşağıda ayrıntılı olarak belirtilmektedir. DMARD'ların mevzuat durumları gibi bazı değerlendirme öğeleri önceki bölümde ele alınmıştır.

Değerlendirmeler, Ek'te yer alan HTA Core Model® çerçevesinin (sürüm 3.0) "Description and technical characteristics of technology (TEC)" (Teknolojinin tanımı ve teknik özellikleri) başlıklı ikinci bölümünde bulunan sorulara yanıt vermektedir.

3.2. Değerlendirme

Bu bölüm 4 ana maddeyle ilgili 16 konuyu içermektedir, (1) teknolojinin özellikleri, (2) teknolojiyi kullanabilmek için gerekli eğitim ve bilgi, (3) teknolojiyi kullanabilmek için gerekli yatırım ve araçlar ve (4) mevzuat.

Tablo 20. DMARDların Tanımı ve Teknik Özellikleri Değerlendirme Alanları

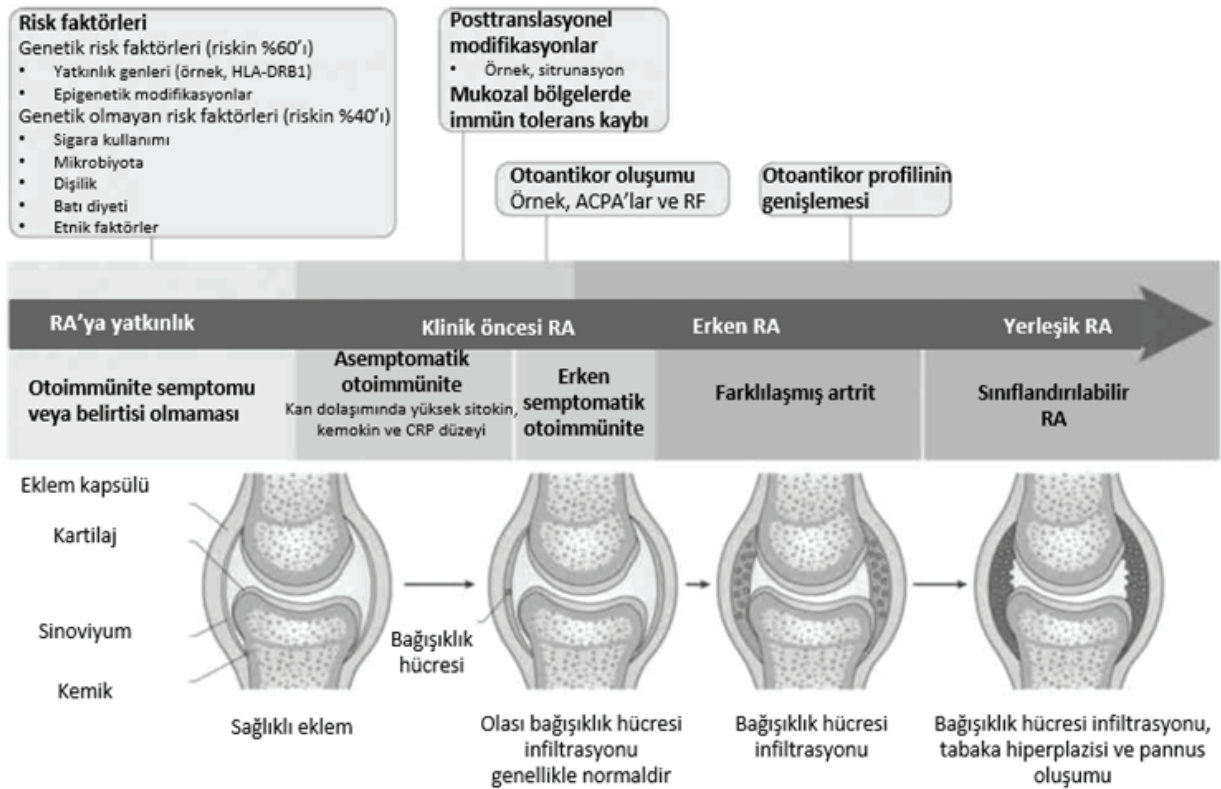
Madde	Konu	Bilgi Kaynağı
Teknolojinin özellikleri	DMARD'lar ve bunların etki mekanizmaları nedir? Hangi DMARD'lar geliştirme aşamasında ve hangileri uygulama aşamasındadır? DMARD'lar kim tarafından ve hangi bakım düzeyinde uygulanmaktadır?	Literatür taraması ve uzmanların görüşü – ilerleyen bölümlerde ele alınmaktadır.
Teknolojiyi kullanabilmek için gerekli eğitim ve bilgi	DMARD'ları kullanan personelin / bakıcıların sahip olması gereken beceriler ve alması gereken eğitimler nelerdir? Hastaların ve bakıcıların hâlihazırda DMARD'larla ilgili erişebildikleri bilgi ve kaynaklar nelerdir? Tespit edilen herhangi bir açıklık var mı?	Literatür taraması ve uzmanların görüşü – ilerleyen bölümlerde ele alınmaktadır.
Gerekli yatırımlar ve araçlar	DMARD'ların kullanımı için gerekli özel altyapı nedir? DMARD'ların kullanımı özel izleme sistemleri ve kayıt kullanılmasını gerektiriyor mu?	Literatür taraması ve uzmanların görüşü – ilerleyen bölümlerde ele alınmaktadır.
Mevzuat	Hâlihazırda RA için onaylanan DMARD'lar hangileri? DMARD, RA dışında hangi endikasyonlar için onaylı?	Literatür taraması ve uzmanların görüşü – önceki bölümün yanı sıra ilerleyen bölümlerde de kısaca ele alınmaktadır.

3.2.1. Romatoid Artrit (RA) Patofizyolojisi

RA, sinovyal eklemleri etkileyen bir enflamatuar hastalıktır. Tedavi edilmemesi halinde, enflamatuar süreç eklemlerde yıkıma, ağrıya ve deformiteye, engelliliğe ve hızlı kardiyovasküler hastalığa neden olur. Birinci basamak sağlık hizmetlerine müracaat eden hastalardan RA olduğundan şüphelenilen hastaların ikinci/üçüncü basamak sağlık hizmetlerine derhal sevki yapılmalıdır.

Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar enflamasyonu baskılar. Bu ilaçların faydaları hastalığın tüm aşamalarında görülse de en iyi sonuçlar hastalık başlangıcından sonra kısa süre içinde kullanılmaları halinde elde edilmektedir. Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar genellikle kombinasyon halinde kullanılır ve ciddi advers etkilere yol açabilir. Güvenli bir şekilde kullanılabilmesi için potansiyel advers olayları tanımlamak üzere sürekli izleme yapılması gerekir (1).

RA'da kullanılan tedavilerle enfeksiyon riski artar; biyolojik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlara başlanılmadan önce aşılama yapılması gerekir. RA'nın en iyi şekilde yönetilebilmesi için terapötik hedeflerin, bu hedeflere ulaşmada kullanılacak seçeneklerin ve ilişkili potansiyel komplikasyonların anlaşılması gerekir. DMARD'lar hasta yönetiminin sadece bir parçasıdır. Aşağıdaki şekilde enflamatuar sürecin eklemlerdeki dokuları nasıl etkilediği ve hastalığın nasıl ilerlediği gösterilmektedir.



Nature Reviews – Disease Primers

Şekil 6. Enflamasyonun RA Progresyonundaki Rolü

Kaynak: Smolen JS ve ark., Nature Reviews Disease Primers, 4, Article number: 18001 (2018)

RA'nın sistemik bir hastalık olmasına ve eklemin dışında mukozal yüzeylerde ve primer lenfoid dokularda çeşitli immünolojik olaylar meydana gelmesine rağmen, sinovyum merkezi bir rol oynamaktadır. Sinovyum homeostazda iki ana rolü yerine getirmektedir: kartilaj yüzeylerinin düşük sürtünmeli bir ortamda çalışmasına olanak sağlayan yağlayıcılar üretmek ve kan akışı olmayan kartilaja besin maddelerini sağlamak. Sağlıklı bir sinovyum; makrofaja benzer sinoviositler (MLS'ler) ve fibroblasta benzer sinoviositlerden (FLS'ler) oluşan bir intimal tabakaya ve fibroblastlar, adipositler, kan damarları ve dağınık immün hücrelerden oluşan bir alt tabakaya sahip son derece hassas bir yapıdır. İntimal tabaka, bazal membrana ve sıkı bağlantı birimlerine sahip olmadığı için geleneksel manada bir bariyer değildir, sızdırma yapar ve hücrelerin ve proteinlerin sinoviyal sıvıya görece serbestçe geçişini sağlar (1).

RA'da sinovyumda iki önemli patojenik değişiklik görülür. İlk olarak, önemli bir sitokin ve proteaz kaynağı olan MLS ve FLS'lerin her ikisinde de meydana gelen artışa ve aktivasyona bağlı olarak intimal tabaka büyük ölçüde genişler. MLS; IL-1, IL-6, tümör nekroz faktörü (TNF) vb. dahil olmak üzere çeşitli proenflamatuar sitokinler üretir. FLS'lerin IL-6'yı ifade etmelerine rağmen en önemli özellikleri inanılmaz yüksek miktarda matris metalloproteinazın (MMP'ler) yanı sıra prostaglandinler ve lökotrienler gibi küçük moleküllü araçlar üretmeleridir. FLS'ler ayrıca aktive edilmiş fenotipine katkıda bulunabilecek spesifik mikroRNA paternlerini ifade eder. Ek olarak, FLS'ler kartilaj hasarından sorumlu olan ve potansiyel olarak eklemden eklem taşıyarak hastalığın yayılmasına yol açabilecek bir invaziv fenotipe dönüşür.

RA ile ilişkilendirilen ikinci değişiklik ise adaptif immün hücrelerinin sinoviyal alt tabakaya sızmasıdır. Alt tabaka hücrelerinin yaklaşık yarısı, dokuya diffüz olarak sızabilecek veya hastaların %15-20'sinde olgun B hücrelerinin çoğaldığı, farklılaştığı ve antikorlar ürettiği ektopik germinal merkezler oluşturabilecek CD4+ bellek T hücreleridir. Birçoğu romatoid faktör (RF) veya anti-sitrüline protein antikorları (ACPA) üreten B hücreleri, plazmablastlar ve plazma hücreleri de mevcuttur.

Bitişik artiküler yapılara sinoviyal invazyondan kaynaklanan kartilaj ve kemik hasarı, RA'nın başlıca işaretlerinden biridir. Makrofajlar, nötrofiller (özellikle sinoviyal sıvı alanındaki) ve mast hücreleri, sitokinler ve MMP'lerin salınımı yoluyla eklem hasarına katkıda bulunur. TNF'nin lökosit aktivasyonunda, MMP üretiminde, anjiyogenezde ve ağrının artmasında proenflamatuar rol oynadığını ortaya koyan önceki çalışmalara dayalı olarak, TNF'yi hedefleyen ajanların ortaya çıkmasıyla birlikte sitokinlerin hastalık patogenezindeki rolü TNF açısından açık bir şekilde belirlenmiştir. IL-6 başta olmak üzere diğer sitokinleri hedefleyen sonraki çalışmalarda, RA hastalarında sitokinlerin hiyerarşisinin büyük çeşitlilik gösterdiği ortaya konulmuştur.

Sinoviyal hücreler bir parakrin veya otokrin olarak etki eden ve RA'da enflamasyonu artırabilecek ve sürekli kılabilir sitokinler üretir. Örneğin, makrofajlar bitişikteki FLS'leri, T hücrelerini ve dendritik hücreleri aktive eden sitokinler üretir. Bu hücreler ise eklem ortamında başka hücreleri aktive edebilecek ek sitokinler üretir (1).

3.2.2. RA Tedavisinde Kullanım İçin Onaylanan DMARD'lar

a. Biyolojik Olmayan DMARD'lar

Metotreksat (MTX)	Sulfasalazin (SSZ)
Hidroksiklorokin (HCQ)	Siklosporin
Azatioprin (AZA)	Leflunomid

b. Biyolojik DMARD'lar

TNF inhibitörleri (anti-TNF veya TNF biyolojik ajanları)	TNF inhibitörleri (anti-TNF veya anti-TNF biyolojik ajanları) dışı ilaçlar
Etanersept	Sarilumab
İnfliksımab	Ritüksımab
Adalimumab	Anakinra
Sertolizumab	Abatasept
Golimumab	Tosilizumab
	Tofasitinib ve barisitininib (JAK inhibitörü), hedefe yönelik sentetik DMARD (tsDMARD) olarak da anılır

3.2.3. RA'da Kullanım İçin Araştırma / Ruhsatlandırma İncelemesi Sürecindeki DMARD'lar (3)

İlaç	Üretici	Durumu (2018 itibariyle)	Hedef yolak
Sirukumab	GKS / Janssen	Onaylanmadı	IL-6
Clazakizumab	Vitaeris	Faz 2 çalışmaları devam ediyor	IL-6
Olokizumab	R-Pharm/UCB	Faz 3 çalışmaları devam ediyor	IL-6
ALX-0061	Ablynx	Faz 3 çalışmaları devam ediyor	IL-6R
MEDI5117	AstraZeneca/WuXI	Faz 1 çalışmaları devam ediyor	IL-6
Filgotininib	Gilead ve Galapagos	Faz 3 çalışmaları devam ediyor	JAK inhibitörü
Upadasitinib	Abbvie	Faz 3 çalışmaları sonuçlarından sonra FDA incelesi devam ediyor	JAK inhibitörü

3.2.4. DMARD'ların Etki Mekanizması

Geleneksel DMARD'ların çeşitli etki mekanizmaları mevcuttur. Enflamatuar kaslar içerisinde kritik kombinasyonları etkilemektedirler. Örneğin, metotreksat fibroblastlardan adenozin salınımını stimüle eder, nötrofil adhezyonunu azaltır, nötrofiller tarafından gerçekleştirilen lökotrien B4 sentezini inhibe eder, lokal IL-1 üretimini inhibe eder, IL-6 ve IL-8 düzeylerini azaltır, hücre aracılı bağışıklığı baskılar ve sinoviyal kollajenaz gen ekspresyonunu inhibe eder. Bu sınıftaki diğer ilaçlar lenfosit proliferasyonunu inhibe eder veya lenfosit disfonksiyonuna neden olur.

Diğer taraftan, biyolojik ajanlar veya bDMARD'ların etki mekanizması ise oldukça seçicidir. Biyolojik ajanların ana fonksiyonları arasında (1) sitokin fonksiyonunu veya üretimini engellemek, (2) T hücresi aktivasyonu için gerekli "ikinci sinyali" inhibe etmek ve (3) B hücrelerini azaltmak veya B hücrelerini aktive eden faktörleri inhibe etmek (ritüksımab ve belimumab) yer alır. Tofasitinib, sitokin sinyallerine aracılık etmede görev alan bir protein tirozin kinaz olan küçük molekülü bir JAK inhibitörüdür (2).

3.2.5. DMARD'lar Uygulanırken Dikkat Edilmesi Gereken Özel Önlemler

a. Uygulama Yolu

Oral veya intravenöz yoldan uygulanabilirler. Oral ilaçlar hastalar tarafından gözetim altında veya bağımsız olarak alınabilirken, intravenöz ilaçlar bakım personelinin yardımıyla alınabilir ve advers etkiler için gözetim gerektirmektedir.

b. Advers Etkiler

Burada çeşitli advers etkilerin yalnızca bir özeti sunulmaktadır; ancak, güvenlik bölümünde DMARD'ların güvenlik profili daha ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

DMARD'lar bağışıklık sistemindeki sekansları düzenleyen çok güçlü ilaçlardır. Advers etkileri hafif etkilerden (döküntü, bulantı, kusma, stomatit) yaşamı tehdit edici şiddetli enfeksiyonlara kadar çeşitlilik gösterebilmektedir; bu nedenle, sık izleme yapılması gerekir. Bir grup olarak, konvansiyonel DMARD'lar gastrointestinal (GI) rahatsızlık, kemik iliği supresyonu, nötropeni, interstisyel akciğer hastalığı ve hepatotoksisiteye neden olabilir. Metotreksatın nörotoksisiteye, pnömoniye ve siroz dahil olmak üzere karaciğer hastalıklarına neden olduğu bilinmektedir. Yakın zaman önce yapılan bir çalışma, metotreksatın (bisfosfonatlar ile kombinasyon halinde kullanılan) bisfosfonata bağlı gelişen çene osteonekrozu için bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Hidroksiklorokin (HCQ) retinopatiye (makula hasarı) ve döküntüye neden olabilir. Leflunomid ishale, alopesiye ve yüksek karaciğer transaminaz seviyelerine neden olabilir.

Biyolojik ajanlar aynı zamanda ölümcül viral, bakteriyel ve/veya fungal enfeksiyon riskini artırır. Ayrıca herpes zoster veya hepatit B/C reaktivasyonu veya primer viral enfeksiyonları da yaygın olarak görülür. Aynı zamanda tüberküloz reaktivasyonuna neden olabilir. Spesifik olarak, anti-CD20 (rituksimab) ve IL-1 reseptör antikoru olası konjestif kalp yetmezliğine ve demiyelinizan merkezi sinir sistemi (CNS) hastalığına neden olabilir. JAK inhibitörleri yüksek kreatin ve LFT seviyelerine ve hipertansiyona neden olabilir. Siklosporin nadir durumlarda nefrotoksisiteye, hipertansiyona ve dış eti hiperplazisine neden olabilir.

Bu ilaçların yaşamı tehdit edici advers etkileri ortaya çıkarsa ilaçların kullanımının hemen askıya alınması gerekir.

c. Kontrendikasyonlar

DMARD'lar aktif enfeksiyon, önceden var olan kemik iliği hipoplazisi, lökopeni, kronik karaciğer hastalığı veya immün yetmezlik sendromları bulunan hastalar tarafından alınmamalıdır. Metotreksat gebelik döneminde kontrendikedir.

d. Tedavi Sırasında Düzenli ve Yakından İzleme Yapılması Gerekliği

- ▶ Tüm geleneksel sentetik DMARD'lar miyelosüpresyon ve hepatotoksisiteye neden olabilir ve dolayısıyla başlangıçta 2-4 haftada bir ve takipler sırasında 6-12 haftada bir olarak tam kan sayımı (CBC) ve karaciğer fonksiyonu testleri yapılarak izlenmelidir. Böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda kullanımları konusunda dikkatli olunmalıdır.
- ▶ Makula hasarına neden olan geleneksel DMARD (hidroksiklorokin) yılda bir kez fundoskopik muayene yapılarak izlenmelidir
- ▶ Tüm biyolojik ajanlar / bDMARD'lar, latent tüberküloz gibi tüm latent sistemik enfeksiyonların

kötüleşmesine neden olabilir veya hastayı yeni enfeksiyonlara karşı savunmasız hale getirebilir. Dolayısıyla, bDMARD alan tüm hastalar TB taramasından geçmeli, gerekiyorsa TB profilaksisi verilmeli ve gerekli başlıca aşıları yapılmalıdır. Ayrıca sentetik ve biyolojik DMARD'lar başlanmadan önce hepatit B ve C taraması yapılarak gerekli durumlarda koruyucu tedaviler başlanmalıdır.

- ▶ bDMARD'lar uygulandığı yerde enjeksiyon yeri reaksiyonlarına neden olabileceği gibi anafilaksiye gidebilecek kadar alerjik reaksiyonlara neden olabilirler. Bu nedenle özellikle i.v. ilaçların (infliksimab, rituksimab, tosilizumab, abatasept gibi) konu hakkında deneyimli uzmanların olduğu hastanelerde uygulanması gerekmektedir.
- ▶ tsDMARD'lar, diğer bDMARD molekülleri gibi, güvenlik için ek izlemeye tabidir ve kontrendikasyonları tüberkülozu içerir. tsDMARD molekülleri için güvenlik izleme formunun doldurulması ve aktif tüberküloz taraması gerekliliği geçerlidir.

e. Tedavi Eden Hekimler ve Tedavi Prensipleri

EULAR, TRASD ve TRD, tavsiyeleri uyarınca, RA hastalarının bakımı uzman hekimler, özellikle de romatoloji ve FTR uzmanları tarafından yönetilmelidir.

EULAR Tarafından Önerilen Ana Prensipler (4)	
A	RA hastalarının tedavisi en iyi bakımı hedeflemeli ve hasta ile romatolog tarafından alınan ortak bir karara dayanmalıdır.
B	Tedavi kararları hastalık aktivitesine ve yapısal hasarın progresyonu, komorbiditeler ve güvenlik sorunları gibi hastayla ilişkili diğer faktörlere dayalı olarak alınır.
C	Romatologlar RA hastalarının bakımını yürütmesi gereken birincil uzmanlardır.
D	RA bireysel, medikal ve toplumsal açıdan yüksek maliyetler doğurur. Tüm bu unsurlar, tedavi kararları alınırken romatolog tarafından göz önünde bulundurulmalıdır.

EULAR Ana Prensiplerinin TRASD Tarafından Revize Edilmiş Hali (4)	
A	RA hastalarının yönetiminde en iyi bakımın sağlanması hedeflenmeli ve tedavi hekim ile hasta tarafından alınan ortak bir karara dayanmalıdır.
B	Tedavi kararları hastalık aktivitesine ve yapısal hasarın progresyonu, komorbiditeler ve güvenlik sorunları gibi hastayla ilişkili diğer faktörlere dayalı olarak alınır.
C	Romatologlar ve fiziksel tıp ve rehabilitasyon uzmanları , RA hastalarının bakımını yürütmesi gereken birincil uzmanlardır.
D	RA bireysel, medikal ve toplumsal açıdan yüksek maliyetler doğurur. Tüm bu unsurlar, tedavi kararları alınırken uzman hekim tarafından göz önünde bulundurulmalıdır.

Türkiye'de RA hastalarının yönetimi, Romatologlar ve FTR uzmanları tarafından yapılmaktadır. Ancak Romatolog sayısının 300 civarında olması nedeniyle FTR uzmanları hasta yönetimine daha fazla katılmaktadırlar.

3.3. Sonuç

Alınması gereken özel önlemler nedeniyle, DMARD reçeteleyen sağlık çalışanları tüm ilaçlar, endikasyonları ve advers etkileri hakkında kapsamlı bilgiye sahip olmalıdır. DMARD reçetelenen tüm hastalar, ilaçların etkililiğini ve yan etkilerini izlemek üzere yakından takip edilmelidir. Yeterli bilgi sağlanması hastaların

tedaviye uyumunun ve koruyucu önlemleri alma yönündeki motivasyonlarının artırılması açısından büyük önem arz etmektedir.

DMARD'lar doğaları gereği sağlık okuryazarlığı gerektiren ilaçlardır. İlaçlardan bazıları haftalık olarak uygulanırken, bazıları iki haftada bir veya hatta ayda bir uygulanmaktadır. Bu ilaçların tavsiye edilenden daha fazla veya daha az sıklıkla alınması önerilmez. Dozlamaya uyum konusu özellikle yaşlı ve okuma-yazma bilmeyen kişilerde sorun olmaktadır. DMARD'ların neden olabileceği olası toksisiteler, belirli aralıklarla (1 hafta - 3 ay) fiziksel muayene ve tahliller yapılarak düzenli olarak kontrol edilmelidir. Sağlık çalışanları bu ilaçlar için hastalardan bilgilendirilmiş onam almalı ve hastalara bilgilendirme yazısı vermelidir. Bir advers olay durumunda, mahkemeler bu formları tartışmaya açabilir (4).

Türkiye'de biyolojik DMARD'lar için kullanılan resmi standart onam formunda, ilaçlarla ilişkili advers olaylar için önceden tanımlanmış bir oran belirtilmektedir ancak bu olayların meydana gelebileceği net bir şekilde ifade edilmemektedir. Bu belirsizlik başlangıçta hastalarda endişelere yol açmaktadır ve hatta hastalardan bazıları bu nedenle tedaviyi bırakmaktadır.

Bağışıklık sisteminin genel olarak baskılanması nedeniyle, DMARD'ların enfeksiyon riskleri ilaca başlanılan dönemde ve izleme sırasında hekim ziyaretlerine ve muayenelere neden olmaktadır. Bu durum, farmakovijilans kapsamında gerekli olan Güvenlilik İzleme Formunun belirli ilaçlar için 15 yıldan uzun bir süre kullanılmaya devam etmesinden kaynaklanmaktadır. Doğaları gereği bu uygulamaların beş yıllık bir dönem boyunca yürütülmesi yeterlidir. Güvenlilik İzleme Formu kapsamında, hastada tümör veya tüberküloz olup olmadığı her üç ayda bir belirtilmelidir. Doğal olarak, belgeyi imzalayan hekimler güvenliliktan emin olmak amacıyla Türkiye Romatoloji Derneği'nin (TRD) tavsiye edilen kılavuzlarının ötesine geçerek sık sık akciğer röntgenlerine, tümör belirteçlerine ve diğer muayenelerin sonuçlarına bakmak isteyebilir. Bu durum, ek maliyetler ve süreçler nedeniyle sisteme ek yükler binmesine, hastaların gereksiz yere muayenelere girmesine ve endişeye kapılmasına neden olmaktadır. Öte yandan, bu tür uygulamalar olası bir advers olay durumunda yönetimin veya hekimin sorumluluğunu azaltmaya katkıda bulunur.

tsDMARD'lar (şu anda kullanımda olan tofasitinib) ağız yoluyla alındığı için kullanımları görece kolaydır. Ancak, hastalar benzer advers etkilere sahip olmalarına rağmen tsDMARD'ların kullanımına, enjeksiyon yoluyla uygulanan bDMARD'lar kadar özen göstermeyebilmektedir. Bu nedenle, hekimlerin ve hemşirelerin yanı sıra ilaç endüstrisi ve ilgili hasta dernekleri tarafından desteklenen çağrı merkezleri de ilaçlar hakkında bilgi sağlanmasına katkıda bulunmaktadır. Günümüzde, tüm nüfus grupları için tek tip bilgilendirme stratejileri uygulanmaktadır. Özellikle ilaç kullanımları ailelerinin desteğiyle izlenen hastalar için aile fertlerine eğitim verilmesi çok önemlidir.

Hasta dernekleri bu noktada önemli bir rol oynamaktadır. Ancak, mevcut eğitim faaliyetleri yetersizdir. Bazı Avrupa ülkelerinde olduğu gibi, SGK'nın kaynak tahsis ederek hasta derneklerine bu gibi çalışmalar yaptırması ve kliniklerin eğitim yükünü ortadan kaldırması iyi bir yol olarak görülebilir.

Hâlihazırda, RA hastalarına DMARD'lar hakkında bilgi, hekim tarafından gerekli görüldüğü durumlarda verilmektedir. Bununla birlikte, hekimler hastanelerin mevcut çalışma koşulları altında hastaların eğitimine yeterli vakit ayıramamaktadır. Dolayısıyla, bu bilgiler hastane toplantıları veya hasta toplantıları yoluyla verilmelidir. Hasta dernekleri bu alanda aktif olmalıdır. Yukarıda belirtildiği gibi SGK, hasta derneklerini hastaların eğitimi konusunda iş ortağı olarak kabul eder ve hasta derneklerinin bu gibi eğitim çalışmalarına

kaynak tahsis ederse hastaneler dışında eğitim verilebilir. DMARD'ları eğitilmiş hastalara tarafsız ve basit bir şekilde açıklamak için broşürler ve web siteleri kullanılabilir. Bu bağlamda, hastalar hem DMARD'lar hakkında hem de molekülün ilaca dönüşüm geçmişi, kanıtların analiz edilmesi ve advers etki kavramı konusunda bilgilendirilmelidir.

Günümüzde, Türkiye'deki DMARD'larla ilgili hasta eğitimi yetersizdir. Bu amaca yönelik kurulmuş olan Romatürka Hasta Derneği EULAR şemsiyesi altında yer alan Avrupa Romatoloji Hasta Organizasyonu (PARE) üyesidir.

Biyolojik ajanlar/bDMARD ilaçları soğuk zincir dahilinde saklanmalıdır; bu nedenle, elektrik kesintileri hastalar için sorun teşkil edebilir. Eğitilmiş hastalar bDMARD uygulamaları öncesinde ilaçlarını kalorifer üzerinde ısıtarak ilacın etkisini kaybetmesine neden olabilmektedir. Biyolojik DMARD'ların enjeksiyon yoluyla uygulanacağı durumlarda, hastalara uygulama konusunda gerekli eğitim verilir. Bu eğitim ilgili bDMARD firmalarının destek programları, hemşireler ve ilgili klinikler tarafından verilmektedir. Hasta destek programları tüm bDMARD'lar için mevcut değildir. Mevcut programlarda ise hekimin hastasını programa yönlendirmediği durumlarda hastalar programa dahil olmaktadır. Hemşire kadrolarının yetersiz olması nedeniyle zaman zaman hastalar eğitim almakta sıkıntı yaşayabilmektedir. Enjeksiyon veya infüzyon yoluyla uygulanan ilaçlar hastanelerin hasta bakım hizmetlerine ilave yük getirmektedir. Romatoloji klinikleri bu nedenle infüzyon bölümleri kurmak zorunda kalabilmektedir. Biyolojik tedavi öncesinde ve sırasında tüberküloz riskini değerlendirmek için Verem Savaş Dispanserlerinde uygulanan PPD testleri ve bir laboratuvar testi olan Quantiferon TB testleri, Göğüs Hastalıkları ile Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları konsültasyonları (ek olarak aşılama protokolleri) sisteme ek maliyetler getirmektedir (5).

3.4. Kaynakça

1. Smolen JS, Aletaha D, Barton A et al. (2018) Rheumatoid arthritis. *Nat Reviews. Dis Primers*. 2018 Feb 8;4:18001. doi: 10.1038/nrdp.2018.1. Review. PubMed PMID: 29417936
2. Benjamin O, Lappin SL. (2018) Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARD) [Updated 2019 Jan 6]. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507863/> accessed on 21-Feb-2019
3. *Drug Approvals and Databases*. US Food & Drug Administration. Available at <https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/ucm562381.htm> accessed on 21-Feb-2019
4. Ataman Ş, Sunar İ, Yılmaz G, et al (2018) Turkish League Against Rheumatism (TLAR) Recommendations for the Pharmacological Management of Rheumatoid Arthritis: 2018 Update Under Guidance of Current Recommendations. *Arch Rheumatol*. 2018 Jul 9;33(3):251-271
5. *Dephi panel and uzman görüşmeleri, 2018*

4. GÜVENLİLİK

4.1. Giriş

Bu bölümde, esas olarak hastalar açısından önemli olan veya sağlık uzmanlarının ve politika yapıcıların kararlarına yön vermede önem arz edebilecek güvenlik parametreleri açıklanmaktadır. DMARD'lar ayrıntılı olarak açıklanmakla birlikte DMARD'ların yayımlanan klinik etkililiği bağlamında çeşitli DMARD'lar arasındaki farklar incelenmektedir. Herhangi bir sağlık teknolojisinin güvenliliği 4 ana kategori altında değerlendirilebilir:

- a. Hastalar açısından doğrudan zararları, örn. ölüm, toksisite nedeniyle engellilik, immünojenisite, idiyosenkrazi, aşırı duyarlılık, invazivlik vb.,
- b. Yetersiz eğitim veya deneyim, ekipman bakımlarının yapılmaması veya hastaların doğru şekilde seçilmemesinden kaynaklanan dolaylı zararlar. Bu kategori ayrıca operatör veya ortama bağlı ve hastaya bağlı zararlar olarak sınıflara ayrılabilir. Operatör veya ortama bağlı zararlar, uygulamalarda değişiklik yapılarak veya kullanıcıların bilgi, beceri ve davranışları geliştirilerek önlenir. Hastaya bağlı zararlar ise özel koruma gerektiren duyarlı hasta gruplarına işaret edebilir.
- c. Zararlar uygulamanın şiddetine bağlı olarak hafif, orta veya şiddetli olabilir veya ciddi olarak nitelendirilebilir. Ciddi zararlar veya advers etkiler; ölüm, kalıcı engellilik veya uzun süreli rahatsızlığa neden olabilecek ciddi tıbbi sonuçlar doğurabilir. Baş ağrısı gibi hafif zararlar ciddi olmasa bile şiddetli olabilir.
- d. Hastalar, bakıcıları, hizmet sunan sağlık çalışanları, fetüsler, diğer hastalar ve çevre bu zararlara maruz kalabilir. Zararlar doza veya zamana/maruz kalmaya bağlı olarak ortaya çıkabilir. Aynı dozda maruz kalma süresinin uzatılması da zarara neden olabilir.

Değerlendirmeler, Ek'te yer alan HTA Core Model® çerçevesinin (sürüm 3.0) "Safety (SAF)" (Güvenlilik) başlıklı üçüncü bölümünde bulunan sorulara yanıt vermektedir.

Bu bölümde tartışılan tüm güvenlik parametreleri klinik çalışmalardan ve gerçek dünya verilerinden alınmıştır.

4.2. Değerlendirme

Tablo 21. DMARD'ların Güvenliliği Değerlendirme Alanları

Madde	Konu	Bilgi kaynağı
Hasta güvenliği	DMARD'lar ne kadar güvenli? Zararlar doza mı yoksa zamana mı bağlı olarak ortaya çıkıyor? Zararlar belirli ortamlarda ve popülasyonlarda benzersiz ve birbirinden farklı mı?	Literatür taraması ve uzmanların görüşü – ilerleyen bölümlerde ele alınmaktadır
Sağlık çalışanları için iş güvenliği	DMARD'ları reçeteleyen ve uygulayan sağlık çalışanları için işle ilgili herhangi bir zarar riski var mı?	Uzmanların görüşü – DMARD'lar sağlık çalışanları açısından hiçbir özel iş güvenliği riski taşımaz, oral ve sistemik yollardan verilen diğer tüm ilaçlarla aynı derecede risklidir
Genel halk için çevre güvenliği	DMARD'lar genel halk ve çevre açısından herhangi bir risk teşkil ediyor mu?	Uzmanların görüşü – DMARD'lar genel halk ve çevre açısından hiçbir özel çevre riski taşımamaktadır
Güvenlik riski yönetimi	Değerlendirilen risklere bağlı olarak, hastaların, sağlık çalışanlarının ve diğer kişilerin karşılaşılabileceği güvenlik risklerini azaltmada kullanılabilecek etkili risk azaltma stratejileri nelerdir?	Literatür taraması ve uzmanların görüşü – ilerleyen bölümlerde kısaca ele alınmaktadır

Romatoloji ve FTR uzmanlarının hastalara sunabilecekleri farklı sıralarda ve /veya kombinasyonlar halinde kullanılabilecek çok çeşitli konvansiyonel sentetik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (csDMARD'lar), biyolojik DMARD'lar (bDMARD'lar) ve en yeni ilave olarak hedefe yönelik sentetik DMARD'lar (tsDMARD'lar) mevcuttur. Bu çeşitlilik nedeniyle belirli bir hasta için en iyi tedaviye karar verilirken ilaçlar arasından uygun seçimin yapılması gerekmektedir. Hastalık aktivite seviyelerinden bağımsız olarak, hedefli olmayan bir tedavi yaklaşımı yerine hedefe yönelik bir tedavi stratejisi kullanıldığında daha iyi klinik sonuçlar elde edildiği görülmüştür. DMARD ile ideal hedefe yönelik tedavinin hastalık aktivitesini düşürdüğü veya klinik remisyonu sağladığı belirtilmiştir.

Tedavi kararları, özellikle de ilk csDMARD'a yeterli derecede yanıt vermeyen RA hastalarına ilişkin kararlar, esas olarak ilacın beklenen etkililiği temel alınarak ve güvenlilik ile ilgili endişeler göz önünde bulundurularak verilmektedir. İlaça bağlı olan ve olmayan çok çeşitli faktörler nedeniyle, birinci basamak csDMARD'lar hastalık aktivitesinde arzu edilen azalmayı sağlamayabilmektedir. Bu durumda, hastalık aktivitesinde istenilen azalma ve remisyonun elde edilebilmesi için bDMARD'ların eklenmesi gerekebilmektedir.

Tedavi bir csDMARD monoterapisi ile başlasa bile, bDMARD'ları eklemeye karar vermeden önce csDMARD'ların kombinasyon olarak kullanılmasının hastalık aktivitesinde daha iyi sonuçlar sağlandığını gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Monoterapiyi diğer csDMARD'larla kombinasyon kararı, prognostik olarak olumsuz faktörlerin (devam eden yüksek hastalık aktivitesi, yüksek serum belirteç seviyeleri, erken eklem hasarı, vb.) varlığına veya yokluğuna dayanmalıdır.

Kombinasyon tedavileri, daha önce monoterapi alan bazı hastalarda yanıt oranlarını iyileştirdiğini göstermektedir. Eğer csDMARD monoterapisi veya csDMARD'ların kombinasyonu ile tedavi hedefine ulaşılamıyorsa, güvenlik parametrelerinin detaylı bir gözden geçirilmesinden sonra bir bDMARD ilavesi göz önünde bulundurulmalıdır.

Ancak, bDMARD'lar daha pahalı bir tedavi seçeneği olmanın yanı sıra tedavi eden hekim tarafından göz önünde bulundurulması gereken önemli güvenlik sorunları da barındırır. bDMARD'lar arasında eski nesil bDMARD'lara kıyasla daha pahalı olan bazı daha yeni ilaçlar bulunmaktadır. Çeşitli bDMARD'ların fiyatlarındaki belirgin farklılıklara rağmen, mevcut bilimsel kanıtlar bDMARD'lar ve tsDMARD'lar genelinde klinik etkililik açısından belirgin bir fark olmadığını göstermektedir. Bu nedenle, seçim yapılırken güvenlik başta olmak üzere başka faktörler rol oynayabilir. Kısa süreli güvenlik klinik çalışmalarında ortaya konulmuşsa da karar alınırken asıl olarak uzun süreli güvenlik konusuna odaklanılmaktadır.

Biyolojik ajanların metotreksat ile kombinasyonunun biyolojik ajan monoterapileri kadar güvenli olduğu gözlenmiştir. tsDMARD'ların metotreksattan daha güvenli olduğu tespit edilmiştir. tsDMARDlar her ne kadar diğer bDMARD moleküllerine benzer olsalar da, güvenlik için ek izlemeye tabidirler ve kontrendikasyonları arasında tüberküloz vardır. tsDMARD molekülleri için güvenlik izleme formunu doldurma ve aktif tüberküloz taraması gerçekleştirme gereksinimi vardır. Tüm bDMARD'larda (rituksimab hariç), RA hastalarında latent tüberkülozu tetikleme şeklinde görülen ortak bir güvenlik sorunu mevcuttur. Dünya genelinde birçok ülkede, tüberküloz bakterileri ile enfeksiyon oldukça yaygın olarak görülmekte ancak bu enfeksiyonlar genellikle hiçbir belirgin klinik semptomla neden olmadan latent durumda kalmaktadır. Bu durum, etkilenen kişilerin TB enfeksiyonunun klinik olarak kendini göstermesini engelleyen güçlü bir bağışıklık sistemine sahip olmasından kaynaklanmaktadır. Ancak, bDMARD'lar vücudun hücrel bağışıklığını baskılayarak latent tüberküloz enfeksiyonunun yeniden aktive olmasına yol açabilmektedir. Dolayısıyla, bDMARD'lardan önce herhangi bir tedaviye başlanırken latent tüberküloz bulunup bulunmadığı veya tüberküloz öyküsü olup olmadığı ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir.

bDMARD'lar arasında yapılan ek karşılaştırmalarda, güvenlik profili açısından belirgin bir fark tespit edilmemiştir. Aşağıdaki Tablo 22'de randomize klinik çalışmalarda raporlanan bDMARD'ların güvenlik profilinin bir özeti sunulmuştur.

Çok fazla sayıda klinik çalışmanın, konferans metninin ve sistematik incelemenin kaynak alınmış olması nedeniyle, DMARD'lara ait güvenlik verilerinden elde edilen bulgular tablolar halinde sunulmakta ve tercih edilen ilaç/kombinasyonlar belirtilmektedir.

4.2.1. DMARD'ların Hastalar Açısından Güvenliliği

bDMARD'lar alan hastalar, konvansiyonel sDMARD'ları alan hastalara kıyasla daha yüksek bir ciddi enfeksiyon riski (ayarlanmamış Tehlike Oranı (aHR) 1,1 ila 1,8) (bDMARD'ların kendi aralarında farklılık yoktur) ve daha yüksek bir tüberküloz riski altındadır (aHR 2,7 ila 12,5); ancak herpes zoster enfeksiyon riski artış göstermemektedir. bDMARD'lar alan hastaların genel olarak malignite, lenfoma veya melanom riski yüksek değildir; ancak melanom dışı deri kanseri riski hafif yüksek olabilir (aHR 1,5). Sistematik inceleme ve Türkiye'deki yerel uzmanlarla yapılan görüşmelerden elde edilen bulgular; tümör nekroz faktörü- α inhibitörü (anti-TNF) ve anti-TNF dışı ilaçlar dahil olmak üzere csDMARD ve bDMARD'ların RA tedavisi açısından bilinen güvenlik paternini doğrulamaktadır.

Değerlendirme kapsamında, çeşitli DMARD'larla ilgili klinik çalışmaların yanı sıra diğer epidemiyolojik araştırmalardan elde edilen güvenlik verileri incelenmiştir. Çalışma kolları genellikle tek girişim veya kombinasyon tedavilerini içermektedir. Güvenlilik derecesi ve tercih edilen ilaç/ilaç kombinasyonu aşağıda Tablo 22, 23 ve 24'de verilmektedir. Dahil edilen tüm çalışmalar ve yayınlanan klinik araştırmalar, bölümün sonundaki referanslarda belirtilmiştir

İlk olarak, farklı DMARD'larla ilgili bütün randomize klinik çalışma verileri incelenmiş ve bDMARD'ları tek başına veya csDMARD'larla kombinasyon halinde değerlendiren çalışmaların sayısı listelenmiştir. Ardından, teke tek karşılaştırma içeren bDMARD'larla ilgili çalışmalar değerlendirilmeden önce, csDMARD'ları tek başına veya bDMARD'larla kombinasyon halinde değerlendiren çalışmaların sayısı değerlendirilmiştir. Güvenlilik parametrelerinin toplam skorlarına bağlı olarak, belirli bir bDMARD'ı veya csDMARD'ı tercih eden çalışmaların sayısı saptanmıştır. Bununla birlikte, düşük önem düzeyindeki güvenlik endişeleri, her zaman söz konusu DMARD'ın karşılaştırmalı etkililiği göz önünde bulundurularak ele alınmalı ve belirli bir DMARD tavsiye edilmeden önce genel risk-fayda seçenekleri değerlendirilmelidir.

Klinik araştırmalardan ve gözlemsel çalışmalardan elde edilen bulgular, Tablo 22 ve 23'de gösterilmiştir. Çalışmalar, tasarım, güvenlik son noktaları ve karşılaştırma için kullanılan istatistiksel analizler açısından farklılık göstermektedir. Her bir DMARD'ın karşılaştırmalı güvenlik parametrelerini temsil etmek ve puanlamak için, tüm çalışmaların (hem randomize hem de randomize olmayan klinik araştırmaların) sonuçları toplanmaya çalışılmıştır. Belirli bir ilacı veya ilaç kombinasyonunu desteklediği bildirilen çalışmaların sayısı puanlanmıştır. Bu noktayı vurgulamak için * sembolü kullanılmıştır. Elde edilen sonuçların ve tabloların daha net anlaşılabilmesi için Tablo 22'nin birinci satırında yer alan Adalimumab örnek olarak detaylandırılmıştır. Müdahale kollarından biri olarak Adalimumab (monoterapi) veya Adalimumab ve Metotreksat (kombinasyon) olan toplam on beş çalışma bulunmuştur. Tabloda görülebileceği gibi, sadece bir çalışmada Adalimumab (monoterapi) tercih edilirken, eşit sayıda çalışma (yedi) en güvenli tedavi seçeneği olarak Adalimumab ve Metotreksat (kombinasyon) veya Metotreksat (monoterapi) olarak tercih edilmiştir. Tablolarda kullanılan * sembolünün kullanım amacı aşağıda özetlenmiştir.:

Yıldız işareti * sembolü:

1. Yıldız işareti yok – Genel güvenlik parametreleri bakımından en az sayıda çalışmanın tercih ettiği ilaç / kombinasyon
2. Tek yıldız işareti (*) - En etkili ilaç / kombinasyon seçimi, iki farklı ilaç / kombinasyon eşit sayıda çalışma tarafından tercih edildiğinden belirsizdir.
3. Üçlü yıldız işareti (***) - Birçok çalışma tarafından tercih edilen ilaç / kombinasyon ilacın / kombinasyonun en güvenli olduğu bildirilen çalışmaların sayısına göre net bir seçim var.

Tablo 22. Randomize Kontrollü Çalışmalardan Elde Edilen Verilerin Değerlendirilmesi

DMARD Tipi / Etki Mekanizması	Çalışma sayısı	Araştırma Kolu	PUBMED ID / Araştırma Detayları	Genel Güvenlik Parametreleri Açısından Tercih Edilen Çalışma Sayısı
bDMARD (Anti-TNF)				
Adalimumab	15	ADA	16385520	1
		ADA + MTX	26138593 22739990 22562973 15146409 12528101 18821658 19369462	7*
		MTX	22915617 10364900 16926184 12115219 15001324 11096165 20187135	7*
		CTZ + MTX	26533965 22344576	2*
Sertolizumab	4	MTX	19015207 19909548	2*
		ETN	15001324 11096165 18794178	3
Etanersept	12	ETN + MTX	24618266 20187135 15001324	3
		ETN + SSZ	18794178	1
		MTX	15001324 20187135 22915617 10364900	4***
		SSZ	18794178	1
		GOL	20131276 20436075 20091667	3
Golimumab	15	GOL + MTX	23861303 22661646 19066176 18383539 19644849 25005327	6*

Tablo 22. Devamı - 1

DMARD Tipi / Etki Mekanizması	Çalışma sayısı	Araştırma Kolu	PUBMED ID / Araştırma Detayları	Genel Güvenlik Parametreleri Açısından Tercih Edilen Çalışma Sayısı
		MTX	27803138 30808625 30971306 30091952 29667047 29618976	6*
Infliksimab	10	IFX + MTX	16572442 15641102 15529377 11096166 10622295	5*
		MTX	30971306 30536757 30402698 30199187 30053896	5*
bDMARD'lar (B-hücreli kinaz inhibitörü)				
Ritüksimab	13	MTX	30615240 30574867 30536757 30199187 29884751 12357380	6***
		RTX + MTX	16947627 15201414 16649186 20488885 22012969	5
		RTX	17062648 16947627	2
bDMARD'lar (IL-6 inhibitörü)				
Tosiluzumab	15	MTX	30615240 30574867 30536757 30199187 29884751	5
		TCZ	16947782 22972745	2
		TCZ + MTX	18625622 22562983 21360490 19297346 18358926 16947782	6***

Tablo 22. Devamı - 2

DMARD Tipi / Etki Mekanizması	Çalışma sayısı	Araştırma Kolu	PUBMED ID / Araştırma Detayları	Genel Güvenlik Parametreleri Açısından Tercih Edilen Çalışma Sayısı		
bDMARD'lar (T- Hücreli aktivasyon inhibitörü)						
Abatasept	13	ABA	30979397	1		
		ABA + MTX	22915624 19124524 16785473 16052582 25367713 18383390	6*		
		MTX	30615240 30574867 30536757 30199187 29884751 12357380	6*		
		tsDMARD				
		Tofasitinib	9	MTX	30615240 30574867 30199187 29884751	4***
				TOFA	24941177 27002108	2
TOFA + MTX	23348607 22006202 25186034			3		
csDMARD bDMARD kombinasyonları	6	ETN + MTX	22508468	1		
		MTX + SSZ + HCQ	23755969	1		
		MTX + SSZ + LEF	20102325	1		
		Anti-TNF	27654603	1		
		MTX+SSZ	22508468	1		
		ETN + MTX	28388820	1		
	3	MTX	16926184	1		
		MTX + SSZ	10364900	1		
Biyolojiklerin 1 e 1 karşılaştırılması	22	ABA + ETN	16935912	1		
		ABA + MTX	18055472	1		
		ADA + MTX	23148339	2*		
		Alternatif Anti-TNF	27654603	2*		
		DMARDs	18821691	2*		
		ETN + MTX	23148339	1		
		ETN	11096165	1		

Tablo 22. Devamı - 3

DMARD Tipi / Etki Mekanizması	Çalışma sayısı	Araştırma Kolu	PUBMED ID / Araştırma Detayları	Genel Güvenlik Parametreleri Açısından Tercih Edilen Çalışma Sayısı
		IFX + MTX	16572442	1
		MTX	10364900	1
		NON-TNFI	27654603	1
		RTX	22012969	2*
		TCZ	22972745	1
		TCZ + DMARDs	18358926	2*
		TCZ + MTX	21360490	1
		Anti-TNF	20102325	1
		Anti-TNF + MTX	20082236	1
		Anti-TNF + RTX + MTX	21360491	1

Not: Pubmed ID ile belirtilmiş araştırma kollarının referansları 4.4 Kaynakça bölümünde 1. ve 125. referanslar arasında belirtilmiştir.

Randomize kontrollü çalışmalar (RCT'ler) incelendikten sonra, EULAR tavsiyelerinde yapılan 2016 güncellemesine bilgi sağlayan sistematik literatür incelemesi başta olmak üzere, diğer sistematik incelemelerden bildirilen bulgular değerlendirilmiştir. Bu inceleme sadece gözlemsel çalışmaları, daha spesifik olarak 30'dan fazla vakayı kapsayan kohort çalışmalarını/kayıtları ve çalışma serilerini içermesi itibarıyla benzersiz bir niteliğe sahiptir. İncelemenin bu özelliği, DMARD'ların klinik çalışma ortamı dışında ve gerçek dünyada bildirilen güvenliliği konusunda genel bir fikir vermiştir.

Tablo 23. Gözlemsel Çalışmalardan Elde Edilen Verilere İlişkin İnceleme (bDMARD'lar ile csDMARD'lar Arasında Karşılaştırma)

Çalışma	Kayıt	Müdahale	Kontrol	Düzeltilmiş Hazard Oranı (aHR)	Yanlılık Riski
Ciddi Enfeksiyon					
Galloway 2011 Rheumatology (114)	BSRBR	3 Anti-TNF	csDMARDs	1.2 (1.1 to 1.5)	Düşük
Greenberg 2010 ARD (115)	CORRONA	3 Anti-TNF+MTX	MTX	1.1 (1.0 to 1.3)	Düşük
Grijalva 2011 JAMA (116)	Claim database	3 Anti-TNF	csDMARDs	1.1 (0.9 to 1.2)	Orta
Grijalva 2010 Rheumatology (117)	Claim database	3 Anti-TNF	MTX	1.3 (0.8 to 2.2)	Orta
Komano 2011 J Rheum (118)	REAL	ETA/IFX	csDMARDs	RR 2.4 (1.1 to 5.1)	Orta

Tablo 23. Devamı - 1

Çalışma	Kayıt	Müdahale	Kontrol	Düzeltilmiş Hazard Oranı (aHR)	Yanlılık Riski
Sakai 2012 AC & R (119)	REAL	ETA/IFX	csDMARDs	RR 2.0 (1.3 to 3.2)	Orta
Strangfeld 2011 ARD (120)	RABBIT	3 Anti-TNF	csDMARDs	1.8 (1.2 to 2.7)	Düşük
Lane 2011 Medicine (Baltimore) (121)	Claim database	3 Anti-TNF	csDMARDs	1.2 (1.0 to 1.5) vs HCQ, SSZ, gold	Orta
Aaltonen 2015 J Rheum10 (108)	National Register for Biologic Treatment in Finland (ROB-FIN)	3 Anti-TNF	csDMARDs	0.9 (0.6 to 1.4)	Düşük
Aaltonen 2015 J Rheum10 (108)	National Register for Biologic Treatment in Finland (ROB-FIN)	RTX	No control	1.1 (0.6 to 1.9)	Düşük
Chiu 2014 Int J Rheum Dis (109)	Taiwan's National Health Insurance Research Database	Anti-TNF (ETA/ADA)	csDMARDs	1.0 (0.9 to 1.2)	Yüksek
Lampropoulos 2015 Clin Exp Rheumatol (110)	Files Laiko University Hospital	bDMARDs (9 Mühadele sayısı net olarak belirtilmemiştir)	csDMARDs	6.9 (3.1 to 15.4)	Yüksek
Miranda 2014 Rev Colom Rheumatol (111)	Files Colombian Hospital	bDMARDs	csDMARDs	2.7 (1.1 to 6.3)	Yüksek
Morgan 2014 Rheumatology (112)	BSRBR	ETA	csDMARDs	1.0 (0.8 to 1.3)	Düşük
Cobo Ibanez 2014 Rheumatol Int (113)	BIOBADASER	3 Anti-TNF	General population	♂ 16 (13–20); ♀21 (19–24)	Düşük
Cobo Ibanez 2014 Rheumatol Int (113)	BIOBADASER	RTX	No control	♂ 32 (1–179); ♀186 (106–302)	Düşük
Herpes Zoster					
Galloway ARD 2013 (123)	BSRBR	3 Anti-TNF	csDMARDs	1.7 (1.1 to 2.7) adjusted for drop-outs 1.5 (1.0 to 2.4)	Düşük
McDonald 2009 Clin Inf Diseases (5)	Claim Database	3 Anti-TNF	csDMARDs	1.4 (1.1 to 1.8)	Orta

Tablo 23. Devamı - 2

Çalışma	Kayıt	Müdahale	Kontrol	Düzeltilmiş Hazard Oranı (aHR)	Yanlılık Riski
Strangfeld 2009 JAMA (124)	RABBIT	3 Anti-TNF	csDMARDs	1.6 (1.0 to 2.7)	Düşük
Garcia-Doval 2010 ARD (6)	BIOBADASER	Anti-TNF (3)	General population	10 (3 to 26)	Düşük
Winthrop 2013 JAMA (122)	Claim Database	3 Anti-TNF	csDMARDs	1.0 (0.8 to 1.3)	Orta
Pappas 2015 AC&R (7)	CORRONA	csDMARDs	Anti-TNF	1.4 (0.8 to 2.3)	Düşük
Tüberküloz					
Dixon 2010 ARD(a) (8)	BSRBR	3 Anti-TNF	csDMARDs	Not reported	Düşük
Tam 2010 Clin Exp Rheumatol (9)	Hong Kong Cohort	3 Anti-TNF	General population	34.9 (8.9 to 137.2)	Orta
Tam 2010 Clin Exp Rheumatol (9)	Hong Kong Cohort	No intervention	csDMARDs	12.5 (3.5 to 44.7)	Düşük
Tubach 2009 A&R (10)	RATIO	3 Anti-TNF	General population	12.4 (9.1 to 16.9)	Düşük
Ke WM 2013 Tuberc Lung Diseases (11)	Taiwan's National Health Insurance Research Database	Anti-TNF (ADA/ETA)	csDMARDs	4.9 (2.1 to 11.1)	Orta
Baddley 2014 ARD (12)	4 US insurance datasets— SABER study (claims dataset)	3 Anti-TNF	csDMARDs	4.2 (0.5 to 33.5)	Orta
Chiu 2014 Int J Rheum Dis (109)	Taiwan's National Health Insurance Research Database	Anti-TNF (ADA/ETA)	csDMARDs	2.7 (2.1 to 3.3)	Yüksek
Deri infeksiyonları					
Wasson 2013 BMC Infect Dis (13)	US Veterans (Claims database)	3 Anti-TNF	csDMARDs	1.1 (0.6 to 2.0)	Orta
Viral olmayan fırsatçı infeksiyonlar					
Baddley 2014 ARD (12)	4 US insurance datasets (SABER study (claims dataset))	3 Anti-TNF	csDMARDs	1.6 (0.9 to 3.1)	Orta
		ADA		1.8 (0.6 to 5.3)	
		ETA		0.8 (0.4 to 1.8)	
		IFX		2.6 (1.2 to 5.6)	

Tablo 24. Gözlemsel Çalışmalardan Elde Edilen Verilere İlişkin İnceleme

Çalışma	Kayıt	Müdahale	Kontrol	Düzeltilmiş Hazard Oranı (aHR)	Yanlılık riski
Ciddi Enfeksiyon					
Aaltonen 2015 J Rheum10 (108)	National Register for Biologic Treatment in Finland (ROB-FIN)	RTX	Anti-TNF	1.4 (0.8 to 2.6)	Düşük
Chiang 2014 Comp methods16 (14)	Taiwan's National Health Insurance Research Database	ETA	ADA	2.0 (1.1 to 3.6)	Yüksek
Chiu 2014 Int J Rheum Dis (109)		ADA	ETA	1.8 (1.2 to 2.8)	Yüksek
Curtis 2014 AC&R17 (15)	US Veterans (claims dataset)	ABA	ETA	1.1 (0.6 to 2.1)	Orta
		ADA		1.4 (0.9 to 2.2)	
		IFX		2.3 (1.3 to 4.0)	
		RTX		1.4 (0.8 to 2.6)	
Johnston 2013 Semin Arthr Rheum (16)	MarketScan (claims dataset)	ABA	RTX	1.2 (0.8)	Orta
		ADA		1.1 (0.7 to 1.7)	
		ETA		1.3 (0.8 to 2.0)	
		IFX		1.6 (1.0 to 2.6)	
Lampropoulos 2015 Clin Exp Rheumatol (110)	Files Laiko University Hospital	ADA	IFX	1.1 (p=0.819)	Yüksek
		ETA		0.7 (p=0.559)	
Sakai 2015 AR&T (119)	REAL	TCZ	Anti-TNF	2.2 (0.9 to 5.4)	Orta
Yun 2016 A&R (17)	Medicare claims dataset	ADA	ABA	1.1 (0.9 to 1.3)	Orta
		CZP		1.1 (0.9 to 1.3)	
		ETA		1.2 (1.1 to 1.5)	
		IFX		1.4 (1.2 to 1.6)	
		GOL		1.1 (0.9 to 1.4)	
		RTX		1.4 (1.2 to 1.5)	
		TCZ		1.1 (0.9 to 1.3)	
Herpes Zoster					
Pappas 2015 AC&R (7)	CORRONA	NON-TNFI	Anti-TNF	0.8 (0.5 to 1.4)	Düşük
Tüberküloz					
Chiang 2014 Comp methods (14)	Taiwan's National Health Insurance Research Database	ETA	ADA	2.4 (0.3 to 19.0)	Yüksek
Chiu 2014 Int J Rheum Dis (109)		ADA	ETA	2.4 (1.3 to 4.2)	Yüksek
Viral olmayan fırsatçı enfeksiyonlar					
Baddley 2014 ARD (12)	4 US insurance datasets-SABER study (claims dataset)	ADA	ETA	1.8 (0.8 to 4.0)	Orta
		IFX		2.9 (1.5 to 5.4)	

4.3. Sonuç

Mevcut literatür, bDMARD (hem anti-TNF hem de anti-TNF olmayan) alan hastaların ciddi enfeksiyon riskinin csDMARD alan hastalara kıyasla daha yüksek olduğunu ve bDMARD'lar arasında farklılık bulunmadığını doğrulamıştır. Anti-TNF'de tüberküloz riski daha yüksektir, ancak bu risk anti-TNF dışı ilaçlarda yeterli ölçüde araştırılmamıştır. bDMARD'ların herpes zoster enfeksiyonu riskini artırdığı gözlenmemiştir. Ayrıca, tek bir çalışmaya bağlı olarak bDMARD'lar, potansiyel olarak melanom hariç olmak üzere, daha yüksek bir malignite riski ile ilişkilendirilmemektedir.

İlginç bir şekilde, ciddi enfeksiyonların değerlendirildiği daha yakın zamanlı çalışmalarda ve özellikle de yanlılık riski düşük olan çalışmalarda yüksek bir enfeksiyon riski ortaya konulmamıştır. Bu durum, aynı sonucun değerlendirildiği ve yanlılık riskinin düşük olduğu çalışmalarda bile tutarlı bir şekilde daha yüksek bir enfeksiyon riskinin bildirildiği daha önceki çalışmalarla çelişmektedir (1-20).

Bu etki, hekimlerin tutumundaki bir değişiklikten kaynaklanıyor olabilir; zira artık hekimler hasta tarama ve izleme işlemlerini (endike olan durumlarda enfeksiyon profilaksisi dahil) daha dikkatli bir şekilde yürütmekte ve bDMARD alan hastalarda enfeksiyonları uygun şekilde tedavi etmektedir.

bDMARD'larla ilgili biriken kanıtlar tutarlı bir şekilde RA hastalarının bu ilaçlarla görece güvenli bir biçimde tedavi edilebileceğini göstermektedir. bDMARD'ların güvenliliğine ilişkin mevcut literatür çoğunlukla anti-TNF ile ilgilidir; ancak anti-TNF dışı bDMARD'lara ve tsDMARD'lara ilişkin yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Tedavi güvenliliğini ele alan gözlemsel çalışmalardan, özellikle bir karşılaştırma ilacı içeren ve belirli bir girişimin (örn. bDMARD'lar) hastalar açısından risklerini tayin etmemize gerçek anlamda olanak sağlayan çalışmalardan DMARD'ların güvenliliğine ilişkin kanıtlar toplanmaya devam edilmesi önemlidir. Doğru karşılaştırma yapılmadan risklerin gerçek anlamda değerlendirilmesi imkansızdır. Ayrıca, bu gibi gözlemsel çalışmalar her tür hastanın dahil edilmesine ve hastaların uzun bir süre boyunca takip edilmesine olanak sağlayarak günlük klinik uygulamaları doğrudan yansıtmakta, bu uygulamaların genellenebilirliğini artırmaktadır (125). Klinik çalışmalardan elde edilen sınırlı bilgiyi tamamladıkları için bu tür araştırmaların, tedavilerin güvenliliğine ilişkin daha detaylı bilgi edinmek üzere yapılması gereken başlıca etkinliklerdir. Aslında, gözlemsel çalışmalarda bu tür analizleri doğru şekilde yapabilmek zordur. Karışıklığa neden olabilecek pek çok unsur, incelenmekte olan ilişkileri etkileyebilir. Bu nedenle, bu tip unsurlar dikkatli bir şekilde göz önünde bulundurulmalıdır. Bu yapılsa bile, bDMARD'ların güvenliliğini karşılaştırmak üzere kullanabileceğimiz şu anda sahip olduğumuz "en iyi karşılaştırma ilacı" olan csDMARD'lar da bazı zorluklar ve sınırlamalar içermektedir. Zira csDMARD alan hastaların hastalığı daha az şiddetlidir veya bazen, karşılaştırma için, bazı açılardan yanlılığa yol açabilecek geçmiş veriler kullanılabilir. Belirtilen zorlukları aşmak için gittikçe artan karmaşık analizler yapılmaktadır, örneğin eğilim skoruna göre ayarlanmış analizler yürütülmektedir. Kayıt sahipleri arasında işbirliği yapılması prosedürlerin uyumlulaştırılması, genel kalitenin artırılması ve karşılaştırmalar yapılabilmesi açısından önemlidir ve bu tür işbirlikleri teşvik edilmelidir. Bu sayede klinisyenler daha iyi bilgilere erişebilecek ve hastalara daha iyi bakım sunulabilecektir. Gözlemsel çalışmalardan elde edilen mevcut verilerin yanı sıra RCT'ler yoluyla elde edilen veya ürün prospektüslerinde yer alan diğer bilgiler de göz önünde bulundurulmalıdır. İlaç etiketlerinde yer alan bilgiler, advers olaylar ve laboratuvar izlemeleri dahil, ihtilafsız bilgiler içerir ve bu bilgilerin kullanılması faydalıdır.

bDMARD'larla ilgili olarak anılan çalışmalardan hiçbiri (henüz) biyobenzer alan hasta içermemektedir. Ayrıca, henüz tsDMARD'ların (Jak inhibitörleri) değerlendirildiği gözlemsel çalışma bulunamamıştır. Ancak, RCT verileri bDMARD kullanıcıları arasında herpes zoster ve tüberküloz kaynaklı enfeksiyon riskinin daha yüksek olduğuna işaret etmektedir. Bu riskler göz ardı edilmemeli ve ilave araştırmalar yapılarak ele alınmalıdır. Son olarak, glukokortikoidlerin RA için köprü tedavi olarak kullanımı önem kazanmakla birlikte, uygunluk kriterlerini karşılayan hiçbir çalışma bulunamamıştır. Bunların hepsi çalışmalarda, özellikle de hasta kayıtlarında, daha önce bDMARD'lara ilişkin güvenlik çalışmalarında başarıyla kullanılmış olan analiz tekniklerinden yararlanılarak ele alınması gereken sorulardır.

Türkiye'de romatologlar tarafından oluşturulan 3 farklı kayıt sistemi daha bulunmaktadır. Birincisi Danimarka kayıt sisteminin Türkçeleştirilmesi ile 2012 yılında oluşturulmuş TURK-BIO kayıt sistemidir. Bu kayıt sisteminde, 3737 bDMARD kullanan hasta kaydı bulunmaktadır. 2017 yılında TReasure kayıt sistemi 15 farklı romatoloji merkezi tarafından oluşturulmuştur. TReasure kayıt kütüğünde, 2556 hastanın kaydı bulunmaktadır. Ayrıca Hacettepe Üniversitesinin tek merkezli kayıt kütüğünde (HUR-BİO) 2005 yılından beri prospektif hasta kaydı yapılmaktadır. Bu kayıt kütüğünde de bDMARD kullanan 1776 RA hastasının kaydı bulunmaktadır.

Türkiye Romatizma Araştırma ve Savaş Derneği (TRASD), RA ve Ankolizan Spondolit (AS) hastalarının klinik, laboratuvar ve demografik özelliklerini değerlendirmek üzere 2007 yılında kurduğu web tabanlı kayıt kütüğü olan TRASD-IP'den 2359 hastanın verilerini incelemiştir. Bu incelemeden elde edilen veriler, TRASD İzlem Programı hasta kaydı olarak anılmaktadır ve verilerin analizleri pek çok uluslararası dergide yayınlanmıştır. 2018 yılında TRASD yeni bir web tabanlı biyolojik kayıt kütüğü sistemi olan BioStar sistemini kurmuştur.

Bu adımlar, Türkiye'deki hastalardan güvenlik ve etkililik verilerinin toplanması ve veri kalitesinin artırılması için iyi bir başlangıç noktasıdır. Gerçek yaşam verilerini gösteren TRD ve TRASD derneklerin kayıt kütüklerinin veri analizleri gelecekte bilimsel çalışmalar kadar sağlık politikalarının planlamalarında da yol gösterici olacaktır.

4.4. Kaynakça

1. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, Genovese MC, Wasko MC, Moreland LW, Weaver AL, Markenson J, Finck BK. (2000) A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2000 Nov 30;343(22):1586-93. Erratum in: *N Engl J Med* 2001 Jan 4;344(1):76. *N Engl J Med* 2001 Jan 18;344(3):240. PubMed PMID: 11096165.
2. Bejarano V, Quinn M, Conaghan PG, Reece R, Keenan AM, Walker D, Gough A, Green M, McGonagle D, Adebajo A, Jarrett S, Doherty S, Hordon L, Melsom R, Unnebrink K, Kupper H, Emery P, (2008) Yorkshire Early Arthritis Register Consortium. Effect of the early use of the anti-tumor necrosis factor adalimumab on the prevention of job loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008 Oct 15;59(10):1467-74. doi: 10.1002/art.24106. PubMed PMID: 18821658.
3. Benucci M, Stam WB, Gilloteau I, Sennfält K, Leclerc A, Maetzel A, Lucioni C. (2013) Abatacept or infliximab for patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: an Italian trial-based and real-life cost-consequence analysis. *Clin Exp Rheumatol.* 2013 Jul-Aug;31(4):575-83. Epub 2013 May 27. PubMed PMID: 23711100.

4. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, Sharp J, Perez JL, Spencer-Green GT. (2006) *The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. Arthritis Rheum. 2006 Jan;54(1):26-37. PubMed PMID: 16385520.*
5. McDonald JR, Zeringue AL, Caplan L, et al. (2009) *Herpes zoster risk factors in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. Clin Infect Dis 2009;48:1364–71*
6. Garcia-Doval I, Pérez-Zafrilla B, Descalzo MA, et al. (2010) *Incidence and risk of hospitalisation due to shingles and chickenpox in patients with rheumatic diseases treated with TNF antagonists. Ann Rheum Dis 2010;69:1751–5*
7. Pappas DA, Hooper MM, Kremer JM, et al. (2015) *Herpes zoster reactivation in patients with rheumatoid arthritis: analysis of disease characteristics and disease-modifying antirheumatic drugs. Arthritis Care Res (Hoboken) 2015;67:1671–8*
8. Dixon WG, Carmona L, Finckh A, et al. (2010) *EULAR points to consider when establishing, analysing and reporting safety data of biologics registers in rheumatology. Ann Rheum Dis 2010;69:1596–602*
9. Tam LS, Leung CC, Ying SK, et al. (2010) *Risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis in Hong Kong—the role of TNF blockers in an area of high tuberculosis burden. Clin Exp Rheumatol 2010;28:679–85*
10. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, et al. (2009) *Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: the three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. Arthritis Rheum 2009;60:1884–94*
11. Ke WM, Chen LS, Parng IM, et al. (2013) *Risk of tuberculosis in rheumatoid arthritis patients on tumour necrosis factor-alpha inhibitor treatment in Taiwan. Int J Tuberc Lung Dis 2013;17:1590–5*
12. Baddley JW, Winthrop KL, Chen L, et al. (2014) *Non-viral opportunistic infections in new users of tumour necrosis factor inhibitor therapy: results of the Safety Assessment of Biologic Therapy (SABER) study. Ann Rheum Dis 2014;73:1942–8*
13. Wasson NJ, Varley CD, Schwab P, et al. (2013) *“Serious skin & soft tissue infections in rheumatoid arthritis patients taking anti-tumor necrosis factor alpha drugs: a nested case-control study”. BMC Infect Dis 2013;13:533*
14. Chiang YC, Kuo LN, Yen YH, et al. (2014) *Infection risk in patients with rheumatoid arthritis treated with etanercept or adalimumab. Comput Methods Programs Biomed 2014;116:319–27*
15. Curtis JR, Yang S, Patkar NM, et al. (2014) *Risk of hospitalized bacterial infections associated with biologic treatment among US veterans with rheumatoid arthritis. Arthritis Care and Research 2014;66:990–7*
16. Johnston SS, Turpcu A, Shi N, et al. (2013) *Risk of infections in rheumatoid arthritis patients switching from anti-TNF agents to rituximab, abatacept, or another anti-TNF agent, a retrospective administrative claims analysis. Semin Arthritis Rheum 2013;43:39–47.*
17. Yun H, Xie F, Delzell E, et al. (2016) *Comparative risk of hospitalized infection associated with biologic agents in rheumatoid arthritis patients enrolled in Medicare. Arthritis Rheumatol 2016;68:56–66*
18. Capell HA, Madhok R, Porter DR, Munro RA, McInnes IB, Hunter JA, Steven M, Zoma A, Morrison E, Sambrook M, Wui Poon F, Hampson R, McDonald F, Tierney A, Henderson N, Ford I. (2007) *Combination therapy with sulfasalazine and methotrexate is more effective than either drug alone in patients with rheumatoid arthritis with a suboptimal response to sulfasalazine: results from the double-blind placebo-controlled MASCOT study. Ann Rheum Dis. 2007 Feb;66(2):235-41. Epub 2006 Aug 22. PubMed PMID: 16926184; PubMed Central PMCID: PMC1798490.*
19. Choy E, McKenna F, Vencovsky J, Valente R, Goel N, Vanlunen B, Davies O, Stahl HD, Alten R. (2012) *Certolizumab*

- pegol plus MTX administered every 4 weeks is effective in patients with RA who are partial responders to MTX. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Jul;51(7):1226-34. doi: 10.1093/rheumatology/ker519. Epub 2012 Feb 16. PubMed PMID: 22344576.
20. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, Keystone EC, Loveless JE, Burmester GR, Cravets MW, Hessey EW, Shaw T, Totoritis MC; REFLEX Trial Group. (2006) Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum*. 2006 Sep;54(9):2793-806. PubMed PMID: 16947627.
21. Combe B, Codreanu C, Fiocco U, Gaubitz M, Geusens PP, Kvien TK, Pavelka K, Sambrook PN, Smolen JS, Khandker R, Singh A, Wajdula J, Fatenejad S; (2009) Etanercept European Investigators Network. Efficacy, safety and patient-reported outcomes of combination etanercept and sulfasalazine versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis: a double-blind randomised 2-year study. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jul;68(7):1146-52. doi: 10.1136/ard.2007.087106. Epub 2008 Sep 15. PubMed PMID: 18794178; PubMed Central PMCID: PMC2689524.
22. Conaghan PG, Durez P, Alten RE, Burmester GR, Tak PP, Klareskog L, Catrina AI, DiCarlo J, Gaillez C, Le Bars M, Zhou X, Peterfy C. Impact of intravenous abatacept on synovitis, osteitis and structural damage in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: the ASSET randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2013 Aug;72(8):1287-94. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201611. Epub 2012 Aug 21. PubMed PMID: 22915624; PubMed Central PMCID: PMC3711370.
23. Conaghan PG, Østergaard M, Bowes MA, Wu C, Fuerst T, van der Heijde D, Irazoque-Palazuelos F, Soto-Raices O, Hrycaj P, Xie Z, Zhang R, Wyman BT, Bradley JD, Soma K, Wilkinson B. (2016) Comparing the effects of tofacitinib, methotrexate and the combination, on bone marrow oedema, synovitis and bone erosion in methotrexate-naive, early active rheumatoid arthritis: results of an exploratory randomised MRI study incorporating semiquantitative and quantitative techniques. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jun;75(6):1024-33. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208267. Epub 2016 Jan 25. PubMed PMID: 27002108; PubMed Central PMCID: PMC4893111.
24. De Stefano R, Frati E, Nargi F, Baldi C, Menza L, Hammoud M, Galeazzi M. (2010) Comparison of combination therapies in the treatment of rheumatoid arthritis: leflunomide-TNFi-alpha versus methotrexate-TNFi-alpha. *Clin Rheumatol*. 2010 May;29(5):517-24. doi: 10.1007/s10067-009-1349-y. Epub 2010 Jan 16. PubMed PMID: 20082236.
25. Detert J, Bastian H, Listing J, Weiß A, Wassenberg S, Liebhaber A, Rockwitz K, Alten R, Krüger K, Rau R, Simon C, Gremmelsbacher E, Braun T, Marsmann B, Höhne-Zimmer V, Egerer K, Buttgerit F, Burmester GR. (2013) Induction therapy with adalimumab plus methotrexate for 24 weeks followed by methotrexate monotherapy up to week 48 versus methotrexate therapy alone for DMARD-naive patients with early rheumatoid arthritis: HIT HARD, an investigator-initiated study. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jun;72(6):844-50. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201612. Epub 2012 Jun 27. PubMed PMID: 22739990.
26. Dougados M, Combe B, Cantagrel A, Goupille P, Olive P, Schattenkirchner M, Meusser S, Paimela L, Rau R, Zeidler H, Leirisalo-Repo M, Peldan K. (1999) Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised, controlled, double blind 52 week clinical trial of sulphasalazine and methotrexate compared with the single components. *Ann Rheum Dis*. 1999 Apr;58(4):220-5. PubMed PMID: 10364900; PubMed Central PMCID: PMC1752864.
27. Dougados M, Kissel K, Sheeran T, Tak PP, Conaghan PG, Mola EM, Schett G, Amital H, Navarro-Sarabia F, Hou A, Bernasconi C, Huizinga TW. (2013) Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomised controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). *Ann Rheum Dis*. 2013 Jan;72(1):43-50. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201282. Epub 2012 May 5. PubMed PMID: 22562983; PubMed Central PMCID:

- PMC3551223.
28. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, Stevens RM, Shaw T. (2004) Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2004 Jun 17;350(25):2572-81. PubMed PMID: 15201414.
 29. Emery P, Bingham C, Burmester G, Bykerk V, Furst D, Mariette X, Purcaru O, Coteur G, Vanlunen B, Weinblatt M. (2015) Improvements in Patient-Reported outcomes Following 52 Weeks of Treatment with Certolizumab Pegol in Combination with Methotrexate in DMARD-Naive Patients with Severe, Active and Progressive Rheumatoid Arthritis: Results from the C-Early Randomized, Double-Blind, Controlled Phase 3 Study. *Value Health*. 2015 Nov;18(7):A707-8. doi: 10.1016/j.jval.2015.09.2660. Epub 2015 Oct 20. PubMed PMID: 26533965.
 30. Emery P, Breedveld F, van der Heijde D, Ferraccioli G, Dougados M, Robertson D, Pedersen R, Koenig AS, Freundlich B; (2010) Combination of Methotrexate and Etanercept in Early Rheumatoid Arthritis Trial Group. Two-year clinical and radiographic results with combination etanercept-methotrexate therapy versus monotherapy in early rheumatoid arthritis: a two-year, double-blind, randomized study. *Arthritis Rheum*. 2010 Mar;62(3):674-82. doi: 10.1002/art.27268. Erratum in: *Arthritis Rheum*. 2010 Oct;62(10):3005. PubMed PMID: 20187135.
 31. Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM, Kaltwasser JP, Dawes PT, Gömör B, Van Den Bosch F, Nordström D, Bjorneboe O, Dahl R, Horslev-Petersen K, Rodriguez De La Serna A, Molloy M, Tikly M, Oed C, Rosenberg R, Loew-Friedrich I. (2000) A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2000 Jun;39(6):655-65. PubMed PMID: 10888712.
 32. Emery P, Burmester GR, Bykerk VP, Combe BG, Furst DE, Barré E, Karyekar CS, Wong DA, Huizinga TW. Evaluating drug-free remission with abatacept in early rheumatoid arthritis: results from the phase 3b, multicentre, randomised, active-controlled AVERT study of 24 months, with a 12-month, double-blind treatment period. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jan;74(1):19-26. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206106. Epub 2014 Nov 3. PubMed PMID: 25367713; PubMed Central PMCID: PMC4283672.
 33. Emery P, Deodhar A, Rigby WF, Isaacs JD, Combe B, Racewicz AJ, Latinis K, Abud-Mendoza C, Szczepanski LJ, Roschmann RA, Chen A, Armstrong GK, Douglass W, Tyrrell H. (2010) Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: a randomised, placebo-controlled trial in patients who are biological naive with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX iNadequate rEsponders (SERENE)). *Ann Rheum Dis*. 2010 Sep;69(9):1629-35. doi: 10.1136/ard.2009.119933. Epub 2010 May 20. Erratum in: *Ann Rheum Dis*. 2011 Aug;70(8):1519. PubMed PMID: 20488885; PubMed Central PMCID: PMC2938895.
 34. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, Racewicz AJ, van Vollenhoven RF, Li NF, Agarwal S, Hessey EW, Shaw TM; DANCER Study Group. (2006) The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum*. 2006 May;54(5):1390-400. PubMed PMID: 16649186.
 35. Emery P, Fleischmann RM, Doyle MK, Strusberg I, Durez P, Nash P, Amante E, Churchill M, Park W, Pons-Estel B, Xu W, Xu S, Wu Z, Hsia EC. (2013) Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody, injected subcutaneously every 4 weeks in patients with active rheumatoid arthritis who had never taken methotrexate: 1-year and 2-year clinical, radiologic, and physical function findings of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Nov;65(11):1732-42. PubMed PMID: 23861303.
 36. Emery P, Fleischmann RM, Hsia EC, Xu S, Zhou Y, Baker D. (2014) Efficacy of golimumab plus methotrexate in methotrexate-naïve patients with severe active rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2014 Sep;33(9):1239-46. doi: 10.1007/s10067-014-2731-y. Epub 2014 Jul 9. PubMed PMID: 25005327.

37. Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW, Hsia EC, Strusberg I, Durez P, Nash P, Amante EJ, Churchill M, Park W, Pons-Estel BA, Doyle MK, Visvanathan S, Xu W, Rahman MU. (2009) Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naive patients with active rheumatoid arthritis: twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009 Aug;60(8):2272-83. doi: 10.1002/art.24638. Erratum in: *Arthritis Rheum.* 2010 Oct;62(10):3005. PubMed PMID: 19644849.
38. Emery P, Genovese MC, van Vollenhoven R, Sharp JT, Patra K, Sasso EH. (2009) Less radiographic progression with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate monotherapy across the spectrum of clinical response in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2009 Jul;36(7):1429-41. doi: 10.3899/jrheum.081018. Epub 2009 Apr 15. Erratum in: *J Rheumatol.* 2010 Oct;37(10):2198. *J Rheumatol.* 2010 May;37(5):1081. PubMed PMID: 19369462.
39. Emery P, Gottenberg JE, Rubbert-Roth A, Sarzi-Puttini P, Choquette D, Taboada VM, Barile-Fabris L, Moots RJ, Ostor A, Andrianakos A, Gemmen E, Mpofo C, Chung C, Gylvin LH, Finckh A. (2014) Rituximab versus an alternative TNF inhibitor in patients with rheumatoid arthritis who failed to respond to a single previous TNF inhibitor: SWITCH-RA, a global, observational, comparative effectiveness study. *Ann Rheum Dis.* 2015 Jun;74(6):979-84. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203993. Epub 2014 Jan 17. PubMed PMID: 24442884; PubMed Central PMCID: PMC4431330.
40. Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, van Vollenhoven R, Sanchez A, Alecock E, Lee J, Kremer J. (2008) IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2008 Nov;67(11):1516-23. doi: 10.1136/ard.2008.092932. Epub 2008 Jul 14. Erratum in: *Ann Rheum Dis.* 2009 Feb;68(2):296. PubMed PMID: 18625622; PubMed Central PMCID: PMC3811149.
41. Kay J, Fleischmann R, Keystone E, Hsia EC, Hsu B, Zhou Y, Goldstein N, Braun J. Five-year Safety Data from 5 Clinical Trials of Subcutaneous Golimumab in Patients with Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, and Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol.* 2016 Dec;43(12):2120-2130. Epub 2016 Nov 1. PubMed PMID: 27803138.
42. Fleischmann R, Mease PJ, Schwartzman S, Hwang LJ, Soma K, Connell CA, Takiya L, Bananis E. Efficacy of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis stratified by background methotrexate dose group. *Clin Rheumatol.* 2017 Jan;36(1):15-24. doi: 10.1007/s10067-016-3436-1. Epub 2016 Oct 12. PubMed PMID: 27734232; PubMed Central PMCID: PMC5216063.
43. Fleischmann R, Mysler E, Hall S, Kivitz AJ, Moots RJ, Luo Z, DeMasi R, Soma K, Zhang R, Takiya L, Tatulych S, Mojcik C, Krishnaswami S, Menon S, Smolen JS; ORAL Strategy investigators. (2017) Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet.* 2017 Jul 29;390(10093):457-468. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31618-5. Epub 2017 Jun 16. PubMed PMID: 28629665.
44. Fleischmann R, Weinblatt ME, Schiff M, Khanna D, Maldonado MA, Nadkarni A, Furst DE. (2016) Patient-Reported Outcomes from a Two-Year Head-to-Head Comparison of Subcutaneous Abatacept and Adalimumab for Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016 Jul;68(7):907-13. doi: 10.1002/acr.22763. PubMed PMID: 26473625; PubMed Central PMCID: PMC5094537.
45. van Mens LJJ, de Jong HM, Fluri I, Nurmohamed MT, van de Sande MGH, Kok M, van Kuijk AWR, Baeten D. Achieving remission in psoriatic arthritis by early initiation of TNF inhibition: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial of golimumab plus methotrexate versus placebo plus methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 2019 May;78(5):610-616. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214746. Epub 2019 Feb 26. PubMed PMID: 30808625.

46. Ebina K, Hashimoto M, Yamamoto W, Hirano T, Hara R, Katayama M, Onishi A, Nagai K, Son Y, Amuro H, Yamamoto K, Maeda Y, Murata K, Jinno S, Takeuchi T, Hirao M, Kumanogoh A, Yoshikawa H. Drug tolerability and reasons for discontinuation of seven biologics in 4466 treatment courses of rheumatoid arthritis-the ANSWER cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2019 Apr 11;21(1):91. doi: 10.1186/s13075-019-1880-4. Erratum in: *Arthritis Res Ther*. 2019 May 6;21(1):114. PubMed PMID: 30971306; PubMed Central PMCID: PMC6458752.
47. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, Mysler EF, da Silva NA, Alecock E, Woodworth T, Gomez-Reino JJ. (2008) Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum*. 2008 Oct;58(10):2968-80. doi: 10.1002/art.23940. PubMed PMID: 18821691.
48. Gottenberg JE, Brocq O, Perdriger A, Lassoued S, Berthelot JM, Wendling D, Euller-Ziegler L, Soubrier M, Richez C, Fautrel B, Constantin AL, Mariette X, Morel J, Gilson M, Cormier G, Salmon JH, Rist S, Lioté F, Marotte H, Bonnet C, Marcelli C, Sellam J, Meyer O, Solau-Gervais E, Guis S, Ziza JM, Zarnitsky C, Chary-Valckenaere I, Vittecoq O, Saraux A, Pers YM, Gayraud M, Bolla G, Claudepierre P, Ardizzone M, Dernis E, Breban MA, Fain O, Balblanc JC, Aberkane O, Vazel M, Back C, Candon S, Chatenoud L, Perrodeau E, Sibilia J, Ravaud P. (2016) Non-TNF-Targeted Biologic vs a Second TNFi Drug to Treat Rheumatoid Arthritis in Patients With Insufficient Response to a First TNFi Drug: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Sep 20;316(11):1172-1180. doi: 10.1001/jama.2016.13512. PubMed PMID: 27654603.
49. Greenwald MW, Shergy WJ, Kaine JL, Sweetser MT, Gilder K, Linnik MD. (2011) Evaluation of the safety of rituximab in combination with a tumor necrosis factor inhibitor and methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results from a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2011 Mar;63(3):622-32. doi: 10.1002/art.30194. PubMed PMID: 21360491.
50. Jobanputra P, Maggs F, Deeming A, Carruthers D, Rankin E, Jordan AC, Faizal A, Goddard C, Pugh M, Bowman SJ, Brailsford S, Nightingale P. (2012) A randomised efficacy and discontinuation study of etanercept versus adalimumab (REDSEA) for rheumatoid arthritis: a pragmatic, unblinded, non-inferiority study of first TNF inhibitor use: outcomes over 2 years. *BMJ Open*. 2012 Nov 12;2(6). pii: e001395. doi: 10.1136/bmjopen-2012-001395. Print 2012. PubMed PMID: 23148339; PubMed Central PMCID: PMC3532970.
51. Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gomez-Reino JJ, Siri DA, Tomsic M, Alecock E, Woodworth T, Genovese MC. (2010) Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jan;69(1):88-96. doi: 10.1136/ard.2008.105197. PubMed PMID: 19297346; PubMed Central PMCID: PMC3747519.
52. Kavanaugh A, Fleischmann RM, Emery P, Kupper H, Redden L, Guerette B, Santra S, Smolen JS. Clinical, functional and radiographic consequences of achieving stable low disease activity and remission with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone in early rheumatoid arthritis: 26-week results from the randomised, controlled OPTIMA study. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jan;72(1):64-71. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201247. Epub 2012 May 5. PubMed PMID: 22562973; PubMed Central PMCID: PMC3551224.
53. Kay J, Matteson EL, Dasgupta B, Nash P, Durez P, Hall S, Hsia EC, Han J, Wagner C, Xu Z, Visvanathan S, Rahman MU. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum*. 2008 Apr;58(4):964-75. doi: 10.1002/art.23383. Erratum in: *Arthritis Rheum*. 2010 Nov;62(11):3518. PubMed PMID: 18383539.
54. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall ST, Miranda PC, Pazdur J, Bae SC, Palmer W, Zrubeck J, Wiekowski M, Visvanathan S, Wu Z, Rahman MU; GO-FORWARD Study. (2011) Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor {alpha} given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):789-96. doi: 10.1136/ard.2008.099010. Epub 2008 Dec 9. Erratum in: *Ann Rheum Dis*. 2011 Jan;70(1):238. PubMed PMID: 19066176;

- PubMed Central PMCID: PMC2674549.
55. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS, Fischkoff SA, Chartash EK. (2004) Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum.* 2004 May;50(5):1400-11. PubMed PMID: 15146409.
 56. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, Martín Mola E, Pavelka K, Sany J, Settas L, Wajdula J, Pedersen R, Fatenejad S, Sanda M; (2004) TEMPO (Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes) study investigators. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2004 Feb 28;363(9410):675-81. PubMed PMID: 15001324.
 57. Vieira-Sousa E, Canhão H, Alves P, Rodrigues AM, Teixeira F, Tavares-Costa J, Bernardo A, Pimenta S, Pimentel-Santos F, Gomes JL, Aguiar R, Videira T, Pinto P, Catita C, Santos H, Borges J, Sequeira G, Ribeiro C, Teixeira L, Ávila-Ribeiro P, Martins FM, Ribeiro RM, Fonseca JE. The GO-DACT protocol: a multicentre, randomized, double-blind, parallel-group study to compare the efficacy of golimumab in combination with methotrexate (MTX) versus MTX monotherapy. *Acta Reumatol Port.* 2018 Apr-Jun;43(2):80-92. PubMed PMID: 30091952.
 58. Kremer J, Ritchlin C, Mendelsohn A, Baker D, Kim L, Xu Z, Han J, Taylor P. (2010) Golimumab, a new human anti-tumor necrosis factor alpha antibody, administered intravenously in patients with active rheumatoid arthritis: Forty-eight-week efficacy and safety results of a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2010 Apr;62(4):917-28. doi: 10.1002/art.27348. Erratum in: *Arthritis Rheum.* 2010 Oct;62(10):3130. PubMed PMID: 20131276.
 59. Kremer JM, Blanco R, Brzosko M, Burgos-Vargas R, Halland AM, Vernon E, Ambs P, Fleischmann R. (2011) Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate: results from the double-blind treatment phase of a randomized placebo-controlled trial of tocilizumab safety and prevention of structural joint damage at one year. *Arthritis Rheum.* 2011 Mar;63(3):609-21. doi: 10.1002/art.30158. PubMed PMID: 21360490.
 60. Kremer JM, Cohen S, Wilkinson BE, Connell CA, French JL, Gomez-Reino J, Gruben D, Kanik KS, Krishnaswami S, Pascual-Ramos V, Wallenstein G, Zwillich SH. A phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) versus placebo in combination with background methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate alone. *Arthritis Rheum.* 2012 Apr;64(4):970-81. doi: 10.1002/art.33419. Epub 2011 Oct 17. PubMed PMID: 22006202.
 61. Kremer JM, Dougados M, Emery P, Durez P, Sibia J, Shergy W, Steinfeld S, Tindall E, Becker JC, Li T, Nuamah IF, Aranda R, Moreland LW. (2005) Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve-month results of a phase iib, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005 Aug;52(8):2263-71. Erratum in: *Arthritis Rheum.* 2005 Oct;52(10):3321. PubMed PMID: 16052582.
 62. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, Szechiski J, Li T, Teng J, Becker JC, Westhovens R. (2008) Results of a two-year followup study of patients with rheumatoid arthritis who received a combination of abatacept and methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2008 Apr;58(4):953-63. doi: 10.1002/art.23397. PubMed PMID: 18383390.
 63. Lee EB, Fleischmann R, Hall S, Wilkinson B, Bradley JD, Gruben D, Koncz T, Krishnaswami S, Wallenstein GV, Zang C, Zwillich SH, van Vollenhoven RF; ORAL Start Investigators. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2014 Jun 19;370(25):2377-86. doi: 10.1056/NEJMoa1310476. PubMed PMID: 24941177.
 64. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Weisman M, Emery

- P, Feldmann M, Harriman GR, Maini RN (2000) *Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. N Engl J Med. 2000 Nov 30;343(22):1594-602. PubMed PMID: 11096166.*
65. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, Smolen J, Emery P, Harriman G, Feldmann M, Lipsky P. (1999) *Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. Lancet. 1999 Dec 4;354(9194):1932-9. PubMed PMID: 10622295.*
66. Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, Pavelka K, Bröll J, Balint G, Emery P, Raemen F, Petersen J, Smolen J, Thomson D, Kishimoto T; CHARISMA Study Group. *Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. Arthritis Rheum. 2006 Sep;54(9):2817-29. Erratum in: Arthritis Rheum. 2008 Mar;58(3):887. PubMed PMID: 16947782.*
67. Wang W, Leu J, Watson R, Xu Z, Zhou H. *Investigation of the Mechanism of Therapeutic Protein-Drug Interaction Between Methotrexate and Golimumab, an Anti-TNF α Monoclonal Antibody. AAPS J. 2018 Apr 17;20(3):63. doi: 10.1208/s12248-018-0219-4. PubMed PMID: 29667047.*
68. Moreland LW, O'Dell JR, Paulus HE, Curtis JR, Bathon JM, St Clair EW, Bridges SL Jr, Zhang J, McVie T, Howard G, van der Heijde D, Cofield SS; TEAR Investigators. (2012) *A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: the treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. Arthritis Rheum. 2012 Sep;64(9):2824-35. doi: 10.1002/art.34498. PubMed PMID: 22508468; PubMed Central PMCID: PMC4036119.*
69. Nam JL, Villeneuve E, Hensor EM, Wakefield RJ, Conaghan PG, Green MJ, Gough A, Quinn M, Reece R, Cox SR, Buch MH, van der Heijde DM, Emery P. (2014) *A randomised controlled trial of etanercept and methotrexate to induce remission in early inflammatory arthritis: the EMPIRE trial. Ann Rheum Dis. 2014 Jun;73(6):1027-36. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204882. Epub 2014 Mar 11. PubMed PMID: 24618266.*
70. O'Dell JR, Leff R, Paulsen G, Haire C, Mallek J, Eckhoff PJ, Fernandez A, Blakely K, Wees S, Stoner J, Hadley S, Felt J, Palmer W, Waytz P, Churchill M, Klassen L, Moore G. (2002) *Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulfasalazine, or a combination of the three medications: results of a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 2002 May;46(5):1164-70. PubMed PMID: 12115219.*
71. O'Dell JR, Mikuls TR, Taylor TH, Ahluwalia V, Brophy M, Warren SR, Lew RA, Cannella AC, Kunkel G, Phibbs CS, Anis AH, Leatherman S, Keystone E; CSP 551 RACAT Investigators. (2013) *Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. N Engl J Med. 2013 Jul 25;369(4):307-18. doi: 10.1056/NEJMoa1303006. Epub 2013 Jun 11. PubMed PMID: 23755969.*
72. Peper SM, Lew R, Mikuls T, Brophy M, Rybin D, Wu H, O'Dell J. (2017) *Rheumatoid Arthritis Treatment After Methotrexate: The Durability of Triple Therapy Versus Etanercept. Arthritis Care Res (Hoboken). 2017 Oct;69(10):1467-1472. doi: 10.1002/acr.23255. Epub 2017 Sep 6. PubMed PMID: 28388820.*
73. Cai W, Gu Y, Cui H, Cao Y, Wang X, Yao Y, Wang M. *The Efficacy and Safety of Mainstream Medications for Patients With cDMARD-Naïve Rheumatoid Arthritis: A Network Meta-Analysis. Front Pharmacol. 2018 Mar 21;9:138. doi: 10.3389/fphar.2018.00138. eCollection 2018. PubMed PMID: 29618976; PubMed Central PMCID: PMC5871709.*
74. Abbasi M, Mousavi MJ, Jamalzehi S, Alimohammadi R, Bezvan MH, Mohammadi H, Aslani S. *Strategies toward rheumatoid arthritis therapy; the old and the new. J Cell Physiol. 2019 Jul;234(7):10018-10031. doi: 10.1002/jcp.27860. Epub 2018 Dec 7. Review. PubMed PMID: 30536757.*

75. Quinn MA, Conaghan PG, O'Connor PJ, Karim Z, Greenstein A, Brown A, Brown C, Fraser A, Jarret S, Emery P. (2005) *Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* *Arthritis Rheum.* 2005 Jan;52(1):27-35. PubMed PMID: 15641102.
76. Martínez-Feito A, Plasencia-Rodríguez C, Navarro-Compán V, Hernández-Breijo B, González MÁ, Monjo I, Nuño L, Nozal P, Pascual-Salcedo D, Balsa A. *The effect of methotrexate versus other disease-modifying anti-rheumatic drugs on serum drug levels and clinical response in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors.* *Clin Rheumatol.* 2019 Mar;38(3):949-954. doi: 10.1007/s10067-018-4355-0. Epub 2018 Nov 6. PubMed PMID: 30402698.
77. Schiff M, Keiserman M, Coddling C, Songcharoen S, Berman A, Nayiager S, Saldade C, Li T, Aranda R, Becker JC, Lin C, Cornet PL, Dougados M. *Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate.* *Ann Rheum Dis.* 2008 Aug;67(8):1096-103. Epub 2007 Nov 29. PubMed PMID: 18055472; PubMed Central PMCID: PMC2564802.
78. Scott, D.L, Ibrahim, F, Farewell, V, O'Keefe, A.G, Walker, D, Kelly, C, Birrell, F, Chakravarty, K, Maddison, P, Heslin, M. and Patel, A, 2015. *Tumour necrosis factor inhibitors versus combination intensive therapy with conventional disease modifying anti-rheumatic drugs in established rheumatoid arthritis: TACIT non-inferiority randomised controlled trial.* *bmj*, 350, p.h1046.
79. Smolen J, Landewé RB, Mease P, Brzezicki J, Mason D, Luijstens K, van Vollenhoven RF, Kavanaugh A, Schiff M, Burmester GR, Strand V, Vencovsky J, van der Heijde D. *Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial.* *Ann Rheum Dis.* 2009 Jun;68(6):797-804. doi: 10.1136/ard.2008.101659. Epub 2008 Nov 17. PubMed PMID: 19015207; PubMed Central PMCID: PMC2674556.
80. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E, Woodworth T, Alten R; OPTION Investigators. (2008) *Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial.* *Lancet.* 2008 Mar 22;371(9617):987-97. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60453-5. PubMed PMID: 18358926.
81. Smolen JS, van der Heijde DM, Keystone EC, van Vollenhoven RF, Goldring MB, Guérette B, Cifaldi MA, Chen N, Liu S, Landewé RB. *Association of joint space narrowing with impairment of physical function and work ability in patients with early rheumatoid arthritis: protection beyond disease control by adalimumab plus methotrexate.* *Ann Rheum Dis.* 2013 Jul;72(7):1156-62. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201620. Epub 2012 Aug 22. Erratum in: *Ann Rheum Dis.* 2013 Aug;72(8):1432. PubMed PMID: 22915617; PubMed Central PMCID: PMC3686261.
82. St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, Keystone E, Schiff M, Kalden JR, Wang B, Dewoody K, Weiss R, Baker D; (2004) *Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset Study Group. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial.* *Arthritis Rheum.* 2004 Nov;50(11):3432-43. PubMed PMID: 15529377.
83. Strand V, Balbir-Gurman A, Pavelka K, Emery P, Li N, Yin M, Lehane PB, Agarwal S. (2006) *Sustained benefit in rheumatoid arthritis following one course of rituximab: improvements in physical function over 2 years.* *Rheumatology (Oxford).* 2006 Dec;45(12):1505-13. Epub 2006 Oct 24. PubMed PMID: 17062648.
84. Strand V, Burmester GR, Zerbini CA, Mebus CA, Zwillich SH, Gruben D, Wallenstein GV. (2015) *Tofacitinib with methotrexate in third-line treatment of patients with active rheumatoid arthritis: patient-reported outcomes from a phase III trial.* *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015 Apr;67(4):475-83. doi: 10.1002/acr.22453. PubMed PMID: 25186034.

85. Strand V, Cohen S, Schiff M, Weaver A, Fleischmann R, Cannon G, Fox R, Moreland L, Olsen N, Furst D, Caldwell J, Kaine J, Sharp J, Hurley F, Loew-Friedrich I. (1999) Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. *Arch Intern Med.* 1999 Nov 22;159(21):2542-50. PubMed PMID: 10573044.
86. Strand V, Mease P, Burmester GR, Nikai E, Coteur G, van Vollenhoven R, Combe B, Keystone EC, Kavanaugh A. (2009) Rapid and sustained improvements in health-related quality of life, fatigue, and other patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis patients treated with certolizumab pegol plus methotrexate over 1 year: results from the RAPID 1 randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(6): R170. doi: 10.1186/ar2859. Epub 2009 Nov 12. PubMed PMID: 19909548; PubMed Central PMCID: PMC3003523.
87. Summaries for patients. Abatacept for people with active rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2006 Jun 20;144(12): 118. PubMed PMID: 16785473.
88. Summaries for patients. Combination therapy for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2002 Nov 5;137(9): 142. PubMed PMID: 12416973.
89. Tak PP, Rigby W, Rubbert-Roth A, Peterfy C, van Vollenhoven RF, Stohl W, Healy E, Hessey E, Reynard M, Shaw T. Sustained inhibition of progressive joint damage with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: 2-year results from the randomised controlled trial IMAGE. *Ann Rheum Dis.* 2012 Mar;71(3):351-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200170. Epub 2011 Oct 19. PubMed PMID: 22012969; PubMed Central PMCID: PMC3277723.
90. Tak PP, Rigby WF, Rubbert-Roth A, Peterfy CG, van Vollenhoven RF, Stohl W, Hessey E, Chen A, Tyrrell H, Shaw TM; IMAGE Investigators. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial. *Ann Rheum Dis.* 2011 Jan;70(1):39-46. doi: 10.1136/ard.2010.137703. Epub 2010 Oct 11. PubMed PMID: 20937671.
91. van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, Keystone E, Kremer J, Zerbini C, Cardiel MH, Cohen S, Nash P, Song YW, Tegzová D, Wyman BT, Gruben D, Benda B, Wallenstein G, Krishnaswami S, Zwillich SH, Bradley JD, Connell CA; ORAL Scan Investigators. (2013) Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum.* 2013 Mar;65(3):559-70. doi: 10.1002/art.37816. PubMed PMID: 23348607.
92. Donahue KE, Gartlehner G, Schulman ER, Jonas B, Coker-Schwimmer E, Patel SV, Weber RP, Lohr KN, Bann C, Viswanathan M. Drug Therapy for Early Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review Update [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2018 Jul. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK524950/> PubMed PMID: 30199187.
93. Cohen SB, Alten R, Kameda H, Hala T, Radominski SC, Rehman MI, Palaparthy R, Schumacher K, Schmitt S, Hua SY, Ianos C, Sewell KL. A randomized controlled trial comparing PF-06438179/GP1111 (an infliximab biosimilar) and infliximab reference product for treatment of moderate to severe active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Arthritis Res Ther.* 2018 Jul 27;20(1):155. doi: 10.1186/s13075-018-1646-4. PubMed PMID: 30053896; PubMed Central PMCID: PMC6063022.
94. Weinblatt M, Schiff M, Goldman A, Kremer J, Luggen M, Li T, Chen D, Becker JC. Selective costimulation modulation using abatacept in patients with active rheumatoid arthritis while receiving etanercept: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2007 Feb;66(2):228-34. Epub 2006 Aug 25. PubMed PMID: 16935912; PubMed Central PMCID: PMC1798511.
95. Weinblatt ME, Bingham CO 3rd, Mendelsohn AM, Kim L, Mack M, Lu J, Baker D, Westhovens R. Intravenous golimumab is effective in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy with responses as early as week-2: results of the phase 3, randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled GO-FURTHER trial. *Ann Rheum Dis.* 2013 Mar;72(3):381-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201411. Epub 2012 Jun 1. PubMed PMID: 22661646.

96. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, Teoh LA, Fischkoff SA, Chartash EK. (2003) Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum.* 2003 Jan;48(1):35-45. Erratum in: *Arthritis Rheum.* 2003 Mar;48(3):855. PubMed PMID: 12528101.
97. Weinblatt ME, Kremer J, Cush J, Rigby W, Teng LL, Devenport J, Singh N, Lepley D, Genovese MC. (2013) Tocilizumab as monotherapy or in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: twenty-four-week results of an open-label, clinical practice study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013 Mar;65(3):362-71. doi: 10.1002/acr.21847. PubMed PMID: 22972745.
98. Weinblatt ME, Mease P, Mysler E, Takeuchi T, Drescher E, Berman A, Xing J, Zilberstein M, Banerjee S, Emery P. (2015) The efficacy and safety of subcutaneous clazakizumab in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: results from a multinational, phase IIb, randomized, double-blind, placebo/active-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Oct;67(10):2591-600. doi: 10.1002/art.39249. PubMed PMID: 26138593.
99. Westhovens R, Robles M, Ximenes AC, Nayiager S, Wollenhaupt J, Durez P, Gomez-Reino J, Grassi W, Haraoui B, Shergy W, Park SH, Genant H, Peterfy C, Becker JC, Covucci A, Helfrick R, Bathon J. (2009) Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. *Ann Rheum Dis.* 2009 Dec;68(12):1870-7. doi: 10.1136/ard.2008.101121. Epub 2009 Jan 5. PubMed PMID: 19124524; PubMed Central PMCID: PMC2770104.
100. Westhovens R, Yocum D, Han J, Berman A, Strusberg I, Geusens P, Rahman MU; START Study Group. The safety of infliximab, combined with back ground treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2006 Apr;54(4):1075-86. Erratum in: *Arthritis Rheum.* 2007 May;56(5):1675. Dosage error in article text. PubMed PMID: 16572442.
101. Yazici Y, Curtis JR, Ince A, Baraf H, Malamet RL, Teng LL, Kavanaugh A. Efficacy of tocilizumab in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and a previous inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the ROSE study. *Ann Rheum Dis.* 2012 Feb;71(2):198-205. doi: 10.1136/ard.2010.148700. Epub 2011 Sep 26. PubMed PMID: 21949007.
102. Satou A, Banno S, Hanamura I, Takahashi E, Takahara T, Nobata H, Katsuno T, Takami A, Ito Y, Ueda R, Nakamura S, Tsuzuki T. EBV-positive mucocutaneous ulcer arising in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate: Single center series of nine cases. *Pathol Int.* 2019 Jan;69(1):21-28. doi: 10.1111/pin.12745. Epub 2019 Jan 7. PubMed PMID: 30615240.
103. Bae SC, Lee YH. Comparative efficacy and safety of biosimilar rituximab and originator rituximab in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: A Bayesian network meta-analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2019 Apr;57(4):188-196. doi: 10.5414/CP203360. PubMed PMID: 30574867.
104. Hilliquin S, Hugues B, Mitrovic S, Gossec L, Fautrel B. Ability of disease-modifying antirheumatic drugs to prevent or delay rheumatoid arthritis onset: a systematic literature review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2018 Aug;77(8):1099-1106. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212612. Epub 2018 Jun 8. Review. PubMed PMID: 29884751.
105. Kelaïdi C, Tulliez M, Lecoq-Lafon C, Pham XV, Kahan A, Dreyfus F, Bouscary D. Long-term remission of an EBV-positive B cell lymphoproliferative disorder associated with rheumatoid arthritis under methotrexate with anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) monotherapy. *Leukemia.* 2002 Oct;16(10):2173-4. PubMed PMID: 12357380.
106. Suissa S, Hudson M, Dell'Aniello S, Shen S, Simon TA, Ernst P. Comparative safety of abatacept in rheumatoid arthritis with COPD: A real-world population-based observational study. *Semin Arthritis Rheum.* 2019 Mar 16. pii: S0049-0172(19)30023-X. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.03.007. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30979397.

107. Mukherjee S, Bhattacharya RK, Roy M. Targeting protein kinase C (PKC) and telomerase by phenethyl isothiocyanate (PEITC) sensitizes PC-3 cells towards chemotherapeutic drug-induced apoptosis. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*. 2009;28(4):269-82. PubMed PMID: 20102325.
108. Aaltonen KJ, Joensuu JT, Virkki L, et al. (2015) Rates of serious infections and malignancies among patients with rheumatoid arthritis receiving either tumor necrosis factor inhibitor or rituximab therapy. *J Rheumatol* 2015; 42:372–8.
109. Chiu YM, Lang HC, Lin HY, et al. (2014) Risk of tuberculosis, serious infection and lymphoma with disease-modifying biologic drugs in rheumatoid arthritis patients in Taiwan. *Int J Rheum Dis* 2014;17(Suppl 3):9–19.
110. Lampropoulos CE, Orfanos P, Bournia VK, et al. (2015) Adverse events and infections in patients with rheumatoid arthritis treated with conventional drugs or biologic agents: a real-world study. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33:216–24
111. Miranda JV, Peñaranda LFP, Grajales CM, et al. (2014) Infections in rheumatoid arthritis patients: biological therapy versus disease modifying anti-rheumatic drugs: one-year follow-up. *Revista Colombiana de Reumatologia* 2014; 21:27–34
112. Morgan CL, Emery P, Porter D, et al. (2014) Treatment of rheumatoid arthritis with etanercept with reference to disease-modifying anti-rheumatic drugs: long-term safety and survival using prospective, observational data. *Rheumatology* 2014; 53:186–94.
113. Cobo-Ibáñez T, Descalzo MA, Loza-Santamaría E, et al. (2014) Serious infections in patients with rheumatoid arthritis and other immune-mediated connective tissue diseases exposed to anti-TNF or rituximab: data from the Spanish registry BIOBADASER 2.0. *Rheumatol Int* 2014; 34:953-61.
114. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, et al. (2011) Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology (Oxf)* 2011;50:124–31.
115. Greenberg JD, Reed G, Kremer JM, et al. (2010) Association of methotrexate and tumour necrosis factor antagonists with risk of infectious outcomes including opportunistic infections in the CORRONA registry. *Ann Rheum Dis* 2010;69:380–6.
116. Grijalva CG, Chen L, Delzell E, et al. (2011) Initiation of tumor necrosis factor- α antagonists and the risk of hospitalization for infection in patients with autoimmune diseases. *JAMA* 2011;306:2331–9.
117. Grijalva CG, Kaltenbach L, Arbogast PG, et al. (2010) Initiation of rheumatoid arthritis treatments and the risk of serious infections. *Rheumatology (Oxf)* 2010;49: 82–90.
118. Komano Y, Tanaka M, Nanki T, et al. (2011) Incidence and risk factors for serious infection in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors: a report from the Registry of Japanese Rheumatoid Arthritis Patients for Long-term Safety. *J Rheumatol* 2011;38:1258–64.
119. Sakai R, Komano Y, Tanaka M, et al. (2012) Time-dependent increased risk for serious infection from continuous use of tumor necrosis factor antagonists over three years in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64:1125–34.
120. Strangfeld A, Eveslage M, Schneider M, et al. (2011) Treatment benefit or survival of the fittest: what drives the time-dependent decrease in serious infection rates under TNF inhibition and what does this imply for the individual patient? *Ann Rheum Dis* 2011; 70:1914–20.
121. Lane MA, McDonald JR, Zeringue AL, et al. (2011) TNF- α antagonist use and risk of hospitalization for infection in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltim)* 2011; 90:139–45.

122. Winthrop KL, Baddley JW, Chen L, et al. (2013) Association between the initiation of anti-tumor necrosis factor therapy and the risk of herpes zoster. *JAMA* 2013; 309:887–95.
123. Galloway JB, Mercer LK, Moseley A, et al. (2013) Risk of skin and soft tissue infections (including shingles) in patients exposed to anti-tumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2013; 72:229–34.
124. Strangfeld A, Listing J, Herzer P, et al. (2009) Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. 2009; 301:737–44.
125. Fleischmann R, van Vollenhoven RF, Smolen JS, Emery P, Florentinus A, Rathmann SS, Kupper H, Kavanaugh A. (2012) Long-term outcomes of early rheumatoid arthritis patients initiated with adalimumab plus methotrexate compared with methotrexate alone following a targeted treatment approach. *Arthritis Rheum.* 2012 Oct 1;64(10 Suppl): S335.

5. KLİNİK ETKİLİLİK

5.1. Giriş

Bu bölümde, DMARD'ların tedavi faydalarına ve fayda-zarar dengesinin değerlendirilmesine odaklanılmaktadır. Önceki bölümde olduğu gibi, kanıtlar esas olarak randomize kontrollü çalışmalardan (RCT) alınmıştır.

Değerlendirmeler, Ek'te yer alan HTA Core Model® çerçevesinin (sürüm 3.0) "Clinical Effectiveness (EFF)" (Klinik Etkililik) başlıklı dördüncü bölümünde bulunan ve Tablo 25'te yer alan sorulara yanıt vermektedir.

Karşılaştırmalı klinik etkililik araştırmaları, bir klinik rahatsızlığı önlemeye, teşhis etmeye, tedavi etmeye ve izlemeye (veya takibini iyileştirmeye) yönelik iki veya daha fazla alternatif yöntemin karşılaştırıldığı çalışmalardır. Araştırma iki temel unsurdan oluşur. Bunlar, tedavi yöntemlerinin doğrudan birbirleri ile karşılaştırılması ve doğrudan sağlık hizmeti verilen ortamlarda her gün takip edilebilecek hastalar üzerinde çalışma yapılmasıdır.

Sağlık üzerindeki faydalar değerlendirilirken birincil olarak mortalite, morbidite ve yaşam kalitesi gibi hastayla ilgili sonuçlar göz önünde bulundurulmalıdır.

5.2. Değerlendirme

Tablo 25. DMARDların Klinik Etkililiği Değerlendirme Alanları

Madde	Konu	Bilgi kaynağı
Hastalık yükü ve morbidite üzerindeki etkiler	DMARD'ların RA hastaları üzerinde göstermesi beklenen faydalar nelerdir? - DMARD'lar RA progresyonunun seyrini nasıl değiştirmektedir? - DMARD'lar hastalık şiddetini ve sıklığını nasıl değiştirmektedir? - DMARD'lara erken başlanması sonraki girişimlerin etkililiğini nasıl etkilemektedir?	Literatür taraması ve uzmanların görüşü – ilerleyen bölümlerde ele alınmaktadır. Hastalık progresyonu ve morbidite üzerindeki etkiler; Amerikan Romatoloji Cemiyetinin (ACR) birleşik aktivite skorunda %50 azalmayı gösteren ACR50 skoru, 28 eklemi kapsayan Hastalık Aktivitesi Skoru (DAS28) ve Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ) gibi uluslararası kabul gören referanslara ve hastalık progresyonuna ilişkin radyolojik değerlendirmeye dayalı olarak tartışılmaktadır.
İnsan vücudu üzerindeki etkileri nelerdir?	DMARD'ların hastaların genel vücut fonksiyonları üzerindeki etkileri nelerdir? DMARD'ların hastaların çalışma kabiliyeti, günlük aktiviteleri ve genel yaşam kaliteleri üzerindeki etkileri nelerdir?	Literatür taraması ve uzmanların görüşü – ilerleyen bölümlerde ele alınmaktadır
Hasta memnuniyeti	Hastalar DMARD'lardan memnun mu? Hastalar hangi DMARD'lardan daha memnun?	Uzmanların ve hasta temsilcilerinin görüşü - ilerleyen bölümlerde ele alınmaktadır

DMARD'ların klinik etkililiği global standart araçlar kullanılarak değerlendirilmektedir. Bu araçlar, Amerikan Romatoloji Cemiyeti'nin (ACR) birleşik aktivite skorunda %50 azalmayı gösteren skoru (ACR50), 28 eklem hastalık aktivite skorları (DAS28), Hastalık Değerlendirme Anketi (HAQ) ve hastalık ilerlemesinin radyolojik değerlendirmesidir.

5.2.1. ACR 50

Sonuç Değişkeni

ACR kriterleri pozitif (yanıt veren) veya negatif (yanıt vermeyen) sonucu olan bir ikili değişkendir. ACR kriteri hasta değerlendirmesi, hekim değerlendirmesi, ağrı ölçeği, engellilik/işlevsellik anketi ve akut faz reaktan (ESR veya CRP) parametrelerinden en az üç tanesindeki iyileşme ile hassas veya şişmiş eklem sayılarındaki iyileşmeyi ölçer. Hassas veya şişmiş eklem sayısında %50 iyileşmeyle birlikte diğer beş kriterden en az üçünde %50 iyileşme elde edilmişse ACR 50'nin sonucu pozitifdir.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen bulgularda, diğer csDMARD'lar ile kombinasyon halinde Metotreksatın ACR50 açısından daha iyi sonuçlar gösteren açık bir eğilimi olduğu görülmüştür. Bu eğilim biyolojik ajan monoterapileri ile biyolojik ajan kombinasyon tedavilerini karşılaştırmayı amaçlayan çalışmalarda da gözlenmiştir. bDMARD'ların metotreksat ile kombinasyonu ACR 50'deki iyileşmeler açısından etkili olmuştur. tsDMARD'ın metotreksat ile kombinasyonu tek başına tsDMARD'a kıyasla daha fazla sayıda çalışmada pozitif ACR skorları vermiştir. bDMARD'lar arasında yapılan bire bir karşılaştırmalar kesin olmayan bir kanıt sunmuş ve herhangi bir biyolojik ajanın lehine olan bir eğilim gözlenmemiştir.

İlk olarak, çeşitli DMARD'larla ilgili bütün randomize klinik çalışma verileri incelenmiş ve bDMARD'ların tek başına veya csDMARD'larla kombinasyon halinde değerlendiren çalışmaların sayısı listelenmiştir. Ardından, teke tek karşılaştırma içeren bDMARD'larla ilgili çalışmaları değerlendirmeden önce csDMARD'ları tek başına veya bDMARD'larla kombinasyon halinde değerlendiren çalışmaların sayısı değerlendirilmiştir. Düzeltilmiş Tehlike Oranı (aHR) biçiminde etkililik parametrelerinin genel skorlarına bağlı olarak, belirli bir bDMARD'ı veya csDMARD'ı tercih eden çalışmaların sayısı belirlenmiştir. Bununla birlikte, bir DMARD'ın bir diğerine karşı etkililikte elde ettiği küçük kazanımlar her zaman söz konusu DMARD'ın diğerlerine karşı güvenilirlik ve maliyet etkililiği göz önünde bulundurularak değerlendirilmelidir.

Tablo 26. RCT'lerden Elde Edilen Verinin İncelemesi

DMARD Tipi	Çalışma Sayısı	Araştırma Kolu	PUBMED ID	Genel Etkililik Açısından Tercih Edilen Çalışma Sayısı
Geleneksel Sentetik				
Metotreksat +Sulfasalazin	3	MTX	16926184	
		MTX + SSZ	10364900 12115219	2***
		SSZ	-	

Tablo 26. Devamı - 1

DMARD Tipi	Çalışma Sayısı	Araştırma Kolu	PUBMED ID	Genel Etkililik Açısından Tercih Edilen Çalışma Sayısı
Metotreksat + Sulfasalazin + Hidroksiklorokin	2	MTX + HCQ	23755969	Rapor edilmemiştir
		MTX + SSZ	12115219	1
Leflunomid	2	LEF	-	Rapor edilmemiştir
		MTX+LEF	12416973	1
		MTX	-	0
Biyolojik anti-TNF				
Adalimumab	7	ADA	16385520	1
		ADA + MTX	26138593 22739990 22562973 15146409 12528101 18821658	6***
		MTX	-	
Sertolizumab	3	CTZ + MTX	26533965 22344576 19015207	3***
		MTX		
Etanersept	6	ETN	11096165	1
		ETN + MTX	24618266 20187135 15001324	3***
		ETN + SSZ	18794178	1
Golimumab	7	GOL + MTX	23861303	7***
			22661646	
			19066176	
			18383539	
			20131276	
			19644849 25005327	
Inflksimab	5	MTX	-	
		IFX + MTX	16572442 15641102 15529377 11096166 10622295	5***
Biyolojik B hücreli kinaz inhibitörü (anti-TNF dışı ilaçlar)				
Rituksimab	7	MTX	-	
		RTX	17062648	1
		RTX + MTX	16947627 15201414 16649186 20488885 22012969 16947627	6***

Tablo 26. Devamı - 2

DMARD Tipi	Çalışma Sayısı	Araştırma Kolu	PUBMED ID	Genel Etkililik Açısından Tercih Edilen Çalışma Sayısı
Biyolojik IL-6 inhibitörü (anti-TNF dışı ilaçlar)				
Tosilizumab	7	MTX	-	
		TCZ	16947782	1
		TCZ + MTX	18625622	6***
			22562983	
21360490				
		19297346		
		18358926		
		16947782		
Biyolojik T hücresi aktivasyon inhibitörü (anti-TNF dışı ilaçlar)				
Abatasept	4	ABA	-	
		ABA + MTX	22915624	4***
			19124524	
			16785473	
		16052582		
		MTX	-	
Hedeflenen sentetik DMARD (JAK inhibitörü)				
Tofasitinib	5	MTX	-	
		TOFA	24941177	2
			27002108	
		TOFA + MTX	23348607	3***
22006202				
		25186034		
Geleneksel sentetik + biyolojik				
		MTX + SSZ + HCQ	23755969	1
		MTX + SSZ + LEF	20102325	1
		Anti-TNF	27654603	1
		Anti-TNF + LEF	20082236	1
		Anti-TNF + MTX	20082236	1
Karşılıklı biyolojikler				
		ABA + ETN	16935912	1
		ABA + MTX	18055472	1
		ADA + MTX	23148339	1
		Alternate Anti-TNF	27654603	1
		DMARDs	18821691	1
		ETN + MTX	23148339	1
		ETN	11096165	1

Tablo 26. Devamı - 3

DMARD Tipi	Çalışma Sayısı	Araştırma Kolu	PUBMED ID	Genel Etkililik Açısından Tercih Edilen Çalışma Sayısı
		IFX + MTX	16572442	1
		Non-Anti-TNF	27654603	1
		RTX	22012969	1
		TCZ	22972745	1
		TCZ + DMARDs	18358926	1
		TCZ + MTX	21360490	1
		Anti-TNF	20102325	1
		Anti-TNF + MTX	20082236	1
		Anti-TNF + RTX + MTX	21360491	1

Not: Pubmed ID ile belirtilmiş araştırma kollarının referansları 5.4 Kaynakça bölümünde 1. ve 152. referanslar arasında belirtilmiştir.

5.2.2. DAS28 (Remisyon)

Sonuç Değişkeni

DAS28, eritrosit sedimentasyon oranı (ESR) veya C-reaktif protein (CRP), 28 eklemdeki (kollar, eller ve dizler) hassas ve şişmiş eklem sayısını ve görsel analog ölçeğinde (VAS) hasta tarafından rapor edilen global bir değerlendirmeyi birlikte kullanan yaygın bir indekstir. DAS28, belirli bir hastanın hastalık aktivitesinde başlangıca kıyasla anlamlı bir iyileşme olup olmadığını değerlendirmek için kullanılabilir. Eşik değeri olarak sıklıkla 5.1 (yüksek hastalık aktivitesi), 3.2 (düşük hastalık aktivitesi) ve hatta 2.6'lık (remisyon) bir DAS28 değeri seçilmektedir.

Bulgular

DAS 28'e dayanan remisyon oranı da ACR 50 açısından gözlenen eğilimi izlemiştir. Sulfasalazinle kombinasyon halinde metotreksat ilgili monoterapilere kıyasla daha etkili olmuştur. Biyolojik ajanların metotreksatla kombine edilmesi de remisyon için olumlu olmuştur. Biyolojik ajanların bire bir karşılaştırmasında açık bir eğilim gözlenmemiştir.

Tablo 27. Rapor Edilen DAS 28 (Remisyon) Bulgusunun Özeti

DMARD Tipi	Çalışma sayısı	Araştırma Kolu	PUBMED ID	DAS28 Açısından Tercih Edilen Çalışma Sayısı
Geleneksel sentetik				
Metotreksat +Sulfasalazin	4	MTX+SSZ	10364900 16926184	2*
		MTX	-	
Biyolojik: TNF-α inhibitörü				
Adalimumab	6	ADA	16385520	1

Tablo 27. Devamı - 1

DMARD Tipi	Çalışma sayısı	Araştırma Kolu	PUBMED ID	DAS28 Açısından Tercih Edilen Çalışma Sayısı
		ADA + MTX	26138593 22739990 22562973 18821658 19369462	5***
		MTX	-	
Sertolizumab	3	CTZ + MTX	26533965 22344576 19015207	3***
		MTX	-	
Etanersept	4	ETN	15001324	
		ETN + MTX	24618266 20937671 20187135	3***
		MTX	-	
İnfliksimab	3	IFX + MTX	16572442 15641102 15529377	3
		MTX	-	
Biyolojik: B hücresi kinaz inhibitörü (anti-TNF dışı)				
Ritüksimab	5	MTX	-	
		RTX + MTX	22012969 20488885 16649186 15201414	4***
		RTX	16947627	1
Biyolojik: Interlökin-6 inhibitörü (anti-TNF dışı)				
Tosilizumab	7	MTX	16947782	1
		TCZ	22972745	1
		TCZ + MTX	18625622 22562983 21360490 19297346 18358926	5***
Biyolojik: T hücresi aktivasyon inhibitörü (anti-TNF dışı)				
Abatasept	5	ABA	-	
		ABA + MTX	22915624 19124524 16052582 25367713 18383390	5***
		MTX		

Tablo 27. Devamı - 2

DMARD Tipi	Çalışma sayısı	Araştırma Kolu	PUBMED ID	DAS28 Açısından Tercih Edilen Çalışma Sayısı
Hedefe yönelik sentetik				
Tofasitinib	4	MTX	-	
		TOFA	24941177	1
		TOFA + MTX	23348607 22006202 25186034	3***
Geleneksel sentetik + biyolojikler				
	4	ETN + MTX	22508468	1*
		MTX + SSZ + HCQ	23755969	1*
		MTX + SSZ + LEF	-	
		Anti-TNF	27654603	1*
		Anti-TNF + LEF	-	
		Anti-TNF + MTX	28388820	1*
Karşılıklı biyolojikler				
	8	ABA + MTX	18055472	1
		ADA + MTX	23148339	1
		Alternate Anti-TNF	-	0
		ETN + MTX	-	0
		IFX + MTX	18055472	1
		MTX	-	0
		Non-Anti-TNF	27654603	1
		RTX	24442884 28629665	2***
		TCZ	-	0
		TCZ + DMARDs	21949007	1
		TCZ + MTX	-	0
		Anti-TNF	-	0
		Anti-TNF + MTX	-	0
		Anti-TNF + RTX + MTX	21360491	1

Not: Pubmed ID ile belirtilmiş araştırma kollarının referansları 5.4 Kaynakça bölümünde 1. ve 152. referanslar arasında belirtilmiştir.

5.2.3. Radyolojik İlerleme

Sonuç Değişkeni

RA'da el ve ayak röntgenlerinin puanlanmasında kullanılan Sharp yöntemi, klinik çalışma ve dikey gözlem çalışmalarının çoğunda kullanılan bir referans yöntemidir. Bu yöntem her elde erozyonlar için 16 bölgeyi, eklem alanı daralması için 15 bölgeyi, her ayakta erozyonlar için 6 bölgeyi ve eklem alanı daralması için 6 bölgeyi içerir.

Bulgular

Leflunomide kıyasla metotreksat ile RA'nın radyografik progresyonunu durdurma veya yavaşlatma eğilimi gözlenmiştir. Metotreksatla birlikte bDMARD'ların kombinasyonu, bDMARD monoterapilerine kıyasla daha iyi olduğu görülmüştür.

Tablo 28. Radyolojik Progresyon Bulgusunun Özeti

DMARD Tipi	Çalışma sayısı	Araştırma Kolu	PUBMED ID	Radyografik Progresyon Açısından Tercih Edilen Çalışma Sayısı
Geleneksel sentetik				
Leflunomid	1	LEF	10573044	2*
		MTX	-	0
Biyolojik: TNF-α inhibitörü				
Adalimumab	6	ADA	19369462	1
		ADA + MTX	22739990	6***
			22562973	
			16385520	
15146409				
22915617				
	MTX	-		
Sertolizumab	2	CTZ + MTX	26533965 19015207	2***
Etanersept	7	ETN	18794178	1
		ETN + MTX	24618266	
			15001324	
			20187135	
		ETN + SSZ	18794178	1
MTX	20187135	1		
	RTX + MTX	20937671	1	
Infliximab	2	IFX + MTX	15529377 11096166	2***
		MTX	-	0
Golimumab	5	GOL + MTX	23861303	4***
			22661646	
			19066176	
	25005327			
	MTX	20187135	1	

Tablo 28. Devamı - 1

DMARD Tipi	Çalışma sayısı	Araştırma Kolu	PUBMED ID	Radyografik Progresyon Açısından Tercih Edilen Çalışma Sayısı
Biyolojik: B hücresi kinaz inhibitörü (anti-TNF dışı)				
Rituksimab	3	MTX	-	0
		RTX + MTX	22012969 16947627	2***
		RTX	17062648	1
Biyolojik: Interlökin-6 inhibitörü (anti-TNF dışı)				
Tosilizumab	2	MTX	-	0
		TCZ	-	0
		TCZ + MTX	16947782 22972745	2***
Biyolojik: T hücresi aktivasyon inhibitörü (anti-TNF dışı)				
Abatasept	5	ABA	-	0
		ABA + MTX	22915624 19124524 16785473 16052582 25367713	5***
		MTX	-	0
Hedefe yönelik sentetik				
Tofasitinib	4	MTX	30615240	1
		TOFA	24941177	1
		TOFA + MTX	23348607 22006202	2***
Geleneksel sentetik + biyolojikler				
	3	ETN + MTX	23755969	1*
		MTX + SSZ + HCQ	-	0
		MTX + SSZ	22508468	1*
		MTX	16926184	1*
		SSZ	-	0

Not: Pubmed ID ile belirtilmiş araştırma kollarının referansları 5.4 Kaynakça bölümünde 1. ve 152. referanslar arasında belirtilmiştir.

5.2.4. HAQ-DI (Sağlık Değerlendirme Anketi)

Sonuç Değişkeni

Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ), RA'da işlevsel durumun ölçülmesine yönelik değerli, etkili ve hassas bir araçtır. HAQ'nun engellilik değerlendirme bileşeni olan HAQ-DI bir hastanın fonksiyonel beceri düzeyini değerlendirir. Üst ekstremitenin hassas hareketleri, alt ekstremitenin lokomotor faaliyetleri ve

hem üst hem de alt ekstremiteyi içeren faaliyetlere ilişkin sorular içerir. Kapsamlı bir işlevsel faaliyetler kümesini oluşturan sekiz işlev kategorisinde (giyinme, ayağa kalkma, yeme, yürüme, hijyen, uzanma, kavrama ve olağan faaliyetler) 20 soru vardır. HAQ-DI skor aralığı 0-3 arasındadır. Yüksek skor durumun daha kötü olduğunu gösterir.

Bulgular

csDMARD'ların kombinasyonu HAQ-DI'nın iyileştirilmesinde metotreksat monoterapisiyle eşit ölçüde etkili olmuştur. Bununla birlikte, bDMARD'lar ve tsDMARD'ların arka plandaki bir metotreksatla kombinasyonu da HAQ-DI skorunda iyileşmeler göstermiştir. **Rituksimab ve Tofasitinib bDMARD'lar arasında yapılan bire bir karşılaştırmalarda daha avantajlı olan seçenekler olmuştur.**

Tablo 29. Rapor Edilen HAQ-DI Bulgusunun Özeti

DMARD Tipi / Etki Mekanizması	Çalışma sayısı	Araştırma Kolu	PUBMED ID	HAQ-DI Açısından Tercih Edilen Çalışma Sayısı
Geleneksel sentetik				
Metotreksat +Sulfasalazin	2	MTX	10364900	1*
		MTX+SSZ	16926184	1*
		SSZ	-	0
Leflunomid	2	LEF	10888712	1*
		MTX	10573044	1
Biyolojik: TNF-α inhibitörü				
Adalimumab	7	ADA	16385520	1
		ADA + MTX	26138593 22739990 22562973 15146409	4***
		MTX	26138593 16385520 22915617	3
		CTZ + MTX	26533965 22344576 19909548	3***
Sertolizumab	4	MTX	19015207	1
		ETN	24618266	1
Etanersept	3	ETN + MTX	20937671	1*
		ETN + SSZ	18794178	1
		MTX	-	0
		IFX + MTX	15641102 15529377 11096166	3***
Infliksımab	4	MTX	10622295	1

Tablo 29. Devamı - 1

DMARD Tipi / Etki Mekanizması	Çalışma sayısı	Araştırma Kolu	PUBMED ID	HAQ-DI Açısından Tercih Edilen Çalışma Sayısı
Biyolojik: B hücresi kinaz inhibitörü (anti-TNF dışı)				
Ritüksimab	6	MTX	-	0
		RTX + MTX	22012969 20488885 16649186 16947627 16947627	5***
		RTX	17062648	1
Biyolojik: Interlökin-6 inhibitörü (anti-TNF dışı)				
Tosilizumab	5	MTX	18625622	1
		TCZ	22562983	1
		TCZ + MTX	21360490 19297346 18358926	3***
Biyolojik: T hücresi aktivasyon inhibitörü (anti-TNF dışı)				
Abatasept	3	ABA	-	0
		ABA + MTX	19124524 16052582 25367713	3***
		MTX	-	0
Hedefe yönelik sentetik				
Tofasitinib	6	MTX	-	0
		TOFA	24941177	1
		TOFA + MTX	27002108 23348607 22006202 25186034 27734232	5***
Geleneksel sentetik + biyolojikler				
	6	ABA + ETN	16935912	1
		ABA + MTX	18055472	1
		Alternate Anti-TNF	-	0
		ETN	-	0
		IFX + MTX	-	0
		MTX	-	0
		Non-Anti-TNF	27654603	1
		RTX	17062648 16947627	2***
		Anti-TNF	-	0
		Anti-TNF + MTX	-	0
		Anti-TNF + RTX + MTX	21360491	1

Not: Pubmed ID ile belirtilmiş araştırma kollarının referansları 5.4 Kaynakça bölümünde 1. ve 152. referanslar arasında belirtilmiştir.

5.2.5. Yaşam Kalitesi Açısından Sağlık

Sonuç Değişkeni

Kısa Form 36 (Short Form 36-SF 36), Sağlık Anketi 36 öğeden oluşan ve hastanın öz bildirimine dayanan bir hasta sağlığı anketidir. SF-36 bölümlerindeki soruların ağırlıklı toplamları olan sekiz ölçeklendirilmiş skordan oluşmaktadır. Tüm soruların eşit ağırlık taşıdığı varsayımına dayanarak, her ölçek doğrudan 0-100'lük bir ölçeğe dönüştürülür. Skor ne kadar düşüğe engellilik oranı o kadar yüksektir. Skor ne kadar yüksekse engellilik oranı o kadar düşüktür.

Bulgular

Yaşam kalitesindeki iyileşmeleri değerlendiren çalışmaların sayısı sınırlı olmuştur. Metotreksat ile leflunomid arasındaki Quality of Life (QoL) sonuçlarını yalnızca iki çalışma karşılaştırmış ve bu çalışmaların her ikisi de farklı yönleri işaret etmiştir. **bDMARD'ların metotreksat ile kombine edilmesinin QoL skorlarında daha büyük bir iyileşme sağladığı gözlenmiştir.**

Tablo 30. Rapor Edilen Yaşam Kalitesi Bulgusunun Özeti

DMARD Tipi	Çalışma sayısı	Araştırma Kolu	PUBMED ID	Yaşam Kalitesi Açısından Tercih Edilen Çalışma Sayısı
Geleneksel sentetik				
Leflunomid	2	LEF	12416973	1*
		MTX	10888712	1*
Biyolojik: TNF-α inhibitörü				
Adalimumab	7	ADA	-	0
		ADA + MTX	22739990	4***
			22562973	
			15146409	
MTX	12528101	3		
	16385520			
	26138593			
Sertolizumab	4	CTZ + MTX	18821658	3***
			22344576	
			19015207	
MTX	3	ETN	19909548	1
			26533965	
Etanersept	3	ETN + MTX	18794178	1*
			24618266	1*
			ETN + SSZ	-

Tablo 30. Devamı - 1

DMARD Tipi	Çalışma sayısı	Araştırma Kolu	PUBMED ID	Yaşam Kalitesi Açısından Tercih Edilen Çalışma Sayısı
		MTX	-	0
		RTX + MTX	20937671	1*
		SSZ	-	0
Golimumab	6	GOL	-	0
		GOL + MTX	22661646 19066176 20131276 19644849	4***
		MTX	23861303 25005327	2
Infliksimab	4	IFX + MTX	15529377 11096166 10622295	3***
		MTX	15641102	1
Biyolojik: B hücreli kinaz inhibitörü (anti-TNF dışı)				
Ritüksimab	6	MTX	-	0
		RTX + MTX	22012969 20488885 16649186 16947627 16947627	5***
		RTX	17062648	1
Biyolojik: Interlökin-6 inhibitörü (anti-TNF dışı)				
Tosilizumab	5	MTX	18625622	1
		TCZ	22562983	1
		TCZ + MTX	21360490 19297346 18358926	3***
Biyolojik: T hücreli aktivasyon inhibitörü (anti-TNF dışı)				
Abatasept	3	ABA	-	0
		ABA + MTX	19124524 16052582 25367713	3***
		MTX	-	0
Hedefe yönelik sentetik				
Tofasitinib	6	MTX	-	0
		TOFA	24941177	1
		TOFA + MTX	27002108 23348607 22006202 25186034 27734232	5***

Tablo 30. Devamı - 2

DMARD Tipi	Çalışma sayısı	Araştırma Kolu	PUBMED ID	Yaşam Kalitesi Açısından Tercih Edilen Çalışma Sayısı
Hedefe yönelik sentetik				
	3	ETN + MTX	23755969 22508468	2***
		MTX + SSZ + HCQ	-	0
		MTX + SSZ + LEF	28629665	1
		Anti-TNF	-	0
		MTX+SSZ	-	0
	2	MTX	10364900	1*
		MTX + SSZ	16926184	1*
		SSZ	-	0
Karşılıklı biyolojikler				
	6	ABA + ETN	16935912	1
		ABA + MTX	18055472	1
		Alternate Anti-TNF	-	0
		ETN	-	0
		IFX + MTX	-	0
		MTX	-	0
		Non-Anti-TNF	27654603	1
		RTX	24442884 16947627	2***
		Anti-TNF	-	0
		Anti-TNF + MTX	-	0
		Anti-TNF + RTX + MTX	21360491	1

Not: Pubmed ID ile belirtilmiş araştırma kollarının referansları 5.4 Kaynakça bölümünde 1. ve 152. referanslar arasında belirtilmiştir.

5.2.6. ACR 50: Sistematik İnceleme

Sistematik incelemelerde rapor edilen ACR 50 bulgularının klinik etkililiği temsil ettiği kabul edilmiştir. Sistematik incelemelerde elde edilen bulgular, RCT'lerin bulgularına benzer olmuştur. **Metotreksat monoterapisinin klinik etkililiği csDMARD'lar veya biyolojik ajanlar ile metotreksatın kombinasyonlarına kıyasla daha düşük olmuştur.** B hücreli kinaz inhibitörleri ile anti-TNF karşılaştırıldığında bir fark görülmemiştir. TNF inhibitörleri arasında yapılan bire bir karşılaştırmalar herhangi bir girişimin üstün olduğunu göstermemiştir. **Abatacept ve metotreksat kombinasyonu ile erken tedavi, tek başına metotreksattan kabul edilebilir güvenlik ve tolerans seviyesinde daha fazla sürdürülebilir klinik, fonksiyonel ve radyografik faydalar sağlamıştır.** Metotreksat ve bDMARD'ların kombinasyonu bDMARD monoterapisine kıyasla daha iyi ACR sonuçları göstermiştir.

Tablo 31. Sistematik İnceleme Bulguları (ACR 50)

DMARD Tipi	Çalışma PubMed ID	Müdahale	Karşılaştırma	Etki büyüklüğü	Tercih edilen ilaç/kombinasyonu
Geleneksel sentetik	19936725	MTX	TCZ + MTX	3.7 [2.4-5.9]	TCZ + MTX
	19917618	MTX	MTX + DMARDs	0.5 [0.3 - 0.8]	MTX + DMARDs
	20421343	MTX	MTX + DMARDs	1.7 [1.5 - 2.0]	MTX + DMARDs
	19054823	MTX	MTX + DMARDs	1.8 [0.6 - 4.8]	MTX + DMARDs
	27571502	MTX	MTX + ABA	1.8 [1.0 - 3.4]	MTX + ABA
	27571502	MTX	MTX + ADA	2.2 [0.8 - 6.1]	MTX + ADA
	27571502	MTX	MTX + CZP	1.5 [0.8 - 2.7]	MTX + CZP
	27571502	MTX	MTX + ETN	3.0 [2.02 - 4.6]	MTX + ETN
	27571502	MTX	MTX + GOL	1.3 [0.7 - 2.6]	MTX + GOL
	27571502	MTX	MTX + IFX	2.0 [1.3 - 3.8]	MTX + IFX
	27571502	MTX	MTX + RTX	2.4 [1.3 - 4.4]	MTX + RTX
	27571502	MTX	MTX + TCZ	1.7 [0.9 - 2.9]	MTX + TCZ
	27571502	MTX	MTX + HCQ	0.8 [0.2 - 2.9]	MTX
	27571502	MTX	MTX + SSZ	1.1 [0.4 - 2.8]	MTX + SSZ
	28481462	MTX	MTX + Biologics	1.4 [1.3 - 1.5]	MTX + Biyolojik
	23141718	MTX	MTX + Biologics	2.1 [1.8 - 2.4]	MTX + Biyolojik
20447954	MTX	csDMARDs	1.42 [0.65 - 2.18]	MTX	
Biyolojik: TNF- α inhibitörü	24316899	ADA + MTX	MTX + PBO	3.23 [2.35 - 4.44]	ADA + MTX
	23728649	ETN + MTX	MTX	2.0 [1.3 - 2.9]	ETN + MTX
	19751268	ETN + MTX/ ETN	MTX	1.3 [1.2 - 1.5]	ETN
	20436075	GOL + MTX	MTX	2.6 [1.3 - 4.9]	GOL + MTX
	19771491	IFX	MTX	1.5 [1.2 - 2.1]	IFX
Biyolojik: B hücreleri kinaz inhibitörü (anti-TNF dışı)	20473756	RTX	Biologics	3.6 [2.5-5.4]	RTX
	20223500	RTX	Anti-TNF	1 [0.7 - 1.5]	Fark yok
	20223500	RTX	ABA	1 [0.7 - 1.5]	Fark yok
	25603545	RTX + MTX	MTX	3.3 [2.3 - 4.6]	RTX + MTX
Biyolojik: Interlökin-6 inhibitörü (anti-TNF dışı)	20223500	TCZ	Anti-TNF	1.3 [1.1 - 1.5]	TCZ
	20223500	TCZ	ABA	1.3 [1.0 - 1.6]	TCZ
	20223500	TCZ	RTX	1.3 [0.9 - 1.9]	Fark yok
Biyolojik: T hücreleri aktivasyon inhibitörü (anti-TNF dışı)	20223500	ABA	Anti-TNF	1 [0.8 - 1.2]	Fark yok
	22151924	ABA + MTX	ADA + MTX	0.4 [0.09 - 1.50]	ABA + MTX
	22151925	ABA + MTX	CZP + MTX	0.35 [0.08 - 1.33]	ABA + MTX
	22151926	ABA + MTX	ETN + MTX	1.05 [0.17 - 3.24]	ABA + MTX
	22151927	ABA + MTX	GOL + MTX	0.87 [0.16 - 5.15]	ABA + MTX
	22151928	ABA + MTX	IFX + MTX	1.31 [0.27 - 7.61]	ABA + MTX
	22151929	ABA + MTX	RTX + MTX	0.9 [0.2 - 3.5]	ABA + MTX
	22151930	ABA + MTX	TCZ + MTX	0.5 [0.1 - 2.9]	ABA + MTX
20080922	ABA + MTX	DMARDs	2.2 [1.7 - 2.8]	ABA + MTX	
Hedefe yönelik	24139404	TOFA	ADA	2.70 [1.46 - 4.98]	TOFA
	23877486	TOFA	ADA	0.65 [0.49-0.87]	TOFA

Tablo 31. Devamı

DMARD Tipi	Çalışma PubMed ID	Müdahale	Karşılaştırma	Etki büyüklüğü	Tercih edilen ilaç/kombinasyonu
Geleneksel sentetik + biyolojikler	28282491	MTX + csDMARDs	Biologics + MTX	4.07 [2.76 - 5.99]	Biyolojik + MTX
	27855242	Biologic	MTX + csDMARDs	1.54 [1.14 - 2.08]	Biyolojik

Not: Pubmed ID ile belirtilmiş araştırma kollarının referansları 5.4 Kaynakça bölümünde 1. ve 152. referanslar arasında belirtilmiştir.

5.2.7. Seçilen Konferans Sunumları ve Özetlerden Derlenen Klinik Etkililik Sonuçları

Başlangıç çalışması, hasta özellikleri ve seçilen konferans özetlerindeki klinik sonuçlar Ek'te Tablo 9 ve 10'da detaylı olarak verilmiştir. csDMARD'lar ile biyolojik ajanların kombinasyonu ile tedavinin metotreksata yetersiz yanıtta sonra uygulanabilecek faydalı bir tercih olduğu görülmüştür.

5.2.8. RCT'ler için Yanlılık Riski Değerlendirmesi

Pek çok çalışma örneklemin seçim kriterlerini net bir şekilde açıklamadığından, çalışmaların temsiliyet gücü ile ilgili sorular oluşmaktadır. Benzer şekilde, takip edilen randomizasyon ve çalışmanın körleştirme süreçleri birçok çalışmada net olarak belirtilmemiştir. Sonuç değerlendiricilerinin körleştirildiği bilgisi, çalışmaların çoğunda bildirilmemiştir. Çalışma tasarımındaki bunun gibi kısıtlamalar, çalışma sonuçlarının kalitesini etkilemektedir. İlgilenilen müdahalelere karşı seçim yanlılığı bulunan birçok araştırma tespit edilmiştir. Raporlama, sıklıkla ilgi konusu müdahalenin lehine olacak şekilde farklı zaman noktalarında yapılmış ve uzun vadede klinik iyileşme başarılarının sürdürülebilirliği konusunda soru işaretleri ortaya çıkarmıştır. Bir sistematik incelemenin kalitesi, incelemeye dahil edilen çalışmaların kalitesine bağlıdır. Bu nedenle, bu sistematik incelemedeki bulgular dahil edilen çalışmalardaki metodolojik kısıtlamalar göz önünde bulundurularak yorumlanmalıdır. Tablo 32'de belirtilen bu farklı risk türleri ile ilgili değerlendirme sonuçları sunulmuştur.

Düşük yanlılık riski	Belirsiz yanlılık riski	Yüksek yanlılık riski
----------------------	-------------------------	-----------------------

Tablo 32. Raporlanan Çalışmaların Yanlılık Değerlendirmesi

Çalışma PubMed ID	Seçim yanlılığı		Performans yanlılığı	Saptama yanlılığı		Eksilme yanlılığı		Raporlama yanlılıkları		Diğer yanlılıklar
	Rastgele dizi üretimi	Gizleme		Katılımcıların ve araştırmacıların görmemesi	Sonuç değerlendirmesinin görülmemesi	Tamamlanmamış sonuç verileri	Seçerek raporlama			
Metotreksat + Sulfasalazin										
10364900										
16926184										
Metotreksat + Sulfasalazin + Hidroksiklorokin										
12115219										
Leflunomid										
12416973										
10888712										
10573044										
Adalimumab										
26138593										
22739990										
22562973										
16385520										
15146409										

Tablo 32. Devamı - 1

Çalışma PubMed ID	Seçim yanlılığı		Performans yanlılığı	Saptama yanlılığı	Eksilme yanlılığı	Raporlama yanlılıkları		Diğer yanlılıklar
	Rastgele dizi üretimi	Gizleme				Katılımcıların ve araştırmacıların görmemesi	Sonuç değerlendirmesinin görülmemesi	
12528101								
18821658								
19369462								
22915617								
Sertolizumab								
26533965								
22344576								
19015207								
19909548								
Etanersept								
24618266								
15001324								
11096165								
20937671								
20187135								
18794178								
Golimumab								
23861303								
22661646								

Tablo 32. Devamı - 2

Çalışma PubMed ID	Seçim yanlılığı		Performans yanlılığı	Saptama yanlılığı	Eksilme yanlılığı	Raporlama yanlılıkları		Diğer yanlılıklar
	Rastgele dizi üretimi	Gizleme				Katılımcıların ve araştırmacıların görmemesi	Sonuç değerlendirmesinin görülmemesi	
19066176								
18383539								
20131276								
19644849								
25005327								
Infliximab								
16572442								
15641102								
15529377								
11096166								
10622295								
Rituximab								
22012969								
20488885								
16649186								
15201414								
16947627								
17062648								
16947627								

Tablo 32. Devamı - 3

Çalışma PubMed ID	Seçim yanlılığı		Performans yanlılığı	Saptama yanlılığı		Eksilme yanlılığı	Raporlama yanlılıkları		Diğer yanlılıklar
	Rastgele dizi üretimi	Gizleme		Katılımcıların ve araştırmacıların görmemesi	Sonuç değerlendirmesinin görülmemesi		Tamamlanmamış sonuç verileri	Seçerek raporlama	
Tosilizumab									
18625622									
22562983									
21360490									
19297346									
18358926									
16947782									
22972745									
Abatasept									
22915624									
19124524									
16785473									
16052582									
25367713									
18383390									
Tofasitinib									
27002108									
23348607									
22006202									

Tablo 32. Devamı - 3

Çalışma PubMed ID	Seçim yanlılığı		Performans yanlılığı	Saptama yanlılığı	Eksilme yanlılığı	Raporlama yanlılıkları		Diğer yanlılıklar
	Rastgele dizi üretimi	Gizleme				Katılımcıların ve araştırmacıların görmemesi	Sonuç değerlendirmesinin görülmemesi	
25186034								
27734232								
DOI: 10.1056/NEJ Moa1310476								
Geleneksel sentetik + biyolojik								
23755969								
22508468								
28388820								
20082236								
Karşılıklı biyolojikler								
18055472								
21360491								
16935912								
18821691								
21949007								
27654603								
23148339								
26473625								
24442884								
28629665								

Not: Pubmed ID ile belirtilmiş araştırma kollarının referansları 5.4 Kaynakça bölümünde 1. ve 152. referanslar arasında belirtilmiştir.

5.2.9. Sistematik İncelemeler İçin AMSTAR Derecelendirmesi

Bazı küçük istisnalar haricinde sistematik incelemelerin kalitesi iyi seviyededir. Neredeyse tüm çalışmalarda, mevcut arama stratejileri ve bununla birlikte dahil edilen ve hariç bırakılan çalışmaların listesinden anlaşıldığı üzere kapsamlı bir literatür incelemesi yapılmıştır. Sistematik inceleme kapsamında çalışmaya dahil edilen tüm incelemelerin kapsamlı bir kalite kontrolü yapılmıştır. Kalite kontrolü ile ilgili sonuçlar Tablo 33'de verilmiştir.

Tablo 33. Sistematik İncelemeler İçin AMSTAR Derecelendirmesi

Çalışma PubMed ID	Ön tasarımlar	Yinelemelerin çıkartılması	Kapsamlı literatür taraması	Ölçüt olarak kullanılan yayının durumu	Hariç tutulan/ dahil edilen liste	Çalışma özelliklerinin kontrolü	Kalite değerlendirmesi
19054823	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
19751268	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
19771491	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
19917618	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
19936725	Evet	Evet	Evet	Hayır	Evet	Evet	Evet
20080922	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
20223500	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
20421343	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
20436075	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
20447954	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
20473756	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
22151924	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
22151925	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
22151926	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
22151927	Evet	Evet	Evet	Hayır	Evet	Evet	Evet
22151928	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
22151929	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
22151930	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet

Tablo 33. Devamı

Çalışma PubMed ID	Ön tasarım	Yinelemelerin çıkarılması	Kapsamlı literatür taraması	Ölçüt olarak kullanılan yayının durumu	Hariç tutulan/ dahil edilen liste	Çalışma özelliklerinin kontrolü	Kalite değerlendirmesi
23141718	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
23728649	Evet	Evet	Evet	Hayır	Evet	Evet	Evet
23877486	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
24139404	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
24316899	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
25603545	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
27571502	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
27855242	Evet	Evet	Evet	Hayır	Evet	Evet	Evet
28282491	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
28481462	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet

Not: Pubmed ID ile belirtilmiş araştırma kollarının referansları 5.4 Kaynakça bölümünde 1. ve 152. referanslar arasında belirtilmiştir.

5.3. Sonuç

Bu sistematik incelemede, RA'lı erişkin hastalarda DMARD'ların (sentetik ve biyolojik) klinik etkililiği karşılaştırılmaya çalışılmıştır. Farklı ajanların doğrudan karşılaştırılmasını içeren çok az sayıda çalışma bulunmuştur. Bu çalışmalarda csDMARD'lar veya anti-TNF ilaçlar arasında önemli bir fark bulunmamaktadır. Çalışmalar, ilk deneme ve metotreksatin başarısızlığından sonra, diğer csDMARD kombinasyonlarının denenmesi gerektiğini belirtmektedir. Genel olarak, csDMARD'ların kombinasyon tedavilerinin, MTX dahil olmak üzere herhangi bir csDMARD monoterapisi ile başarısız olan hastalarda iyileştirilmiş yanıt oranlarına ve fonksiyonel sonuçlara sahip olduğuna dikkat çekilmektedir.

Hastalık aktivite seviyelerinden bağımsız olarak, hedefli olmayan bir tedavi yaklaşımdan daha çok hedefe yönelik bir tedavi stratejisi kullanıldığına daha iyi klinik sonuçlar elde edildiği görülmüştür. DMARD ile ideal hedefe yönelik tedavinin hastalık aktivitesini düşürdüğü veya klinik remisyonu sağladığı belirtilmiştir.

Yeni teşhis edilen erken ve semptomatik DMARD naif RA'lı hastalar için, tedavi hastalık aktivitesine göre kararlaştırılır. Literatür, düşük hastalık aktivitesine sahip hastalarda çift veya üçlü DMARD tedavisi yerine DMARD monoterapisini ve orta veya yüksek hastalık aktivitesine sahip hastalarda şartlı olarak çift veya üçlü DMARD tedavisi yerine DMARD monoterapisini önermektedir. MTX, kısa dönem glukokortikoid eklenmesi ile aktif hastalığı olan erken RA hastalarının çoğu için tercih edilen başlangıç tedavisi olmalıdır. Etkililiğe, güvenliğine (özellikle folik asidin varlığında), dozu ve uygulama kolaylığı ve nispeten düşük maliyetine bağlı olarak MTX hem monoterapi hem de diğer ilaçlar ile kombinasyon olarak RA'lı hastalar için çapa (ilk) ilaç olmaya devam etmektedir. Dahası, MTX'in RA'da komorbiditeleri ve mortaliteyi azalttığı görülmektedir.

Bununla birlikte, metotreksata kontrendikasyonu olan hastalar için, kısa süreli glukokortikoidlerin eklenmesi ile birlikte leflunomid veya sülfasalazin gibi diğer csDMARD'lar başlatılabilir. DMARD'larla tedavide değişiklik, 3 ayda hastalık semptomlarının azalmasına ve 6 ayda hedefe ulaşılmasına dayanmalıdır. Tedavi bir csDMARD monoterapisi ile başlasa bile, csDMARD'ların kombinasyon olarak kullanılmasının hastalık aktivitesinde daha iyi sonuçlar sağlandığını gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Monoterapiyi diğer csDMARD'larla kombinasyon kararı, prognostik olarak olumsuz faktörlerin (devam eden yüksek hastalık aktivitesi, yüksek serum belirteç seviyeleri, erken eklem hasarı, vb.) varlığına veya yokluğuna dayanmalıdır. MTX'in RA'da ilk tedavi olarak etkili ve güvenli olduğuna dair kanıtlara rağmen, MTX intoleransı olan hastalarda diğer csDMARD'lar da benzer etkililik ve güvenilirlik sonuçlarına sahiptir.

Kombinasyon tedavileri, daha önce monoterapi alan bazı hastalarda yanıt oranlarını iyileştirmektedir. Eğer ilk csDMARD monoterapisi denemesi veya csDMARD'ların kombinasyonu ile tedavi hedefine ulaşamıyorsa, güvenilirlik parametrelerinin detaylı olarak gözden geçirilmesinden sonra bDMARD eklenmesi düşünülmelidir. bDMARD'lar arasında csDMARD ile kombinasyon olarak kullanımda klinik sonuçlar açısından fark bulunmamaktadır. Hastalığın herhangi bir aşamasında RA tedavisi, her zaman bazı hedeflerle ulaşmak üzerine yapılmalıdır. Bu hedefler hastalık aktivitesinde ve eklem hasarında azalma veya toplam klinik remisyona ulaşmak olabilmektedir. csDMARD'lar ile kombinasyon halinde kullanılacak bDMARD'ların seçimi esas olarak hastanın ve ilacın güvenilirlik profiline ve bDMARD'ların maliyetine dayanmalıdır.

Türkiye'de ve dünyada genel olarak kullanılan tedaviler: hidrosiklorokin, leflunomid, metotreksat ve

sülfasalazin gibi sentetik DMARD'lar ve anti-TNF inhibitörleri (adalimumab, sertolizumab pegol, etanersept, golimumab, infliksimab) ve anti-TNF dışı inhibitörler (abatasept, anakinra, rituksimab ve tosilizumab) ve yeni jenerasyon hedefli sentetik DMARD (tofasitinib) gibi biyolojik DMARD'lardır. Sıklıkla belirtildiği gibi, tedaviye erken başlamamış hastalarda tek bir DMARD ile tedavi, semptomları yeterince kontrol etmez ve klinisyenleri çeşitli kombinasyon stratejileri üzerinde düşünmeye yönlendirir. csDMARD ve bDMARD'ı içeren farklı kombinasyon tedavilerinin karşılaştırmalı yararları üzerinde açık bir bulgu bulunmamaktadır. Bununla birlikte, göreceli olarak küçük yan etkilerinden ağır ve muhtemelen hayati tehlike oluşturan sorunlara kadar bir dizi advers olay yelpazesinde bu ajanların riskleri hakkında ciddi endişeler bulunmaktadır.

Taranan birebir (head-to-head) kanıtlar, sentetik DMARD'lar (metotreksat, hidrosiklorokin, leflunomid ve sülfasalazin) veya bDMARD'lar anti-TNF (adalimumab, etanersept ve infliksimab) arasında etkinlik açısından majör veya klinik olarak önemli bir fark göstermemektedir. Anti-TNF bDMARD'ların ve metotreksatın kombinasyon terapilerini karşılaştırdığımızda, daha iyi radyografik sonuçlar gözlemlenmiştir, ancak klinik sonuçlarda (ACR 20, 50 veya 70 yanıt oranları gibi) önemli bir fark gözlenmemiştir. Diğer bDMARD'ların ve metotreksatın çeşitli kombinasyonları, metotreksat veya belirli bir bDMARD sınıfıyla yapılan monoterapiden daha iyi klinik cevap oranlarına ve fonksiyonel sonuçlara sahiptir. Daha önce monoterapi alan hastalarda, cDMARD'larla yapılan kombinasyon tedavisinde daha iyi yanıt oranları elde edilmiştir.

Bir kombinasyonun veya tedavi stratejisinin diğerine üstünlük sağlaması veya erken RA için en iyi tedavi rejimi olup olmadığına ve alt grupların farklı sonuçlar tecrübe edip etmediğine dair sonuçlar çıkarmak için kanıtların yetersiz olduğu söylenebilir.

RA için karşılaştırmalı etkinlik, etkililik, yaşam kalitesi ve kullanılan ilaçların zararları hakkında daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Klinik karar vermeye, tedavi zamanlamasının, kombinasyon stratejilerinin uygulanabilirliğinin ve bDMARD tedavisinin genel uygulaması ile farklı kombinasyon stratejilerine ve farklı bDMARD'lara odaklanan başa baş karşılaştırmalarının incelenmesinin faydalı olacağı söylenebilir.

RA'lı olan kişiler için farklı tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Hiçbir rejim açıkça diğerinden daha iyi değildir. Kombinasyon tedavileri, daha önce monoterapi alan hastalarda yanıt oranlarını iyileştirir, ancak mevcut kanıtlar ile hangi kombinasyon stratejisinin en iyi olduğu konusunda kesin sonuçlara ulaşılamamıştır. Hastalara, iyi uygulanabilirliği de göz önünde bulundurarak yapılacak çalışmalar yararlı olacaktır. Araştırmacılar, yaşlı hastalarda ve eşlik eden hastalığı olan hastalarda alt grup analizleri yapmayı planlamalıdır. Özellikle yeni ajanlarla yapılan uzun vadeli advers olay çalışmaları, klinisyenlerin ve hastaların bu ilaçların yararlarını daha iyi değerlendirmelerinde yardımcı olacaktır.

5.4. Kaynakça

1. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, Genovese MC, Wasko MC, Moreland LW, Weaver AL, Markenson J, Finck BK. (2000) A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2000 Nov 30;343(22):1586-93. Erratum in: *N Engl J Med* 2001 Jan 4;344(1):76. *N Engl J Med* 2001 Jan 18;344(3):240. PubMed PMID: 11096165.

2. Bejarano V, Quinn M, Conaghan PG, Reece R, Keenan AM, Walker D, Gough A, Green M, McGonagle D, Adebajo A, Jarrett S, Doherty S, Hordon L, Melsom R, Unnebrink K, Kupper H, Emery P, (2008) Yorkshire Early Arthritis Register Consortium. Effect of the early use of the anti-tumor necrosis factor adalimumab on the prevention of job loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008 Oct 15;59(10):1467-74. doi: 10.1002/art.24106. PubMed PMID: 18821658.
3. Benucci M, Stam WB, Gilloteau I, Sennfält K, Leclerc A, Maetzel A, Lucioni C. (2013) Abatacept or infliximab for patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: an Italian trial-based and real-life cost-consequence analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2013 Jul-Aug;31(4):575-83. Epub 2013 May 27. PubMed PMID: 23711100.
4. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, Sharp J, Perez JL, Spencer-Green GT. (2006) The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum*. 2006 Jan;54(1):26-37. PubMed PMID: 16385520.
5. McDonald JR, Zeringue AL, Caplan L, et al. (2009) Herpes zoster risk factors in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. *Clin Infect Dis* 2009;48:1364–71
6. Garcia-Doval I, Pérez-Zafrilla B, Descalzo MA, et al. (2010) Incidence and risk of hospitalisation due to shingles and chickenpox in patients with rheumatic diseases treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1751–5
7. Pappas DA, Hooper MM, Kremer JM, et al. (2015) Herpes zoster reactivation in patients with rheumatoid arthritis: analysis of disease characteristics and disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015;67:1671–8
8. Dixon WG, Carmona L, Finckh A, et al. (2010) EULAR points to consider when establishing, analysing and reporting safety data of biologics registers in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1596–602
9. Tam LS, Leung CC, Ying SK, et al. (2010) Risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis in Hong Kong—the role of TNF blockers in an area of high tuberculosis burden. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:679–85
10. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, et al. (2009) Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: the three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum* 2009;60:1884–94
11. Ke WM, Chen LS, Parng IM, et al. (2013) Risk of tuberculosis in rheumatoid arthritis patients on tumour necrosis factor-alpha inhibitor treatment in Taiwan. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013;17:1590–5
12. Baddley JW, Winthrop KL, Chen L, et al. (2014) Non-viral opportunistic infections in new users of tumour necrosis factor inhibitor therapy: results of the Safety Assessment of Biologic Therapy (SABER) study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1942–8
13. Wasson NJ, Varley CD, Schwab P, et al. (2013) “Serious skin & soft tissue infections in rheumatoid arthritis patients taking anti-tumor necrosis factor alpha drugs: a nested case-control study”. *BMC Infect Dis* 2013;13:533
14. Chiang YC, Kuo LN, Yen YH, et al. (2014) Infection risk in patients with rheumatoid arthritis treated with etanercept or adalimumab. *Comput Methods Programs Biomed* 2014;116:319–27
15. Curtis JR, Yang S, Patkar NM, et al. (2014) Risk of hospitalized bacterial infections associated with biologic treatment among US veterans with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care and Research* 2014;66:990–7
16. Johnston SS, Turpcu A, Shi N, et al. (2013) Risk of infections in rheumatoid arthritis patients switching from anti-TNF agents to rituximab, abatacept, or another anti-TNF agent, a retrospective administrative claims analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2013;43:39–47.

17. Yun H, Xie F, Delzell E, et al. (2016) Comparative risk of hospitalized infection associated with biologic agents in rheumatoid arthritis patients enrolled in Medicare. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:56–66
18. Capell HA, Madhok R, Porter DR, Munro RA, McInnes IB, Hunter JA, Steven M, Zoma A, Morrison E, Sambrook M, Wui Poon F, Hampson R, McDonald F, Tierney A, Henderson N, Ford I. (2007) Combination therapy with sulfasalazine and methotrexate is more effective than either drug alone in patients with rheumatoid arthritis with a suboptimal response to sulfasalazine: results from the double-blind placebo-controlled MASCOT study. *Ann Rheum Dis*. 2007 Feb;66(2):235-41. Epub 2006 Aug 22. PubMed PMID: 16926184; PubMed Central PMCID: PMC1798490.
19. Choy E, McKenna F, Vencovsky J, Valente R, Goel N, Vanlunen B, Davies O, Stahl HD, Alten R. (2012) Certolizumab pegol plus MTX administered every 4 weeks is effective in patients with RA who are partial responders to MTX. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Jul;51(7):1226-34. doi: 10.1093/rheumatology/ker519. Epub 2012 Feb 16. PubMed PMID: 22344576.
20. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, Keystone EC, Loveless JE, Burmester GR, Cravets MW, Hessey EW, Shaw T, Totoritis MC; REFLEX Trial Group. (2006) Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum*. 2006 Sep;54(9):2793-806. PubMed PMID: 16947627.
21. Combe B, Codreanu C, Fiocco U, Gaubitz M, Geusens PP, Kvien TK, Pavelka K, Sambrook PN, Smolen JS, Khandker R, Singh A, Wajdula J, Fatenejad S; (2009) Etanercept European Investigators Network. Efficacy, safety and patient-reported outcomes of combination etanercept and sulfasalazine versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis: a double-blind randomised 2-year study. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jul;68(7):1146-52. doi: 10.1136/ard.2007.087106. Epub 2008 Sep 15. PubMed PMID: 18794178; PubMed Central PMCID: PMC2689524.
22. Conaghan PG, Durez P, Alten RE, Burmester GR, Tak PP, Klareskog L, Catrina AI, DiCarlo J, Gaillez C, Le Bars M, Zhou X, Peterfy C. Impact of intravenous abatacept on synovitis, osteitis and structural damage in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: the ASSET randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2013 Aug;72(8):1287-94. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201611. Epub 2012 Aug 21. PubMed PMID: 22915624; PubMed Central PMCID: PMC3711370.
23. Conaghan PG, Østergaard M, Bowes MA, Wu C, Fuerst T, van der Heijde D, Irazoque-Palazuelos F, Soto-Raices O, Hrycaj P, Xie Z, Zhang R, Wyman BT, Bradley JD, Soma K, Wilkinson B. (2016) Comparing the effects of tofacitinib, methotrexate and the combination, on bone marrow oedema, synovitis and bone erosion in methotrexate-naive, early active rheumatoid arthritis: results of an exploratory randomised MRI study incorporating semiquantitative and quantitative techniques. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jun;75(6):1024-33. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208267. Epub 2016 Jan 25. PubMed PMID: 27002108; PubMed Central PMCID: PMC4893111.
24. De Stefano R, Frati E, Nargi F, Baldi C, Menza L, Hammoud M, Galeazzi M. (2010) Comparison of combination therapies in the treatment of rheumatoid arthritis: leflunomide-TNFi-alpha versus methotrexate-TNFi-alpha. *Clin Rheumatol*. 2010 May;29(5):517-24. doi: 10.1007/s10067-009-1349-y. Epub 2010 Jan 16. PubMed PMID: 20082236.
25. Detert J, Bastian H, Listing J, Weiß A, Wassenberg S, Liebhaber A, Rockwitz K, Alten R, Krüger K, Rau R, Simon C, Gremmelsbacher E, Braun T, Marsmann B, Höhne-Zimmer V, Egerer K, Buttgerit F, Burmester GR. (2013) Induction therapy with adalimumab plus methotrexate for 24 weeks followed by methotrexate monotherapy up to week 48 versus methotrexate therapy alone for DMARD-naive patients with early rheumatoid arthritis: HIT HARD, an investigator-initiated study. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jun;72(6):844-50. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201612. Epub 2012 Jun 27. PubMed PMID: 22739990.

26. Dougados M, Combe B, Cantagrel A, Goupille P, Olive P, Schattenkirchner M, Meusser S, Paimela L, Rau R, Zeidler H, Leirisalo-Repo M, Peldan K. (1999) Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised, controlled, double blind 52 week clinical trial of sulphasalazine and methotrexate compared with the single components. *Ann Rheum Dis.* 1999 Apr;58(4):220-5. PubMed PMID: 10364900; PubMed Central PMCID: PMC1752864.
27. Dougados M, Kissel K, Sheeran T, Tak PP, Conaghan PG, Mola EM, Schett G, Amital H, Navarro-Sarabia F, Hou A, Bernasconi C, Huizinga TW. (2013) Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomised controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). *Ann Rheum Dis.* 2013 Jan;72(1):43-50. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201282. Epub 2012 May 5. PubMed PMID: 22562983; PubMed Central PMCID: PMC3551223.
28. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, Stevens RM, Shaw T. (2004) Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2004 Jun 17;350(25):2572-81. PubMed PMID: 15201414.
29. Emery P, Bingham C, Burmester G, Bykerk V, Furst D, Mariette X, Purcaru O, Coteur G, Vanlunen B, Weinblatt M. (2015) Improvements in Patient-Reported outcomes Following 52 Weeks of Treatment with Certolizumab Pegol in Combination with Methotrexate in DMARD-Naive Patients with Severe, Active and Progressive Rheumatoid Arthritis: Results from the C-Early Randomized, Double-Blind, Controlled Phase 3 Study. *Value Health.* 2015 Nov;18(7):A707-8. doi: 10.1016/j.jval.2015.09.2660. Epub 2015 Oct 20. PubMed PMID: 26533965.
30. Emery P, Breedveld F, van der Heijde D, Ferraccioli G, Dougados M, Robertson D, Pedersen R, Koenig AS, Freundlich B; (2010) Combination of Methotrexate and Etanercept in Early Rheumatoid Arthritis Trial Group. Two-year clinical and radiographic results with combination etanercept-methotrexate therapy versus monotherapy in early rheumatoid arthritis: a two-year, double-blind, randomized study. *Arthritis Rheum.* 2010 Mar;62(3):674-82. doi: 10.1002/art.27268. Erratum in: *Arthritis Rheum.* 2010 Oct;62(10):3005. PubMed PMID: 20187135.
31. Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM, Kaltwasser JP, Dawes PT, Gömör B, Van Den Bosch F, Nordström D, Bjorneboe O, Dahl R, Horslev-Petersen K, Rodriguez De La Serna A, Molloy M, Tikly M, Oed C, Rosenberg R, Loew-Friedrich I. (2000) A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2000 Jun;39(6):655-65. PubMed PMID: 10888712.
32. Emery P, Burmester GR, Bykerk VP, Combe BG, Furst DE, Barré E, Karyekar CS, Wong DA, Huizinga TW. Evaluating drug-free remission with abatacept in early rheumatoid arthritis: results from the phase 3b, multicentre, randomised, active-controlled AVERT study of 24 months, with a 12-month, double-blind treatment period. *Ann Rheum Dis.* 2015 Jan;74(1):19-26. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206106. Epub 2014 Nov 3. PubMed PMID: 25367713; PubMed Central PMCID: PMC4283672.
33. Emery P, Deodhar A, Rigby WF, Isaacs JD, Combe B, Racewicz AJ, Latinis K, Abud-Mendoza C, Szczepanski LJ, Roschmann RA, Chen A, Armstrong GK, Douglass W, Tyrrell H. (2010) Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: a randomised, placebo-controlled trial in patients who are biological naive with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX iNadequate rEsponders (SERENE)). *Ann Rheum Dis.* 2010 Sep;69(9):1629-35. doi: 10.1136/ard.2009.119933. Epub 2010 May 20. Erratum in: *Ann Rheum Dis.* 2011 Aug;70(8):1519. PubMed PMID: 20488885; PubMed Central PMCID: PMC2938895.
34. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, Racewicz AJ, van Vollenhoven RF, Li NF, Agarwal S, Hessey EW, Shaw TM; DANCER Study Group. (2006) The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum.* 2006 May;54(5):1390-400. PubMed PMID: 16649186.

35. Emery P, Fleischmann RM, Doyle MK, Strusberg I, Durez P, Nash P, Amante E, Churchill M, Park W, Pons-Estel B, Xu W, Xu S, Wu Z, Hsia EC. (2013) Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody, injected subcutaneously every 4 weeks in patients with active rheumatoid arthritis who had never taken methotrexate: 1-year and 2-year clinical, radiologic, and physical function findings of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Nov;65(11):1732-42. PubMed PMID: 23861303.
36. Emery P, Fleischmann RM, Hsia EC, Xu S, Zhou Y, Baker D. (2014) Efficacy of golimumab plus methotrexate in methotrexate-naïve patients with severe active rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2014 Sep;33(9):1239-46. doi: 10.1007/s10067-014-2731-y. Epub 2014 Jul 9. PubMed PMID: 25005327.
37. Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW, Hsia EC, Strusberg I, Durez P, Nash P, Amante EJ, Churchill M, Park W, Pons-Estel BA, Doyle MK, Visvanathan S, Xu W, Rahman MU. (2009) Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naive patients with active rheumatoid arthritis: twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009 Aug;60(8):2272-83. doi: 10.1002/art.24638. Erratum in: *Arthritis Rheum*. 2010 Oct;62(10):3005. PubMed PMID: 19644849.
38. Emery P, Genovese MC, van Vollenhoven R, Sharp JT, Patra K, Sasso EH. (2009) Less radiographic progression with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate monotherapy across the spectrum of clinical response in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2009 Jul;36(7):1429-41. doi: 10.3899/jrheum.081018. Epub 2009 Apr 15. Erratum in: *J Rheumatol*. 2010 Oct;37(10):2198. *J Rheumatol*. 2010 May;37(5):1081. PubMed PMID: 19369462.
39. Emery P, Gottenberg JE, Rubbert-Roth A, Sarzi-Puttini P, Choquette D, Taboada VM, Barile-Fabris L, Moots RJ, Ostor A, Andrianakos A, Gemmen E, Mpofo C, Chung C, Gylvin LH, Finckh A. (2014) Rituximab versus an alternative TNF inhibitor in patients with rheumatoid arthritis who failed to respond to a single previous TNF inhibitor: SWITCH-RA, a global, observational, comparative effectiveness study. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun;74(6):979-84. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203993. Epub 2014 Jan 17. PubMed PMID: 24442884; PubMed Central PMCID: PMC4431330.
40. Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, van Vollenhoven R, Sanchez A, Alecock E, Lee J, Kremer J. (2008) IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2008 Nov;67(11):1516-23. doi: 10.1136/ard.2008.092932. Epub 2008 Jul 14. Erratum in: *Ann Rheum Dis*. 2009 Feb;68(2):296. PubMed PMID: 18625622; PubMed Central PMCID: PMC3811149.
41. Kay J, Fleischmann R, Keystone E, Hsia EC, Hsu B, Zhou Y, Goldstein N, Braun J. Five-year Safety Data from 5 Clinical Trials of Subcutaneous Golimumab in Patients with Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, and Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol*. 2016 Dec;43(12):2120-2130. Epub 2016 Nov 1. PubMed PMID: 27803138.
42. Fleischmann R, Mease PJ, Schwartzman S, Hwang LJ, Soma K, Connell CA, Takiya L, Bananis E. Efficacy of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis stratified by background methotrexate dose group. *Clin Rheumatol*. 2017 Jan;36(1):15-24. doi: 10.1007/s10067-016-3436-1. Epub 2016 Oct 12. PubMed PMID: 27734232; PubMed Central PMCID: PMC5216063.
43. Fleischmann R, Mysler E, Hall S, Kivitz AJ, Moots RJ, Luo Z, DeMasi R, Soma K, Zhang R, Takiya L, Tatulych S, Mojcik C, Krishnaswami S, Menon S, Smolen JS; ORAL Strategy investigators. (2017) Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017 Jul 29;390(10093):457-468. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31618-5. Epub 2017 Jun 16. PubMed PMID: 28629665.

44. Fleischmann R, Weinblatt ME, Schiff M, Khanna D, Maldonado MA, Nadkarni A, Furst DE. (2016) Patient-Reported Outcomes from a Two-Year Head-to-Head Comparison of Subcutaneous Abatacept and Adalimumab for Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Jul;68(7):907-13. doi: 10.1002/acr.22763. PubMed PMID: 26473625; PubMed Central PMCID: PMC5094537.
45. van Mens LJJ, de Jong HM, Fluri I, Nurmohamed MT, van de Sande MGH, Kok M, van Kuijk AWR, Baeten D. Achieving remission in psoriatic arthritis by early initiation of TNF inhibition: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial of golimumab plus methotrexate versus placebo plus methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2019 May;78(5):610-616. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214746. Epub 2019 Feb 26. PubMed PMID: 30808625.
46. Ebina K, Hashimoto M, Yamamoto W, Hirano T, Hara R, Katayama M, Onishi A, Nagai K, Son Y, Amuro H, Yamamoto K, Maeda Y, Murata K, Jinno S, Takeuchi T, Hirao M, Kumanogoh A, Yoshikawa H. Drug tolerability and reasons for discontinuation of seven biologics in 4466 treatment courses of rheumatoid arthritis-the ANSWER cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2019 Apr 11;21(1):91. doi: 10.1186/s13075-019-1880-4. Erratum in: *Arthritis Res Ther*. 2019 May 6;21(1):114. PubMed PMID: 30971306; PubMed Central PMCID: PMC6458752.
47. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, Mysler EF, da Silva NA, Alecock E, Woodworth T, Gomez-Reino JJ. (2008) Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum*. 2008 Oct;58(10):2968-80. doi: 10.1002/art.23940. PubMed PMID: 18821691.
48. Gottenberg JE, Brocq O, Perdriger A, Lassoued S, Berthelot JM, Wendling D, Euller-Ziegler L, Soubrier M, Richez C, Fautrel B, Constantin AL, Mariette X, Morel J, Gilson M, Cormier G, Salmon JH, Rist S, Lioté F, Marotte H, Bonnet C, Marcelli C, Sellam J, Meyer O, Solau-Gervais E, Guis S, Ziza JM, Zarnitsky C, Chary-Valckenaere I, Vittecoq O, Saraux A, Pers YM, Gayraud M, Bolla G, Claudepierre P, Ardizzone M, Dernis E, Breban MA, Fain O, Balblanc JC, Aberkane O, Vazel M, Back C, Candon S, Chatenoud L, Perrodeau E, Sibilia J, Ravaud P. (2016) Non-TNF-Targeted Biologic vs a Second TNFi Drug to Treat Rheumatoid Arthritis in Patients With Insufficient Response to a First TNFi Drug: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Sep 20;316(11):1172-1180. doi: 10.1001/jama.2016.13512. PubMed PMID: 27654603.
49. Greenwald MW, Shergy WJ, Kaine JL, Sweetser MT, Gilder K, Linnik MD. (2011) Evaluation of the safety of rituximab in combination with a tumor necrosis factor inhibitor and methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results from a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2011 Mar;63(3):622-32. doi: 10.1002/art.30194. PubMed PMID: 21360491.
50. Jobanputra P, Maggs F, Deeming A, Carruthers D, Rankin E, Jordan AC, Faizal A, Goddard C, Pugh M, Bowman SJ, Brailsford S, Nightingale P. (2012) A randomised efficacy and discontinuation study of etanercept versus adalimumab (RED SEA) for rheumatoid arthritis: a pragmatic, unblinded, non-inferiority study of first TNF inhibitor use: outcomes over 2 years. *BMJ Open*. 2012 Nov 12;2(6). pii: e001395. doi: 10.1136/bmjopen-2012-001395. Print 2012. PubMed PMID: 23148339; PubMed Central PMCID: PMC3532970.
51. Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gomez-Reino JJ, Siri DA, Tomsic M, Alecock E, Woodworth T, Genovese MC. (2010) Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jan;69(1):88-96. doi: 10.1136/ard.2008.105197. PubMed PMID: 19297346; PubMed Central PMCID: PMC3747519.
52. Kavanaugh A, Fleischmann RM, Emery P, Kupper H, Redden L, Guerette B, Santra S, Smolen JS. Clinical, functional and radiographic consequences of achieving stable low disease activity and remission with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone in early rheumatoid arthritis: 26-week results from the randomised, controlled OPTIMA study. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jan;72(1):64-71. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201247. Epub 2012 May 5. PubMed PMID: 22562973; PubMed Central PMCID: PMC3551224.

53. Kay J, Matteson EL, Dasgupta B, Nash P, Durez P, Hall S, Hsia EC, Han J, Wagner C, Xu Z, Visvanathan S, Rahman MU. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum.* 2008 Apr;58(4):964-75. doi: 10.1002/art.23383. Erratum in: *Arthritis Rheum.* 2010 Nov;62(11):3518. PubMed PMID: 18383539.
54. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall ST, Miranda PC, Pazdur J, Bae SC, Palmer W, Zrubek J, Wiekowski M, Visvanathan S, Wu Z, Rahman MU; GO-FORWARD Study. (2011) Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor {alpha} given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jun;68(6):789-96. doi: 10.1136/ard.2008.099010. Epub 2008 Dec 9. Erratum in: *Ann Rheum Dis.* 2011 Jan;70(1):238. PubMed PMID: 19066176; PubMed Central PMCID: PMC2674549.
55. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS, Fischkoff SA, Chartash EK. (2004) Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum.* 2004 May;50(5):1400-11. PubMed PMID: 15146409.
56. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, Martin Mola E, Pavelka K, Sany J, Settas L, Wajdula J, Pedersen R, Fatenejad S, Sanda M; (2004) TEMPO (Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes) study investigators. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2004 Feb 28;363(9410):675-81. PubMed PMID: 15001324.
57. Vieira-Sousa E, Canhão H, Alves P, Rodrigues AM, Teixeira F, Tavares-Costa J, Bernardo A, Pimenta S, Pimentel-Santos F, Gomes JL, Aguiar R, Videira T, Pinto P, Catita C, Santos H, Borges J, Sequeira G, Ribeiro C, Teixeira L, Ávila-Ribeiro P, Martins FM, Ribeiro RM, Fonseca JE. The GO-DACT protocol: a multicentre, randomized, double-blind, parallel-group study to compare the efficacy of golimumab in combination with methotrexate (MTX) versus MTX monotherapy. *Acta Reumatol Port.* 2018 Apr-Jun;43(2):80-92. PubMed PMID: 30091952.
58. Kremer J, Ritchlin C, Mendelsohn A, Baker D, Kim L, Xu Z, Han J, Taylor P. (2010) Golimumab, a new human anti-tumor necrosis factor alpha antibody, administered intravenously in patients with active rheumatoid arthritis: Forty-eight-week efficacy and safety results of a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2010 Apr;62(4):917-28. doi: 10.1002/art.27348. Erratum in: *Arthritis Rheum.* 2010 Oct;62(10):3130. PubMed PMID: 20131276.
59. Kremer JM, Blanco R, Brzosko M, Burgos-Vargas R, Halland AM, Vernon E, Ambs P, Fleischmann R. (2011) Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate: results from the double-blind treatment phase of a randomized placebo-controlled trial of tocilizumab safety and prevention of structural joint damage at one year. *Arthritis Rheum.* 2011 Mar;63(3):609-21. doi: 10.1002/art.30158. PubMed PMID: 21360490.
60. Kremer JM, Cohen S, Wilkinson BE, Connell CA, French JL, Gomez-Reino J, Gruben D, Kanik KS, Krishnaswami S, Pascual-Ramos V, Wallenstein G, Zwillich SH. A phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) versus placebo in combination with background methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate alone. *Arthritis Rheum.* 2012 Apr;64(4):970-81. doi: 10.1002/art.33419. Epub 2011 Oct 17. PubMed PMID: 22006202.
61. Kremer JM, Dougados M, Emery P, Durez P, Sibilia J, Shergy W, Steinfeld S, Tindall E, Becker JC, Li T, Nuamah IF, Aranda R, Moreland LW. (2005) Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve-month results of a phase iib, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005 Aug;52(8):2263-71. Erratum in: *Arthritis Rheum.* 2005 Oct;52(10):3321. PubMed PMID: 16052582.

62. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, Szechinski J, Li T, Teng J, Becker JC, Westhovens R. (2008) Results of a two-year followup study of patients with rheumatoid arthritis who received a combination of abatacept and methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2008 Apr;58(4):953-63. doi: 10.1002/art.23397. PubMed PMID: 18383390.
63. Lee EB, Fleischmann R, Hall S, Wilkinson B, Bradley JD, Gruben D, Koncz T, Krishnaswami S, Wallenstein GV, Zang C, Zwillich SH, van Vollenhoven RF; ORAL Start Investigators. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2014 Jun 19;370(25):2377-86. doi: 10.1056/NEJMoa1310476. PubMed PMID: 24941177.
64. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Weisman M, Emery P, Feldmann M, Harriman GR, Maini RN (2000) Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. N Engl J Med.* 2000 Nov 30;343(22):1594-602. PubMed PMID: 11096166.
65. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, Smolen J, Emery P, Harriman G, Feldmann M, Lipsky P. (1999) Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet.* 1999 Dec 4;354(9194):1932-9. PubMed PMID: 10622295.
66. Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, Pavelka K, Bröll J, Balint G, Emery P, Raemen F, Petersen J, Smolen J, Thomson D, Kishimoto T; CHARISMA Study Group. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2006 Sep;54(9):2817-29. Erratum in: *Arthritis Rheum.* 2008 Mar;58(3):887. PubMed PMID: 16947782.
67. Wang W, Leu J, Watson R, Xu Z, Zhou H. Investigation of the Mechanism of Therapeutic Protein-Drug Interaction Between Methotrexate and Golimumab, an Anti-TNF α Monoclonal Antibody. *AAPS J.* 2018 Apr 17;20(3):63. doi: 10.1208/s12248-018-0219-4. PubMed PMID: 29667047.
68. Moreland LW, O'Dell JR, Paulus HE, Curtis JR, Bathon JM, St Clair EW, Bridges SL Jr, Zhang J, McVie T, Howard G, van der Heijde D, Cofield SS; TEAR Investigators. (2012) A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: the treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. *Arthritis Rheum.* 2012 Sep;64(9):2824-35. doi: 10.1002/art.34498. PubMed PMID: 22508468; PubMed Central PMCID: PMC4036119.
69. Nam JL, Villeneuve E, Hensor EM, Wakefield RJ, Conaghan PG, Green MJ, Gough A, Quinn M, Reece R, Cox SR, Buch MH, van der Heijde DM, Emery P. (2014) A randomised controlled trial of etanercept and methotrexate to induce remission in early inflammatory arthritis: the EMPIRE trial. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jun;73(6):1027-36. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204882. Epub 2014 Mar 11. PubMed PMID: 24618266.
70. O'Dell JR, Leff R, Paulsen G, Haire C, Mallek J, Eckhoff PJ, Fernandez A, Blakely K, Wees S, Stoner J, Hadley S, Felt J, Palmer W, Waytz P, Churchill M, Klassen L, Moore G. (2002) Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulfasalazine, or a combination of the three medications: results of a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2002 May;46(5):1164-70. PubMed PMID: 12115219.
71. O'Dell JR, Mikuls TR, Taylor TH, Ahluwalia V, Brophy M, Warren SR, Lew RA, Cannella AC, Kunkel G, Phibbs CS, Anis AH, Leatherman S, Keystone E; CSP 551 RACAT Investigators. (2013) Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. *N Engl J Med.* 2013 Jul 25;369(4):307-18. doi: 10.1056/NEJMoa1303006. Epub 2013 Jun 11. PubMed PMID: 23755969.
72. Peper SM, Lew R, Mikuls T, Brophy M, Rybin D, Wu H, O'Dell J. (2017) Rheumatoid Arthritis Treatment

- After Methotrexate: The Durability of Triple Therapy Versus Etanercept. Arthritis Care Res (Hoboken). 2017 Oct;69(10):1467-1472. doi: 10.1002/acr.23255. Epub 2017 Sep 6. PubMed PMID: 28388820.*
73. Cai W, Gu Y, Cui H, Cao Y, Wang X, Yao Y, Wang M. *The Efficacy and Safety of Mainstream Medications for Patients With cDMARD-Naïve Rheumatoid Arthritis: A Network Meta-Analysis. Front Pharmacol. 2018 Mar 21;9:138. doi: 10.3389/fphar.2018.00138. eCollection 2018. PubMed PMID: 29618976; PubMed Central PMCID: PMC5871709.*
74. Abbasi M, Mousavi MJ, Jamalzehi S, Alimohammadi R, Bezvan MH, Mohammadi H, Aslani S. *Strategies toward rheumatoid arthritis therapy; the old and the new. J Cell Physiol. 2019 Jul;234(7):10018-10031. doi: 10.1002/jcp.27860. Epub 2018 Dec 7. Review. PubMed PMID: 30536757.*
75. Quinn MA, Conaghan PG, O'Connor PJ, Karim Z, Greenstein A, Brown A, Brown C, Fraser A, Jarret S, Emery P. (2005) *Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 2005 Jan;52(1):27-35. PubMed PMID: 15641102.*
76. Martínez-Feito A, Plasencia-Rodríguez C, Navarro-Compán V, Hernández-Breijo B, González MÁ, Monjo I, Nuño L, Nozal P, Pascual-Salcedo D, Balsa A. *The effect of methotrexate versus other disease-modifying anti-rheumatic drugs on serum drug levels and clinical response in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors. Clin Rheumatol. 2019 Mar;38(3):949-954. doi: 10.1007/s10067-018-4355-0. Epub 2018 Nov 6. PubMed PMID: 30402698.*
77. Schiff M, Keiserman M, Codding C, Songcharoen S, Berman A, Nayiager S, Saldade C, Li T, Aranda R, Becker JC, Lin C, Cornet PL, Dougados M. *Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. Ann Rheum Dis. 2008 Aug;67(8):1096-103. Epub 2007 Nov 29. PubMed PMID: 18055472; PubMed Central PMCID: PMC2564802.*
78. Scott, D.L, Ibrahim, F, Farewell, V, O'Keefe, A.G, Walker, D, Kelly, C, Birrell, F, Chakravarty, K, Maddison, P, Heslin, M. and Patel, A, 2015. *Tumour necrosis factor inhibitors versus combination intensive therapy with conventional disease modifying anti-rheumatic drugs in established rheumatoid arthritis: TACIT non-inferiority randomised controlled trial. bmj, 350, p.h1046.*
79. Smolen J, Landewé RB, Mease P, Brzezicki J, Mason D, Luijstens K, van Vollenhoven RF, Kavanaugh A, Schiff M, Burmester GR, Strand V, Vencovsky J, van der Heijde D. *Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. Ann Rheum Dis. 2009 Jun;68(6):797-804. doi: 10.1136/ard.2008.101659. Epub 2008 Nov 17. PubMed PMID: 19015207; PubMed Central PMCID: PMC2674556.*
80. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E, Woodworth T, Alten R; OPTION Investigators. (2008) *Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. Lancet. 2008 Mar 22;371(9617):987-97. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60453-5. PubMed PMID: 18358926.*
81. Smolen JS, van der Heijde DM, Keystone EC, van Vollenhoven RF, Goldring MB, Guérette B, Cifaldi MA, Chen N, Liu S, Landewé RB. *Association of joint space narrowing with impairment of physical function and work ability in patients with early rheumatoid arthritis: protection beyond disease control by adalimumab plus methotrexate. Ann Rheum Dis. 2013 Jul;72(7):1156-62. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201620. Epub 2012 Aug 22. Erratum in: Ann Rheum Dis. 2013 Aug;72(8):1432. PubMed PMID: 22915617; PubMed Central PMCID: PMC3686261.*
82. St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, Keystone E, Schiff M, Kalden JR, Wang B, Dewoody K, Weiss R, Baker D; (2004) *Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the*

- Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset Study Group. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. Arthritis Rheum. 2004 Nov;50(11):3432-43. PubMed PMID: 15529377.*
83. Strand V, Balbir-Gurman A, Pavelka K, Emery P, Li N, Yin M, Lehane PB, Agarwal S. (2006) Sustained benefit in rheumatoid arthritis following one course of rituximab: improvements in physical function over 2 years. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Dec;45(12):1505-13. Epub 2006 Oct 24. PubMed PMID: 17062648.
84. Strand V, Burmester GR, Zerbini CA, Mebus CA, Zwillich SH, Gruben D, Wallenstein GV. (2015) Tofacitinib with methotrexate in third-line treatment of patients with active rheumatoid arthritis: patient-reported outcomes from a phase III trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 Apr;67(4):475-83. doi: 10.1002/acr.22453. PubMed PMID: 25186034.
85. Strand V, Cohen S, Schiff M, Weaver A, Fleischmann R, Cannon G, Fox R, Moreland L, Olsen N, Furst D, Caldwell J, Kaine J, Sharp J, Hurley F, Loew-Friedrich I. (1999) Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. *Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. Arch Intern Med*. 1999 Nov 22;159(21):2542-50. PubMed PMID: 10573044.
86. Strand V, Mease P, Burmester GR, Nikai E, Coteur G, van Vollenhoven R, Combe B, Keystone EC, Kavanaugh A. (2009) Rapid and sustained improvements in health-related quality of life, fatigue, and other patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis patients treated with certolizumab pegol plus methotrexate over 1 year: results from the RAPID 1 randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(6): R170. doi: 10.1186/ar2859. Epub 2009 Nov 12. PubMed PMID: 19909548; PubMed Central PMCID: PMC3003523.
87. Summaries for patients. Abatacept for people with active rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 2006 Jun 20;144(12): 118. PubMed PMID: 16785473.
88. Summaries for patients. Combination therapy for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 2002 Nov 5;137(9): 142. PubMed PMID: 12416973.
89. Tak PP, Rigby W, Rubbert-Roth A, Peterfy C, van Vollenhoven RF, Stohl W, Healy E, Hessey E, Reynard M, Shaw T. Sustained inhibition of progressive joint damage with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: 2-year results from the randomised controlled trial IMAGE. *Ann Rheum Dis*. 2012 Mar;71(3):351-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200170. Epub 2011 Oct 19. PubMed PMID: 22012969; PubMed Central PMCID: PMC3277723.
90. Tak PP, Rigby WF, Rubbert-Roth A, Peterfy CG, van Vollenhoven RF, Stohl W, Hessey E, Chen A, Tyrrell H, Shaw TM; IMAGE Investigators. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jan;70(1):39-46. doi: 10.1136/ard.2010.137703. Epub 2010 Oct 11. PubMed PMID: 20937671.
91. van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, Keystone E, Kremer J, Zerbini C, Cardiel MH, Cohen S, Nash P, Song YW, Tegzová D, Wyman BT, Gruben D, Benda B, Wallenstein G, Krishnaswami S, Zwillich SH, Bradley JD, Connell CA; ORAL Scan Investigators. (2013) Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum*. 2013 Mar;65(3):559-70. doi: 10.1002/art.37816. PubMed PMID: 23348607.
92. Donahue KE, Gartlehner G, Schulman ER, Jonas B, Coker-Schwimmer E, Patel SV, Weber RP, Lohr KN, Bann C, Viswanathan M. *Drug Therapy for Early Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review Update [Internet]*. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2018 Jul. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK524950/> PubMed PMID: 30199187.
93. Cohen SB, Alten R, Kameda H, Hala T, Radominski SC, Rehman MI, Palaparthi R, Schumacher K, Schmitt S, Hua SY, Ianos C, Sewell KL. A randomized controlled trial comparing PF-06438179/GP1111 (an infliximab biosimilar) and infliximab reference product for treatment of moderate to severe active rheumatoid arthritis

- despite methotrexate therapy. *Arthritis Res Ther.* 2018 Jul 27;20(1):155. doi: 10.1186/s13075-018-1646-4. PubMed PMID: 30053896; PubMed Central PMCID: PMC6063022.
94. Weinblatt M, Schiff M, Goldman A, Kremer J, Luggen M, Li T, Chen D, Becker JC. Selective costimulation modulation using abatacept in patients with active rheumatoid arthritis while receiving etanercept: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2007 Feb;66(2):228-34. Epub 2006 Aug 25. PubMed PMID: 16935912; PubMed Central PMCID: PMC1798511.
95. Weinblatt ME, Bingham CO 3rd, Mendelsohn AM, Kim L, Mack M, Lu J, Baker D, Westhovens R. Intravenous golimumab is effective in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy with responses as early as week-2: results of the phase 3, randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled GO-FURTHER trial. *Ann Rheum Dis.* 2013 Mar;72(3):381-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201411. Epub 2012 Jun 1. PubMed PMID: 22661646.
96. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, Teoh LA, Fischkoff SA, Chartash EK. (2003) Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum.* 2003 Jan;48(1):35-45. Erratum in: *Arthritis Rheum.* 2003 Mar;48(3):855. PubMed PMID: 12528101.
97. Weinblatt ME, Kremer J, Cush J, Rigby W, Teng LL, Devenport J, Singh N, Lepley D, Genovese MC. (2013) Tocilizumab as monotherapy or in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: twenty-four-week results of an open-label, clinical practice study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013 Mar;65(3):362-71. doi: 10.1002/acr.21847. PubMed PMID: 22972745.
98. Weinblatt ME, Mease P, Mysler E, Takeuchi T, Drescher E, Berman A, Xing J, Zilberstein M, Banerjee S, Emery P. (2015) The efficacy and safety of subcutaneous clazakizumab in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: results from a multinational, phase IIb, randomized, double-blind, placebo/active-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Oct;67(10):2591-600. doi: 10.1002/art.39249. PubMed PMID: 26138593.
99. Westhovens R, Robles M, Ximenes AC, Nayiager S, Wollenhaupt J, Durez P, Gomez-Reino J, Grassi W, Haraoui B, Shergy W, Park SH, Genant H, Peterfy C, Becker JC, Covucci A, Helfrick R, Bathon J. (2009) Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naive patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. *Ann Rheum Dis.* 2009 Dec;68(12):1870-7. doi: 10.1136/ard.2008.101121. Epub 2009 Jan 5. PubMed PMID: 19124524; PubMed Central PMCID: PMC2770104.
100. Westhovens R, Yocum D, Han J, Berman A, Strusberg I, Geusens P, Rahman MU; START Study Group. The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2006 Apr;54(4):1075-86. Erratum in: *Arthritis Rheum.* 2007 May;56(5):1675. Dosage error in article text. PubMed PMID: 16572442.
101. Yazici Y, Curtis JR, Ince A, Baraf H, Malamet RL, Teng LL, Kavanaugh A. Efficacy of tocilizumab in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and a previous inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the ROSE study. *Ann Rheum Dis.* 2012 Feb;71(2):198-205. doi: 10.1136/ard.2010.148700. Epub 2011 Sep 26. PubMed PMID: 21949007.
102. Satou A, Banno S, Hanamura I, Takahashi E, Takahara T, Nobata H, Katsuno T, Takami A, Ito Y, Ueda R, Nakamura S, Tsuzuki T. EBV-positive mucocutaneous ulcer arising in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate: Single center series of nine cases. *Pathol Int.* 2019 Jan;69(1):21-28. doi: 10.1111/pin.12745. Epub 2019 Jan 7. PubMed PMID: 30615240.
103. Bae SC, Lee YH. Comparative efficacy and safety of biosimilar rituximab and originator rituximab in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: A Bayesian network meta-analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2019 Apr;57(4):188-196. doi: 10.5414/CP203360. PubMed PMID: 30574867.

104. Hilliquin S, Hugues B, Mitrovic S, Gossec L, Fautrel B. Ability of disease-modifying antirheumatic drugs to prevent or delay rheumatoid arthritis onset: a systematic literature review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2018 Aug;77(8):1099-1106. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212612. Epub 2018 Jun 8. Review. PubMed PMID: 29884751.
105. Kelaïdi C, Tulliez M, Lecoq-Lafon C, Pham XV, Kahan A, Dreyfus F, Bouscary D. Long-term remission of an EBV-positive B cell lymphoproliferative disorder associated with rheumatoid arthritis under methotrexate with anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) monotherapy. *Leukemia*. 2002 Oct;16(10):2173-4. PubMed PMID: 12357380.
106. Suissa S, Hudson M, Dell'Aniello S, Shen S, Simon TA, Ernst P. Comparative safety of abatacept in rheumatoid arthritis with COPD: A real-world population-based observational study. *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Mar 16. pii: S0049-0172(19)30023-X. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.03.007. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30979397.
107. Mukherjee S, Bhattacharya RK, Roy M. Targeting protein kinase C (PKC) and telomerase by phenethyl isothiocyanate (PEITC) sensitizes PC-3 cells towards chemotherapeutic drug-induced apoptosis. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*. 2009;28(4):269-82. PubMed PMID: 20102325.
108. Aaltonen KJ, Joensuu JT, Virkki L, et al. (2015) Rates of serious infections and malignancies among patients with rheumatoid arthritis receiving either tumor necrosis factor inhibitor or rituximab therapy. *J Rheumatol* 2015; 42:372–8.
109. Chiu YM, Lang HC, Lin HY, et al. (2014) Risk of tuberculosis, serious infection and lymphoma with disease-modifying biologic drugs in rheumatoid arthritis patients in Taiwan. *Int J Rheum Dis* 2014;17(Suppl 3):9–19.
110. Lampropoulos CE, Orfanos P, Bournia VK, et al. (2015) Adverse events and infections in patients with rheumatoid arthritis treated with conventional drugs or biologic agents: a real-world study. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33:216–24
111. Miranda JV, Peñaranda LFP, Grajales CM, et al. (2014) Infections in rheumatoid arthritis patients: biological therapy versus disease modifying anti-rheumatic drugs: one-year follow-up. *Revista Colombiana de Reumatologia* 2014; 21:27–34
112. Morgan CL, Emery P, Porter D, et al. (2014) Treatment of rheumatoid arthritis with etanercept with reference to disease-modifying anti-rheumatic drugs: long-term safety and survival using prospective, observational data. *Rheumatology*2014; 53:186–94.
113. Cobo-Ibáñez T, Descalzo MA, Loza-Santamaría E, et al. (2014) Serious infections in patients with rheumatoid arthritis and other immune-mediated connective tissue diseases exposed to anti-TNF or rituximab: data from the Spanish registry BIOBADASER 2.0. *Rheumatol Int* 2014; 34:953-61.
114. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, et al. (2011) Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology (Oxf)* 2011;50:124–31.
115. Greenberg JD, Reed G, Kremer JM, et al. (2010) Association of methotrexate and tumour necrosis factor antagonists with risk of infectious outcomes including opportunistic infections in the CORRONA registry. *Ann Rheum Dis* 2010;69:380–6.
116. Grijalva CG, Chen L, Delzell E, et al. (2011) Initiation of tumor necrosis factor- α antagonists and the risk of hospitalization for infection in patients with autoimmune diseases. *JAMA* 2011;306:2331–9.
117. Grijalva CG, Kaltenbach L, Arbogast PG, et al. (2010) Initiation of rheumatoid arthritis treatments and the risk of serious infections. *Rheumatology (Oxf)* 2010;49: 82–90.

118. Komano Y, Tanaka M, Nanki T, et al. (2011) Incidence and risk factors for serious infection in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors: a report from the Registry of Japanese Rheumatoid Arthritis Patients for Long-term Safety. *J Rheumatol* 2011;38:1258–64.
119. Sakai R, Komano Y, Tanaka M, et al. (2012) Time-dependent increased risk for serious infection from continuous use of tumor necrosis factor antagonists over three years in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64:1125–34.
120. Strangfeld A, Eveslage M, Schneider M, et al. (2011) Treatment benefit or survival of the fittest: what drives the time-dependent decrease in serious infection rates under TNF inhibition and what does this imply for the individual patient? *Ann Rheum Dis* 2011; 70:1914–20.
121. Lane MA, McDonald JR, Zeringue AL, et al. (2011) TNF- α antagonist use and risk of hospitalization for infection in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltim)* 2011; 90:139–45.
122. Winthrop KL, Baddley JW, Chen L, et al. (2013) Association between the initiation of anti-tumor necrosis factor therapy and the risk of herpes zoster. *JAMA* 2013; 309:887–95.
123. Galloway JB, Mercer LK, Moseley A, et al. (2013) Risk of skin and soft tissue infections (including shingles) in patients exposed to anti-tumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2013; 72:229–34.
124. Strangfeld A, Listing J, Herzer P, et al. (2009) Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF- α agents. 2009; 301:737–44.
125. An MM, Zou Z, Shen H, Zhang JD, Cao YB, Jiang YY (2010) The addition of tocilizumab to DMARD therapy for rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010 Jan;66(1):49–59. doi: 10.1007/s00228-009-0754-0. Epub 2009 Nov 21. PubMed PMID: 19936725.
126. Bergman GJ, Hochberg MC, Boers M, Wintfeld N, Kielhorn A, Jansen JP. Indirect comparison of tocilizumab and other biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Semin Arthritis Rheum.* 2010 Jun;39(6):425–41. doi: 10.1016/j.semarthrit.2009.12.002. Epub 2010 Mar 11. Review. PubMed PMID: 20223500.
127. Cannas S, Mollicotti P, Bua A, Usai D, Sechi LA, Scanu AM, Blasi E, Zanetti S. (2011) Interaction between *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* with the enteric glia and microglial cells. *Gut Pathog.* 2011 Dec 9;3:19. doi: 10.1186/1757-4749-3-19. PubMed PMID: 22151930; PubMed Central PMCID: PMC3253042.
128. Gaujoux-Viala C, Smolen JS, Landewé R, Dougados M, Kvien TK, Mola EM, Scholte-Voshaar M, van Riel P, Gossec L. (2010) Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jun;69(6):1004–9. doi: 10.1136/ard.2009.127225. Epub 2010 May 6. Review. PubMed PMID: 20447954.
129. Gutiérrez JP. Profile of gay men in Mexico City: results of a survey of meeting sites. *Trop Med Int Health.* 2012 Mar;17(3):353–60. doi: 10.1111/j.1365-3156.2011.02934.x. Epub 2011 Dec 11. PubMed PMID: 22151928.
130. Guyot P, Taylor P, Christensen R, Pericleous L, Poncet C, Lebmeier M, Drost P, Bergman G. (2011) Abatacept with methotrexate versus other biologic agents in treatment of patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate: a network meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(6):R204. doi: 10.1186/ar3537. Epub 2011 Dec 12. Review. PubMed PMID: 22151924; PubMed Central PMCID: PMC3334657.
131. Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, Marshall D, Devoe DJ, Bombardier C. (2016) Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis: A network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Aug 29;(8):CD010227. doi: 10.1002/14651858.CD010227.pub2. Review. PubMed PMID: 27571502.

132. He Y, Wong AY, Chan EW, Lau WC, Man KK, Chui CS, Worsley AJ, Wong IC. (2013) Efficacy and safety of tofacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskeletal Disord.* 2013 Oct 18;14:298. doi: 10.1186/1471-2474-14-298. Review. PubMed PMID: 24139404; PubMed Central PMCID: PMC3819708.
133. Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, Bombardier C. (2009) Efficacy and toxicity of methotrexate (MTX) monotherapy versus MTX combination therapy with non-biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jul;68(7):1105-12. doi: 10.1136/ard.2008.099861. Epub 2008 Dec 3. Review. PubMed PMID: 19054823; PubMed Central PMCID: PMC2689526.
134. Kawalec P, Mikrut A, Wiśniewska N, Pilc A. (2013) The effectiveness of tofacitinib, a novel Janus kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2013 Oct;32(10):1415-24. doi: 10.1007/s10067-013-2329-9. Epub 2013 Jul 23. Review. PubMed PMID: 23877486; PubMed Central PMCID: PMC3778229.
135. Krallinger M, Vazquez M, Leitner F, Salgado D, Chatr-Aryamontri A, Winter A, Perfetto L, Briganti L, Licata L, Iannuccelli M, Castagnoli L, Cesareni G, Tyers M, Schneider G, Rinaldi F, Leaman R, Gonzalez G, Matos S, Kim S, Wilbur WJ, Rocha L, Shatkay H, Tendulkar AV, Agarwal S, Liu F, Wang X, Rak R, Noto K, Elkan C, Lu Z, Dogan RI, Fontaine JF, Andrade-Navarro MA, Valencia A. (2011) The Protein-Protein Interaction tasks of BioCreative III: classification/ranking of articles and linking bio-ontology concepts to full text. *BMC Bioinformatics.* 2011 Oct 3;12 Suppl 8:S3. doi: 10.1186/1471-2105-12-S8-S3. PubMed PMID: 22151929; PubMed Central PMCID: PMC3269938.
136. Kuriya B, Arkema EV, Bykerk VP, Keystone EC. (2010) Efficacy of initial methotrexate monotherapy versus combination therapy with a biological agent in early rheumatoid arthritis: a meta-analysis of clinical and radiographic remission. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jul;69(7):1298-304. doi: 10.1136/ard.2009.118307. Epub 2010 Apr 26. Review. PubMed PMID: 20421343.
137. Lee YH, Bae SC, Song GG. (2011) The efficacy and safety of rituximab for the treatment of active rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatol Int.* 2011 Nov;31(11):1493-9. doi: 10.1007/s00296-010-1526-y. Epub 2010 May 16. Review. PubMed PMID: 20473756.
138. Lethaby A, Lopez-Olivo MA, Maxwell L, Burls A, Tugwell P, Wells GA. (2013) Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 May 31;(5):CD004525. doi: 10.1002/14651858.CD004525.pub2. Review. PubMed PMID: 23728649.
139. Lopez-Olivo MA, Amezcua Urruela M, McGahan L, Pollono EN, Suarez-Almazor ME. (2015) Rituximab for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jan 20;1:CD007356. doi: 10.1002/14651858.CD007356.pub2. Review. PubMed PMID: 25603545.
140. Ma MH, Kingsley GH, Scott DL. A systematic comparison of combination DMARD therapy and tumour necrosis inhibitor therapy with methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2010 Jan;49(1):91-8. doi: 10.1093/rheumatology/kep331. Epub 2009 Nov 16. Review. PubMed PMID: 19917618.
141. Machado MA, Maciel AA, de Lemos LL, Costa JO, Kakehasi AM, Andrade EI, Cherchiglia ML, Acurcio Fde A. Adalimumab in rheumatoid arthritis treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Rev Bras Reumatol.* 2013 Sep-Oct;53(5):419-30. Review. English, Portuguese. Erratum in: *Rev Bras Reumatol.* 2014 Mar-Apr;43(2):160. PubMed PMID: 24316899.
142. Maxwell LJ, Singh JA. (2010) Abatacept for rheumatoid arthritis: a Cochrane systematic review. *J Rheumatol.* 2010 Feb;37(2):234-45. doi: 10.3899/jrheum.091066. Epub 2010 Jan 15. Review. Erratum in: *J Rheumatol.* 2010 Mar;37(3):682. PubMed PMID: 20080922.
143. Neujahr DC, Perez SD, Mohammed A, Ulukpo O, Lawrence EC, Fernandez F, Pickens A, Force SD, Song M,

- Larsen CP, Kirk AD. (2011) Cumulative exposure to gamma interferon-dependent chemokines CXCL9 and CXCL10 correlates with worse outcome after lung transplant. *Am J Transplant.* 2012 Feb;12(2):438-46. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03857.x. Epub 2011 Dec 7. PubMed PMID: 22151926; PubMed Central PMCID: PMC3395060.
144. Othonos A, Zervos M. (2011) Ultrafast hole carrier relaxation dynamics in p-type CuO nanowires. *Nanoscale Res Lett.* 2011 Dec 7;6:622. doi: 10.1186/1556-276X-6-622. PubMed PMID: 22151927; PubMed Central PMCID: PMC3253130.
145. Pierreisnard A, Issa N, Barnetche T, Richez C, Schaefferbeke T. Meta-analysis of clinical and radiological efficacy of biologics in rheumatoid arthritis patients naive or inadequately responsive to methotrexate. *Joint Bone Spine.* 2013 Jul;80(4):386-92. doi: 10.1016/j.jbspin.2012.09.023. Epub 2012 Nov 7. Review. PubMed PMID: 23141718.
146. Singh JA, Hossain A, Mudano AS, Tanjong Ghogomu E, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Maxwell LJ, Tugwell P, Wells GA. (2017) Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis naive to methotrexate: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 May 8;5:CD012657. doi: 10.1002/14651858.CD012657. Review. PubMed PMID: 28481462.
147. Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, Mudano AS, Maxwell LJ, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor ME, Tugwell P, Wells GA. (2017) Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis unsuccessfully treated with biologics: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Mar 10;3:CD012591. doi: 10.1002/14651858.CD012591. Review. PubMed PMID: 28282491.
148. Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, Mudano AS, Tugwell P, Wells GA. (2016) Biologic or tofacitinib monotherapy for rheumatoid arthritis in people with traditional disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) failure: a Cochrane Systematic Review and network meta-analysis (NMA). *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Nov 17;11:CD012437. Review. PubMed PMID: 27855242.
149. Singh JA, Noorbaloochi S, Singh G. (2010) Golimumab for rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Rheumatol.* 2010 Jun;37(6):1096-104. doi: 10.3899/jrheum.091466. Epub 2010 May 1. Review. PubMed PMID: 20436075.
150. Wiens A, Correr CJ, Pontarolo R, Venson R, Quinalha JV, Otuki MF. (2009) A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of etanercept for treating rheumatoid arthritis. *Scand J Immunol.* 2009 Oct;70(4):337-44. doi: 10.1111/j.1365-3083.2009.02296.x. Review. PubMed PMID: 19751268.
151. Wiens A, Correr CJ, Venson R, Grochocki MC, Otuki MF, Pontarolo R. (2009) A meta-analysis of the efficacy and safety of using infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2009 Dec;28(12):1365-73. doi: 10.1007/s10067-009-1233-9. Epub 2009 Sep 22. Review. PubMed PMID: 19771491.
152. Zgraj O, Paran S, O'Sullivan M, Quinn F. (2011) Neonatal scrotal wall necrotizing fasciitis (Fournier gangrene): a case report. *J Med Case Rep.* 2011 Dec 12;5:576. doi: 10.1186/1752-1947-5-576. PubMed PMID: 22151925; PubMed Central PMCID: PMC3264539.

6. MALİYETLER VE EKONOMİK DEĞERLENDİRME

6.1. Giriş

Maliyetler ve Ekonomik Değerlendirme bölümünün hedefi; maliyetler, sağlık sonuçları ve ekonomik verimlilik hakkında bilgiler sağlayarak sağlık teknolojilerine ilişkin değer muhakemelerinin bilgiye dayalı olarak yapılmasını sağlamaktır. Sağlık sistemleri için ayrılan sınırlı kaynaklar, ihtiyaç duyan veya isteyen herkese her durumda her teknolojinin sunulmasına olanak vermemektedir. Sağlık ekonomisinin bu alanında fırsat maliyeti kavramı büyük önem taşımaktadır. Bu doğrultuda alternatif, etkili sağlık teknolojileri arasından seçimler yapılması gerekebilir. Bir teknolojiye kaynak ayırma kararı başka teknolojilere kaynak sağlanamaması veya başka teknolojilerin kullanımının sınırlandırılması anlamına gelebilir. DMARD'lara ilişkin ekonomik değerlendirmelerde, esas olarak ilaçları satın almanın doğrudan maliyetlerine, ilgili tanı testlerinin maliyetlerine ve klinik maliyetlere odaklanılmaktadır. RA'nın ekonomik maliyeti; önleme, tanı, tedavi ve rehabilitasyon veya engellilikten kaynaklanan kayıplar (morbidite-hasta olma) ile prematüre mortalite (mortalite) işlemlerinin doğrudan maliyetlerini kapsayan hastalık maliyetleri kullanılarak hesaplanır. Bu maliyetler, hastalar ve aileleri yerine tüm toplumun üstlendiği maliyetlerdir.

Değerlendirmeler, Ek'te yer alan HTA Core Model® çerçevesinin (sürüm 3.0) "Costs and economic evaluation (ECO)" (Maliyetler ve ekonomik değerlendirme) başlıklı beşinci bölümünde bulunan sorulara yanıt vermektedir.

Ekonomik sağlık değerlendirmeleri birkaç analiz yöntemi kullanılarak yapılmaktadır;

Maliyeti-Azaltma Analizi – Cost Minimisation Analysis (CMA)/ Maliyet-Sonuç Analizi– Cost Containment Analysis (CCA)/ Maliyet-Tanımlama Analizi- Cost Identification Analysis (CIA): Aynı sonuçları sağladığı bilinen veya varsayılan iki sağlık girişimini veya programını karşılaştırmak için kullanılır. Daha düşük maliyetli olan girişim / program daha verimlidir. Etki ölçümü bulunmamaktadır. CCA'da, maliyet ve etkililik ayrı olarak hesaplanır ve sonuç, karar alıcının bu faktörlere verdiği görece öneme bağlıdır. Etki klinik bazda ölçülür.

Maliyet-Fayda Analizi – Cost Benefit Analysis (CBA): Farklı sağlık sonuçlarına sahip uygulamalarda kullanılan yaşam süresi ve engellenen komplikasyonlar gibi sonuçlar genellikle tek bir parasal tutara dönüştürülerek ortak bir birim elde edilir ve maliyetleri karşılaştırılır. Bu analiz genellikle sağlık programlarında öncelikleri belirlemek için kullanılır.

Maliyet-Etkililik Analizi – Cost Effectiveness Analysis (CEA): Maliyetler önceden belirlenen bir hedefe ulaşmanın etkinliği ile karşılaştırılır. Kazanılan yaşam yılı sayısı (Life Year Gain) gibi sağlık sonuçları, karşılaştırılan tüm seçeneklerde aynı tutulur. Sonuca ulaşıırken elde edilen kazanımlar ve maliyetler farklılık gösterebilir. Karşılaştırmada, kazanılan yaşam yılı başına birim maliyetler hesaplanır.

Maliyet-Yarar Analizi – Cost Utility Analysis (CUA): Yarar sağlık durumu veya sağlık düzeyindeki bir artışın değeri olarak tanımlanır. Kişilerin veya toplumun ihtiyaçlarına göre belirlenir. Sağlıklı gün sayısı, kaliteye endeksli yaşam yılı (Quality Adjusted Life Year-QALY), engellilikle geçirilen gün sayısı (engelliliğe endeksli yaşam yılı - DALY) gibi metrikler ile ölçülür.

CEA, uygulamanın ekonomik olarak anlamlı olup olmadığını belirlemek üzere uygulamanın maliyet ve

sağlık üzerindeki etkilerini karşılaştırır. Maliyet-etkililik oranları mümkün olan en iyi maliyet-etkililiğine sahip stratejileri belirlemek için optimum bütçe tutarıyla beraber değerlendirilmelidir. Tüm maliyet-etkililik analizleri, bulguları içeren duyarlılık analizlerine dayanmalıdır. Maliyet-etkililik yalnızca karar alma sürecinde kullanılan kriterlerden biridir. Karar alma ve uygulama sürecinde sağlık problemleri, gereklilikler ve öncelikler de göz önünde bulundurulmalıdır.

Ölçüm için kullanılacak teknik, önceden belirlenen belirli faydaların niteliğine bağlı olarak seçilir. Maliyet-etkililik analizinde faydalar, parasal olmayan birimlerle ifade edilir. Maliyet-yarar analizinde, farklı sağlık koşullarının yararları ile ilgili olarak, belirli bir ölçekte tüm değerlere ortak bir birim uygulanır. Bu faydaların birimleri DALY veya QALY olabilir. Diğer taraftan, maliyet-yarar analizlerinin sonuçları parasal değerlerle ifade edilir. Tüm ekonomik analiz çalışmalarında olduğu gibi, buradaki amaç bir yandan finansal sürdürülebilirliği korurken, diğer yandan sağlık sisteminde mevcut olası kaynakların kullanımından azami fayda elde etmektir.

Alternatif tedavilerle karşılaştırma olanağı sağlayan CEA analizinde maliyete ek olarak perspektifin, zaman çerçevesinin, etkililik düzeyinin, indirim ve varsayımların göz önünde bulundurulması gerekir. Tedaviden etkilenen çeşitli hastalık sonlanım noktaları (risk belirteçleri, hastalık şiddeti ve ölüm gibi) uygun terapötik çıktı göstergeleriyle (kan basıncında milimetre cıva cinsinden azalma, hastaneye yatışın önlenmesi ve sağ kalım süresinin uzatılması gibi) birlikte değerlendirilebilir. Literatürde sunulan bilgiler, alıntılar ve bu bölümde sunulan bilgiler, ekonomik değerlendirmelere ve çoğunlukla Türkiye dışında yapılan değerlendirmelere dayandığına dikkat edilmelidir. Bu nedenle, literatür taramasından elde edilen sonuçlar Türkiye'deki maliyet yapısını bire bir yansıtmayabilir.

6.2. Değerlendirme

Yukarıda belirtilen tedavilerin maliyet-yarar verilerinin sunumu dahil olmak üzere, ekonomik değerlendirme tahminleri sağlayan orijinal makaleler alınmıştır. ICER maliyet-yarar hesaplamalarında en yaygın olarak kullanılan gösterge olmuştur. Diğer göstergeler hasta ömür boyu maliyeti, ortalama maliyet etkililik oranı ve hasta başına yıllık maliyettir. İlaç grupları monoterapi veya kombinasyon tedavileri olarak karşılaştırılmıştır. Bu tedavilerin maliyet etkililiğine ilişkin kanıtlar, hasta özelliklerine (önceki tedavi geçmişi dahil) dayanan üç geniş kategoride gruplandırılabilir. Bu üç kategori şunlardır:

- ▶ Daha önce metotreksat almamış hastalar
- ▶ csDMARD'lara yetersiz yanıt veren hastalar
- ▶ Biyolojik ajanlara (en yaygın olarak anti-TNF) yetersiz yanıt veren hastalar

Bazı çalışmalar da daha önce metotreksat almamış hastaların tedavisi için anti-TNF'nin eklenmesinin maliyet etkililiği araştırılmıştır. Bu araştırmaların sonucunda, Anti-TNF eklemenin ek maliyetinin bazı yüksek gelir sahibi ülkelerin (Japonya, Güney Kore, Tayvan, Birleşik Krallık, Avustralya, ABD gibi) belirlediği ödeme istekliliğinin (WTP) (50.000-100.000 ABD Doları/QALY arasında) üzerinde olduğu görülmüştür. Ayrıca çalışmalar bu eklemenin ilave maliyetinin herhangi bir biyolojik ilaç sınıfı için 100.000 ABD Doları/QALY'den yüksek olabileceğine, yani csDMARD'ların mevcut maliyetini net bir şekilde geçebileceğine işaret etmiştir (2-5).

Çalışmaların çoğunluğunda bDMARD'ların csDMARD'lara yetersiz yanıtta sonraki artımlı maliyetinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Anti-TNF kategorisindeki ilaçlar, anti-TNF dışı ilaçlara kıyasla maliyet etkin seçenekler olarak değerlendirilmemiştir. Ulaşılan çalışmaların bulgularına göre; anti-TNF grubu ilaçların, anti-TNF dışı bDMARD'ların kullanımı dahil, tüm tedavi seçenekleri denendikten sonra kullanıldığında maliyet etkin olduğu görülmüştür. Sonuç değişkenlerinin heterojenliğinin açıklanması da kritiktir. Bu bulguların çoğu, birincil sonucu maliyet-yarar analizi olmayan RCT verilerinin analizinden elde edilmiştir. Bununla birlikte, bu sonuçlar bu ülkeler arasındaki coğrafi farklılıkları dikkate alarak yorumlanmalıdır.

Artımlı faydalar için ödeme yapma istekliliği (WTP) farklı ülkeler için farklılık göstermektedir ve sağlık sorununun tedavisi için ayrılabilen mali kaynaklara bağlıdır. Bu nedenle, bu artımlı faydaların sağlık için kullanılabilen ulusal kaynakların ışığında değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu doğrultuda, çeşitli RA hastası gruplar için mümkün olan en iyi tedaviyi sağlayan bir dizi eşik değerin oluşturması düşünülmelidir.

Açık bir şekilde, sadece ekonomik parametreler karşılaştırıldığında, csDMARD'lar bDMARD'lardan daha uygun maliyetlidir. Ancak, klinik etkililik bölümünde belirtildiği gibi, bDMARD'lar (adalimumab, sertolizumab pegol, etanersept, golimumab, infliksimab) csDMARD'lar ile kombine edildiğinde genel ve uzun dönem klinik sonuçlar açısından csDMARD monoterapilerine göre daha iyi sonuçlar vermektedir.

Biyolojiklerin maliyet etkin olup olmadığını değerlendirirken, Türkiye için ödeme istekliliğinin kazanılacak ek bir QALY için ne olacağı bilinmemelidir. Türkiye için yaygın şekilde kabul gören ödeme istekliliği (WTP) eşik değeri ve RA için QALY değerleri yoktur. Bazı çalışmalarda, bDMARD grubunda yer alan ADA ve ETN monoterapileri marjinal olarak daha yüksek ICER rakamlarına sahip gibi görünmektedir (6-9). Ancak büyük popülasyonlara bakıldığında bu artımlı ICER önemsiz bulunmuştur. Benzer şekilde, anti-TNF monoterapisi de MTX ile kombinasyonundan daha etkili bulunmamıştır. Bu yüzden, RA tedavisi için bDMARD monoterapileri önerilmemektedir. Aynı çalışmalarda, bDMARD'ların csDMARD'lara karşı sadece WTP eşliğinin yüksek olduğu durumlarda (50.000 € - 100.000 € / QALY'den daha yüksek durumlarda) maliyet etkili olduğu tespit edilmiştir. Düşük WTP eşliğinde (35.000 € / QALY'dan düşük), bDMARD'ların maliyet etkili olmadığı görülmüştür (10,11).

Pazarda uzun süredir var olan bDMARD'lar için maliyet etkililik konusunda daha güçlü kanıtlar mevcuttur. Ekonomik değerlendirme açısından ADA, ETN ve IFX gibi bDMARD'lar, pazara daha sonra çıkan bDMARD'lara göre daha ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmiştir (12-22). Bunun nedeni, ekonomik değerlendirmelerin tasarım, ölçüm, karşılaştırma grubu ve popülasyon açısından farklılık göstermesidir. Farklı ekonomik değerlendirmelerde ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmiş olan ADA, ETN ve IFX gibi daha eski bDMARD'lar farklı maliyet etkililik analizi sonuçlarına sahiptir (23-27,28,29).

Bununla birlikte, ABA ve TOC gibi daha yeni bDMARD'lar için aynı düzeyde kanıt mevcut değildir. Bunun nedeni muhtemelen maliyet etkililiğinin düşük olmasından daha çok bu ilaçlar ile yapılan maliyet etkililik çalışmasının daha az olmasındandır. NICE gibi bağımsız kuruluşlar tarafından sağlanan sağlık teknolojisi değerlendirme raporları, ekonomik değerlendirme için daha belirgin tasarım, ölçüm, karşılaştırma, popülasyon ve analitik değerlendirme kullanmaktadır (24,25). Ayrıca, bu raporlar diğer kamu kurumları tarafından yürütülen ekonomik değerlendirmelerden ve bilimsel kanıtlardan yararlanmaktadır. Yeni ajanlar için (ABA ve TOC gibi) tutarsız ICER'leri en azından kısmen açıklayabilecek kamu tarafından finanse edilen projeler veya bağımsız raporlar henüz mevcut değildir. Bir anti-TNF'ye yetersiz yanıt veren hastalar arasında RTX, 35.000 € / QALY eşik değeri ile maliyet etkili görünmektedir. ICER'in daha yüksek eşiklerinde, diğer anti-TNF'ler ve ABA maliyet etkili olabilir (24).

Sadece doğrudan maliyetleri dikkate alan analizler, farklı tedavilerin artıları ve eksileri hakkında eksik görüş sağlarken, dolaylı maliyetleri tahmin etmek için kullanılan çeşitli yöntemler tartışmalıdır.

Aşağıdaki Tablo 34,35 ve 36’da, csDMARD’lara yetersiz yanıt veren hastalar ve csDMARD tedavisine naif olan hastalar için bDMARD’ların maliyet etkinliğinin temel bulguları listelenmiştir.

6.2.1. Erken RA ve csDMARD tedavisine naif hastalarda biyolojiklerin maliyet etkinliği

Sadece doğrudan maliyetler düşünüldüğünde, erken RA ve csDMARD tedavisine naif hastalarda, csDMARD’lara kıyasla anti-TNF’nin ICER değerleri 39.000€ ile 1.273.000€/QALY arasında değişmektedir (26,27). IFX, en yüksek ICER’lerle 422,000 € ile 1.273.000 € / QALY arasında değişirken, ETN ve ADA monoterapilerinin ICER’leri 100.000 € / QALY’nin altında kalmaktadır. MTX ile kombinasyon edildiğinde ETN ve ADA için ICER oranı daha yüksektir. Hem doğrudan hem de dolaylı maliyetler düşünüldüğünde, csDMARD’ların biyolojikle kıyasla ICER’leri daha uygundur (14,16,19).

6.2.2. csDMARD’lara yetersiz yanıt veren hastalarda biyolojiklerin maliyet etkinliği

Sadece doğrudan maliyetler dikkate alındığında IFX, ADA ve ETN için ICER sırasıyla 12.000 Avro - 282.000 Avro, 44,000 Avro – 274,000 Avro ve 40,000 Avro–708,000 Avro’dur. ABA ve TOC ise daha dar ICER aralıkları ile ilişkilendirilmiştir (sırasıyla 42,000 Avro’dan 47,000Avro’ya ve 19,000 Avro’dan 21,000 Avro’ya). Bu ilaçlar için ICER üç çalışmada 35.000 Avro / QALY’nin, on çalışmada 50.000 Avro / QALY’nin altında bulunmuştur (20,23,26).

İki çalışmada, ETN’nin IFX ve ADA üzerinde baskın olduğunu, diğer üç çalışmada ise yalnızca doğrudan maliyetler dahil edildiğinde ICER’in ETN için 23.000 Avro ile 109,000 Avro / QALY arasında değiştiği bildirilmiştir (2).

6.2.3. En az bir TNF inhibitörüne yetersiz yanıt veren hastalarda biyolojiklerin maliyet etkinliği

RTX, 26.000 ila 48.000 Avro / QALY arasında değişen en düşük ICER değerleriyle ilişkilendirilmiştir (24,25,26). RTX’i değerlendiren dört çalışmadan üçünde, 35.000 Avro / QALY’nin altında ICER’den bahsetmektedir ve çalışmaların hiç biri ICER’leri 50.000 Avro / QALY’den fazla rapor etmemiştir. ANA, 234.000 Avro - 1.347.000 Avro / QALY aralığı ile en yüksek ICER değeri ile ilişkilendirilmiştir. Diğer bDMARD’lar için ICER’ler 41.000 Avro ile 143.000/QALY arasında değişmiştir (22,29,39).

Tablo 34. csDMARD Tedavisine Naif Hastalarda Biyolojiklerin Maliyet Etkinliği

Tedaviler	Çalışma	ICER €/QALY (yalnızca direkt maliyetler)	ICER €/QALY (direkt ve dolaylı maliyetler)	Deterministik duyarlılık analizinin sonuçları (€/QALY)
Anti-TNF vs. csDMARDs				
IFX	Chen et al. 2006 (2)	1. 273,007	-	40,876—Baskın
	Davies et al. 2009 (3)	ADA tarafından genişletilmiş baskınlık	ADA tarafından genişletilmiş baskınlık	-
ADA	Spalding & Hay 2006 (4)	422,215	-	422,114–573,650
	Chen et al. 2006 (2)	152,021 (ADA+MTX)	-	40,876—Baskın (ADA+MTX)
	Chen et al. 2006 (2)	58,672 (ADA)	-	36,983—Baskın (ADA)
	Davies et al. 2009 (3)	41,178 (ADA+MTX)	20,413	31,435–61,124
	Davies et al. 2009 (3)	37,309 (ADA+MTX→ETN)	-	-
	Spalding & Hay 2006 (4)	200,620 (ADA+MTX)	-	200,570 (ADA+MTX)
ETN	Spalding & Hay 2006 (4)	65,745 (ADA)	-	67,962 (ADA)
	Spalding & Hay 2006 (4)	92,503	81,408	80,027–108,051
	Davies et al. 2009 (3)	ADA tarafından genişletilmiş baskınlık	ADA tarafından genişletilmiş baskınlık	-
	Kobelt et al. 2011	38,639	15,315	2,473–38,639
	Chen et al. 2006 (2)	332,850 (ETN+MTX)	-	35,037—Baskın (ETN+MTX)
	Chen et al. 2006 (2)	96,157 (ETN)	-	35,037–231,633 (ETN)
Anti-TNF içeren tedavi stratejilerinin karşılaştırılması				
1) MTX → MTX+SSZ→ MTX+SSZ+HCQ → MTX+SSZ+HCQ+CS → IFX(MTX+CSA+CS → LEF → AZA+CS	Van den Hout et al. 2009 (6)	2 vs.1: 215,256 (QALY başına daha pahalı)	2 vs.1: 147,280 (QALY başına daha pahalı)	24,924–362,537

Tablo 34. Devamı

Tedaviler	Çalışma	ICER €/QALY (yalnızca direkt maliyetler)	ICER €/QALY (direkt ve dolaylı maliyetler)	Deterministik duyarlılık analizinin sonuçları (€/QALY)
1) 1. Anti-TNF → 2. Anti-TNF → RTX	Schipper et al. 2011 (7)	2 vs. 3: 462,576 (QALY başına daha pahalı)	2 vs. 3: 461,476 (QALY başına daha pahalı)	2 vs. 1: 456,946-791,788
2) MTX+LEF → 1. Anti-TNF → 2. Anti-TNF → RTX	Schipper et al. 2011 (7)	1 vs. 3: 145,784 (QALY başına daha pahalı)	1 vs. 3: 143,831 (QALY başına daha pahalı)	1 vs. 3: 120,136-545,603
3) MTX → MTX+LEF → 1. Anti-TNF → 2. Anti-TNF → RTX	Schipper et al. 2011 (7)	2 vs. 1: 1 Baskın	2 vs. 1: 1 Baskın	-
1) sDMARDs → 1. Anti-TNF → 2. Anti-TNF → 3. Anti-TNF 2. → 1. Anti-TNF → 2. Anti-TNF → 3. Anti-TNF → cDMARDs	Finckh et al. 2009 (8)	1 vs. 3: 4,234 (QALY başına daha pahalı)	1 vs. 3: 1 maliyet etkin	1 vs. 3: 1 14,378 € maliyet etkin
3) NSAID → cDMARDs → 1. Anti-TNF → 2. Anti-TNF → 3. Anti-TNF	Finckh et al. 2009 (8)	2 vs. 3: 635,597 (QALY başına daha pahalı)	2 vs. 3: 471,575 (QALY başına daha pahalı)	2 vs. 3: 30,624-3 Baskın
	Finckh et al. 2009 (8)	2 vs. 1: 1 Baskın	2 vs. 1: 1 Baskın	2 vs. 1: 40,956-1

→ = Yetersiz cevap durumunda sonraki tedaviye geç, ADA = adalimumab, AZA = azathioprin, csDMARD = Geleneksel sentetik DMARD'lar, CS = kortikosteroidler, CSA = cyclosporin A, ETN = etanercept, GST = Altın, HCQ = Hidroksiklorokin, ICER = Artımlı maliyet etkinlik oranı, IFX = infliximab, LEF = leflunomid, MTX = metotreksat, NICE = Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmeliyeti Enstitüsü, NSAID = steroid olmayan anti-inflamatuar ilaç, QALY = kaliteye göre yaşam yılı, SSZ = sulfasalazin, Anti-TNF = TNF inhibitörü

Tablo 35. csDMARD'lara Yetersiz Yanıt Veren Hastalarda Biyolojiklerin Maliyet Etkinliği

Biyolojik	Çalışma	ICER Avro/QALY (yalnızca direkt maliyetler)	ICER Avro/QALY (direkt ve dolaylı maliyetler)	Deterministik duyarlılık analizinin sonuçları (Avro/QALY)	
IFX	Bansback et al. 2005 (9)	69,717-93,665	-	-	
	Barbieri et al. 2005 (10)	12,438-89,108	-	9,325-103,753	
	Barton et al. 2004 (11)	166,921	-	96,287-213,008	
	CADTH 2010 (12)	ADA tarafından genişletilmiş hakimiyet	-	-	-
	Chen et al. 2006 (2)	59,173-270,563 (IFX→csDMARDs)	-	-	37,957-hakim (IFX→csDMARDs)
	Chen et al. 2006 (2)	73,772 (csDMARDs→IFX)	-	-	50,027-117,763 (csDMARDs→IFX)
	Coyle et al. 2006 (13)	98,132 (IFX→GST)	-	-	85,279-138,948 (IFX→GST)
	Coyle et al. 2006 (13)	84,931 (GST→IFX)	-	-	71,298-101,084 (GST→IFX)
	Jobanputra et al. 2002 (14)	282,151 (IFX→csDMARDs)	-	-	128,590-641,955 (IFX→csDMARDs)
	Jobanputra et al. 2002 (14)	230,698 (csDMARDs→IFX)	-	-	68,157-413,593 (csDMARDs→IFX)
	Kobelt et al. 2003 (44)	38,945-76,392	4,684-65,635	IFX tasarruf-60,597	IFX tasarruf-60,597
	Lekander et al. 2010 (16)	-	27,321	10,005-56,246	10,005-56,246
	Marra et al. 2007 (17)	-	30,267-66,008	IFX hakim-139,343	IFX hakim-139,343
	Wu et al. 2012 (18)	20,254 (IFX)	20,150 (IFX)	-	-
	Wu et al. 2012 (18)	21,946 (IFX→RTX)	21,833 (IFX→RTX)	-	-
	Wong et al. 2002 (19)	44,737	13,348	IFX tasarruf-137,292	IFX tasarruf-137,292
	ADA	Bansback et al. 2005 (9)	49,284-63,493 (ADA+MTX)	-	-
Bansback et al. 2005 (9)		59,949-94,478 (ADA)	-	-	
CADTH 2010 (12)		92,326	-	-	
Chen et al. 2006 (2)		58,784-125,354 (ADA+MTX→csDMARDs)	-	-	
Chen et al. 2006 (2)		67,349-274,456 (ADA→csDMARDs)	-	-	
Chen et al. 2006 (2)		57,811 (csDMARDs→ADA+MTX)	-	-	
Chen et al. 2006 (2)		78,054 (csDMARDs→ADA)	-	-	
Wu et al. 2012 (18)		43,943 (ADA)	43,876 (ADA)	-	-
Wu et al. 2012 (18)		38,689 (ADA→RTX)	38,641 (ADA→RTX)	-	-
Wu et al. 2012 (18)		43,943 (ADA)	43,876 (ADA)	-	-

Tablo 35. Devamı - 1

Biyolojik	Çalışma	ICER Avro/QALY (yalnızca direkt maliyetler)	ICER Avro/QALY (direkt ve dolaylı maliyetler)	Deterministik duyarlılık analizinin sonuçları (Avro/QALY)
ABA	CADTH 2010 (12)	ADA tarafından genişletilmiş hakimiyet	-	-
	Vera-Llonch et al. 2008 (20)	42,382-47,177	-	36,976-69,134
GOL	CADTH 2010 (12)	ADA tarafından genişletilmiş hakimiyet	-	-
	Soini et al. 2012 (21)	18,693-20,776	18,731-20,813	7,629-53,17
Anti-TNF	Brennan et al. 2007 (45)	46,486 (Anti-TNF grup olarak)	-	24,378-93,833
	Kobelt et al. 2004 (46)	62,419	61,016	51,759-180,244
	Lekander et al. 2013 (43)	75,799 (Anti-TNF+csDMARD)	57,092 (Anti-TNF+csDMARD)	34,472-88,294 (Anti-TNF+csDMARD)
	Lekander et al. 2013 (43)	106,062 (Anti-TNF)	88,146 (Anti-TNF)	50 315-169 383 (Anti-TNF)
	Bansback et al. 2005 (9)	51,581-74,972 (ETN+MTX)	-	-
	Bansback et al. 2005 (9)	53,265-61,274 (ETN)	-	-
ETN	Barton et al. 2004 (11)	122,754	-	73,350-157,370
	Brennan et al 2004 (47)	39,740	18,950	18 950-103 145
	CADTH 2010 (12)	Dominated by ADA	-	-
	Chen et al 2006 (2)	55,475-96,935 (ETN+MTX→csDMARDs)	-	34,648-187,058 (ETN+MTX→csDMARDs)
	Chen et al 2006 (2)	59,173-92,264 (ETN→csDMARDs)	-	36,399-185,695 (ETN→csDMARDs)
	Chen et al 2006 (2)	46,327 (csDMARDs→ ETN+MTX)	-	35,037-66,181 (csDMARDs→ ETN+MTX)
	Chen et al 2006 (2)	46,132 (csDMARDs→ ETN)	-	35,232-65,013 (csDMARDs→ ETN)
	Coyle et al 2006 (13)	125,661 (ETN→ GST)	-	109,335-173,251 (ETN→ GST)
	Coyle et al 2006 (13)	109,161 (GST→ETN)	-	94 919-129,916 (GST(ETN)
	Jobanputra et al 2002 (14)	202,218 (ETN→ csDMARDs)	-	93,643-448,885 (ETN→csDMARDs)
	Jobanputra et al 2002 (14)	174,388 (csDMARDs→ ETN)	-	51,662-312,186 (csDMARDs→ETN)
	Kobelt et al 2005 (48)	69,550 (ETN+MTX)	49,314-72,058 (ETN+MTX)	-
Kobelt et al 2005 (48)	-	ETN+MTX (ETN) tarafından genişletilmiş hakimiyet	33,704-69,550	

Tablo 35. Devamı - 2

Biyolojik	Çalışma	ICER Avro/QALY (yalnızca direkt maliyetler)	ICER Avro/QALY (direkt ve dolaylı maliyetler)	Deterministik duyarlılık analizinin sonuçları (Avro/QALY)
	Lekander et al 2013 (43)	-	52,671 (ETN+csDMARD)	33,922-78,770 (ETN+csDMARD)
	Lekander et al 2013 (43)	-	68,535 (ETN)	40,818-127,988 (ETN)
	Soimi et al 2012 (21)	22,745		9,437-57,025
	Tanno et al 2006 (22)	-	25,993	19,547-32,439
	Welsing et al 2004 (23)	233,867 (LEF→ETN→Usual care Vs usual care)	216,059 (LEF→ETN→Usual care vs. Usual care)	
	Welsing et al 2004 (23)	413,169 (ETN→LEF→Usual care)	392,539 (ETN→LEF→Usual care Vs. Usual care)	
	Welsing et al 2004 (23)	440,322 (LEF→ETN (Usual care Vs. LEF→Usual care)	419,588 (LEF→ETN→Usual care vs. LEF→Usual care)	
	Welsing et al 2004 (23)	708,060 (ETN→LEF→Usual care Vs. LEF→Usual care)	683,041 (ETN→LEF→Usual care vs LEF→Usual care)	
	Wu et al 2012 (18)	58,711 (ETN)	58,684 (ETN)	
	Wu et al 2012 (18)	50,409 (ETN→RTX)	50,389 (ETN→RTX)	

→ = yetersiz cevap olması durumunda sonraki tedaviye geç, ABA = abatacept, ADA = adalimumab, CADTH = Kanada Sağlık ve İlaç Teknolojileri Ajansı, cDMARD = Geleneksel sentetik DMARD'lar, CER = Sertolizumab Pegol, ETN = etanercept, GOL = golimumab, GST = Altın, ICER = Artımlı maliyet etkinliği oranı, IFX = infliximab, LEF = leftunomid, MTX = metotreksat, NICE = Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmeliyeti Enstitüsü

bDMARD'ların RA'lı hastalarda tek başına csDMARD'lardan daha hızlı klinik remisyona ulaşmalarına yardımcı olmaktadır. Bununla birlikte, bDMARD alan hastalarda, klinik remisyona ulaştıktan sonra bDMARD'ların devam ettirilmesi için önemli bir klinik karar alınması gerekmektedir. Bu karar, bDMARD'ların bir kişinin yaşam süresi boyunca RA yönetimindeki gerçek ekonomik etkisini belirlemede yardımcı olacaktır. Çok sık olmamakla birlikte, birçok hasta, klinik remisyondan ve hastalık aktivitesi skorlarında anlamlı düşüşten sonra bile bDMARD'ları almaya devam etmektedir, bu da gerekli olmayabilir. Bu uygulamayı desteklemek için daha fazla klinik kanıt gerekmektedir.

Tablo 36. En Az Bir TNF İnhibitörüne Yetersiz Yanıt Veren Hastalarda Biyolojiklerin Maliyet Etkinliği

Biyolojik	Çalışma	ICER Avro/QALY (yalnızca direkt maliyetler)	ICER Avro/QALY (direkt ve dolaylı maliyetler)	Deterministik duyarlılık analizinin sonuçları (Avro/QALY)
IFX	Yuan et al. 2010 (24)	47,931	-	57,370–96,012
	Kielhorn et al. 2008 (25)	28,594	-	9,758–67,321
	Brodzsky et al. 2004 (26)	26,304–46,389	31,382–37,266	96,287–213,008
	Hallinen et al. 2010 (27)	34,269	-	24,929–52,929
IFX	Malottki et al. 2011 (28)	30,021	-	16,220–65,448
	Hallinen et al. 2010 (27)	40,923	-	36,174–48,483
	Malottki et al. 2011 (28)	51,362	-	40,976–98,029
	Hallinen et al. 2010 (27)	57,713	-	48,963–68,930
ADA	Malottki et al. 2011 (28)	48,801	-	39,980–87,216
	Hallinen et al. 2010 (27)	57,068	-	48,294–68,285
ETN	Malottki et al. 2011 (28)	55,346	-	44,248–108,558
	Lekander et al. 2013 (43)	-	74,743 (ETN+csDMARD)	47,164–113,453 (ETN+csDMARD)
	Lekander et al. 2013 (43)	-	88,861 (ETN)	53,769–175,126 (ETN)
	Hallinen et al. 2010 (27)	75,910	-	65,232–90,234
ABA	Malottki et al. 2011 (28)	54,635	-	45,671–90,062
	Vera-Llonch et al. 2008 (20)	45,275–49,802	-	40,211–79,438
	Yuan et al. 2010 (24)	41,207	-	49,912–81,509
	Clark et al. 2004 (29)	620,109–1,347,287 (ANA→csDMARDs)	-	100,378–671,413
ANA	Clark et al. 2004 (29)	234,214–292,210 (csDMARDs→ANA)	-	82,533–216,370
	Lekander et al. 2013 (43)	101,618 (Anti-TNF+csDMARD)	84,363 (Anti-TNF+csDMARD)	50,316–134,016 (Anti-TNF+csDMARDs)
Anti-TNF	Lekander et al. 2013 (43)	143,745 (Anti-TNF)	126,813 (Anti-TNF)	71,022–328,903 (Anti-TNF)

→ = yetersiz cevap olması durumunda sonraki tedaviye geç, ABA = abatacept, ADA = etanercept, ICER = Artımlı maliyet etkinlik oranı, IFX = infliximab, NICE = Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmeliyeti Enstitüsü, QALY = kaliteye göre yaşam yılı, RTX = rituksimab, Anti-TNF = TNF inhibitörü

Her ne kadar çeşitli uluslararası araştırmalardan maliyet etkililik sonuçları elde etmiş olsak da, tartışılan sonuçlar yalnızca farklı DMARD'ların Türkiye bağlamında karşılaştırılması için rehberlik ve yönlendirme amaçlıdır. Elde edilen sonuçlar, Türkiye'nin maliyet yapısının bire bir yansımaya anlamına gelmez. DMARD'ların maliyet ve ekonomik değerlendirmeleri söz konusu olduğunda, maliyet etkililik analizlerinde (CEA) sıklıkla raporlanan sonuç olan artımlı maliyet etkililik oranı (ICER) çeşitli çalışmalardan derlenmiştir. ICER, belirli bir tedavi sonrasında oluşan QALY başına ek maliyeti yansıtmaktadır.

Benucci ve ekibi tarafından yapılan bir çalışmada, QALY başına 50.000-100.000 ABD Doları veya 30.000 Avro veya 50.000 Avro 'nun altında ICER'lere sahip DMARD'ların maliyet etkin olduklarını belirtmiştir. Yine aynı çalışmada, araştırmacılar çeşitli csDMARD'ların ICER'lerini farklı çalışmalar ve ülkeler ile karşılaştırmışlardır. Bu derleme, özellikle bDMARD'ları hariç tutmuştur. RA'daki son tedavi stratejileri, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmayı ve fonksiyonel bozukluğu azaltmayı amaçlamaktadır. Anti-TNF bDMARD'ların, hastalık aktivitesini bastırdığı kanıtlanmış olduğundan terapötik bir hedefe ulaşmada öncüdür. Anti-TNF bDMARD'ların, geleneksel sDMARD tedavisine kıyasla çok yüksek maliyetleri bulunmaktadır. Bu değerlendirmede, Benucci ve ekibi, sağlık değerlendirme anketini (HAQ) ile sağlık maliyetleri arasında korelasyon olduğu için biyolojik tedavi ile elde edilen iyileşmeyi değerlendirmek için sağlık değerlendirme anketini kullanmayı tercih etmiştir.

ICER'i değerlendirmek için HAQ'ta bir birimlik iyileşme (0 ile 3 arasındaki herhangi bir 1 birim fark), sağlık yararı olarak seçilmiş ve sonuçta HAQ birimi başına ICER 1,201 Avro ve 26,030 Avro arasında değişmiştir. Ortalama HAQ başına ICER 6,588 Avro olmuştur.

Tablo 37. csDMARDların Maliyet Etkilliliği

Yazar ve yıl	DMARDlar ve karşılaştırma	Ülke	Zaman dilimi	Değerlendirme modeli	Sonuçlar	Maliyet etkililik oranı
Anis et al. 1996 (32)	CyA versus AZA versus D-Pen	Kanada	12 ay	ITT	ICER	\$ 20,698
Verhoeven et al. 1998 (33)	SSZ versus COMBO	Hollanda	56 hafta		QALY	\$ 6,511
Maetzel et al. 2002 (34)	LFN	Kanada	12 ay	ACR 20	QALY	\$ 54,229
Maetzel et al. 2002 (35)	LFN vs MTX	Kanada	12 ay	ACR 20	QALY	\$ 3,853
Kobelt et al. 2002 (36)	LFN'nin maliyet etkinliği, MTX ve SSZ ile karşılaştırılmıştır. Markov modeli kullanılmıştır. 3 çalışmadan 15 yıl boyunca Birleşik Krallık hastalarının kohortundan elde edilen veriler kullanılarak modellenmiştir.	LFN vs. MTX (ABD)	10 yıl	ITT	Maliyet	LFN £44,017 MTX £44,988
					QALY	LFN 4.307 MTX 4.158
		LFN vs. MTX (Uluslararası çalışmalar)	10 yıl	ITT	Maliyet	LFN £36,351 MTX £34,070
					QALY	LFN 4.487 MTX 4.372
		LFN vs. SSZ (Uluslararası çalışmalar)	10 yıl	ITT	Maliyet	LFN £35,855 SSZ £36,731
					QALY	LFN 3.896 SSZ 3.721
Bruns et al. 2000 (37)	MTX versus ETN versus MTX + ETN versus MTX + CyA versus HCQ + MTX + SSZ	ABD	6 ay	ACR 20	Tree Model	\$ 1,100
				ACR 70WN		\$ 1,500

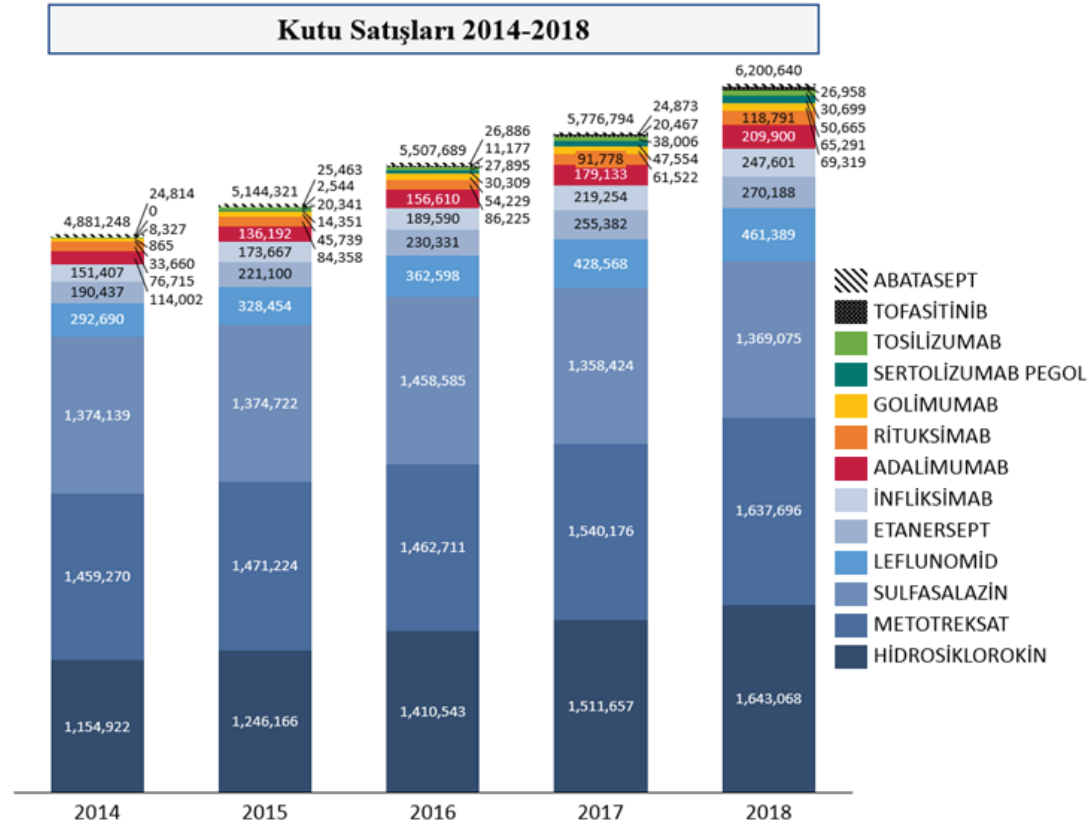
Tablo 37. Devamı

Yazar ve yıl	DMARDlar ve karşılaştırma	Ülke	Zaman dilimi	Değerlendirme modeli	Sonuçlar	Maliyet etkinlik oranı
Choi et al. 2002 (38)	MTX versus ETN versus LFN versus SSZ	ABD	6 ay	ACR 20	Tree Model	\$ 900
Osiri et al. 2007 (39)	MTX versus DMARDs	Tayland	1 yıl	ACR 70WN HAQ	ICER	\$ 1,500 \$ 834
Schädlich et al. 2005 (40)	MTX versus LFN	Almanya	1 yıl	HFAQ	Tree	\$ 2,061 \$ 708
Korthals-De Bos et al. 2004 (41)	COBRA versus SSZ	Hollanda	28 hafta	HAQ	QALY	\$ 2,010 \$ 2,578
Hartman et al. 2004 (42)	MTX versus MTX + folic acid	Hollanda	48 hafta	EuroQol	QALY	\$ 3,638 \$ 1,398
Schipper et al. 2011 (7)	MTX versus MTX + LFN versus MTX + TNF	Hollanda	5 yıl	Markov	QALY	\$ 16,620

CyA: siklosporin A; HCQ: Hidroksiklorokin; TNF: tümör nekroz faktörü; LNF: leflunomid; MTX: metotreksat; ETN: etanersept; SSZ: sülfasalazin; DMARDs: Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar; ACR: Amerikan Romatoloji Cemiyeti; HAQ: sağlık değerlendirme anketi; ITT: tedavi etme eğilimi; QALY: kalite ayarlı yaşam yılları; ICER: artımlı maliyet etkinlik oranı HFAQ: Hannover Fonksiyonel Yetenek Anketi; UK: Birleşik Krallık; USA: Amerika Birleşik Devletleri.

6.2.4. Türkiye’de RA Tedavi Maliyeti

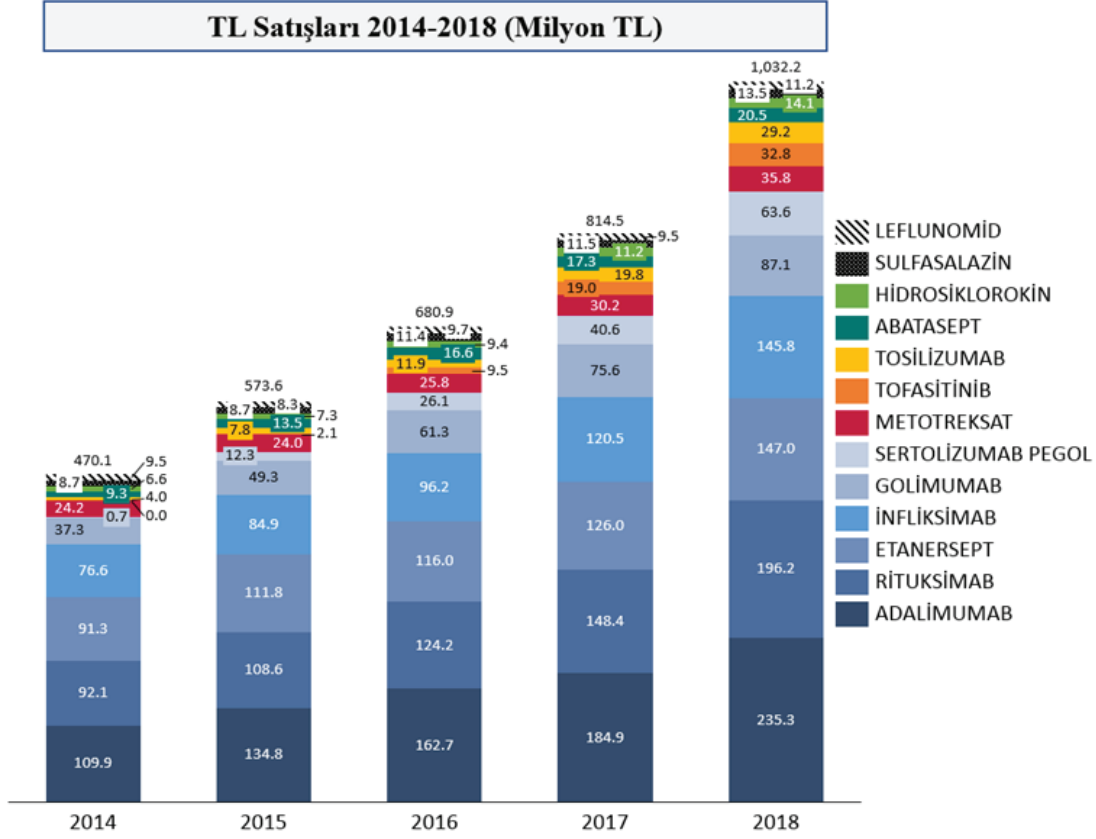
Aşağıdaki grafikler, Türkiye’deki DMARD’ların yıllar içerisinde satış değişimlerini göstermektedir (31).



Şekil 7. Türkiye’de DMARD Satışları (Kutu)

Bu grafik, kutu bazında geleneksel sentetik DMARD satışlarının bDMARD’lardan çok daha yüksek olduğunu göstermektedir. bDMARD arasında anti-TNF inhibitörlerinin (etanersept ve inflksimab) satışları en yüksek moleküllerdir. Bu molekülleri diğer bir anti-TNF inhibitörü adalimumab takip etmektedir. Bununla birlikte, bu satış rakamları ürünlerin tüm endikasyonlardaki toplam satışları temsil etmektedir. Sadece RA tedavisi için yapılan satışlarla ile sınırlı değildir. Bu nedenle, DMARD’ların Türkiye’deki RA tedavisi ile ilişkili satışları daha düşük olacaktır. Moleküllerin hangi endikasyonlar için Türkiye’de geri ödemede olduğu bilgisi Tablo 19’da detaylı olarak belirtilmiştir. Tofasitinib satış rakamları 2014 yılında Türkiye’de ruhsatlanmadığı için sıfırdır.

Aşağıda DMARD’ların aynı dönemde değer bazında (Türk Lirası) satış rakamları gösterilmiştir (31).



Şekil 8. Türkiye’de DMARD Satışları (TL)

2015 ve 2016 arasında, Türk Lirası ile ilgili kur artışının bir sonucu olarak DMARD’ların ortalama fiyatlarının arttığını görülmektedir. Yukarıda belirtildiği gibi, bu satış rakamları tüm endikasyonlardaki toplam satışları temsil etmektedir. Sadece RA tedavisi için yapılan satışlarla sınırlı değildir. Bu nedenle, DMARD’ların Türkiye’deki RA tedavisi ile ilişki satışları daha düşük olacaktır.

Uzman anketi, Türkiye’de RA yönetiminde kullanılan ilaçları ünite bazlı ve yıllık tedavi masraflarını Türk Lirası cinsinden indikatif olarak göstermiştir.

RA yönetiminde kullanılan tüm ilaçlar Tablo 38’de yer almayabilir.

Türkiye’deki RA hastalarının tedavisi için sadece ilaçlara yönelik ortalama maliyetler (doğrudan maliyetler) uzman panelinden elde edilmiştir. Rakamlar sağlık tesislerinin ve sağlık sigortasının masraflarını yansıtmaktadır ve zorunlu olarak hastalar tarafından cepten yapılan harcamalar dahil edilmemiştir. Açıklanan maliyetler geri ödeyici perspektifinden, tedavinin doğrudan maliyetleridir ve Türkiye’de RA tedavisinin genel ekonomik etkisini hesaplamak için gerekli olan laboratuvar değerlendirmeleri, hastaneye yatma, verimlilik kaybı gibi diğer maliyetleri yansıtmaz.

Tablo 38. Türkiye’de RA Tedavisinde Kullanılan DMARD’ların Tahmini Maliyeti - 2018

İlaç tipi	Kamu fiyatı TL (Kasım-2018)	Tahmini yıllık hasta başı maliyeti TL (2018 Fiyatları ile)
csDMARD		
Metotreksat (Oral) 2.5 mg	21.8	65.4
Metotreksat (Enj.) 15 mg	35.64	1,853
Hidroksiklorokin 200 mg	13.02	312
Sulfasalazin 500 mg	15.28	458
Leflunomid 20 mg	35.06	421
bDMARD		
Adalimumab 40 mg	1454.36	18,907
Sertolizumab 200 mg	1287.74	19,316
Etanersept 50 mg	715.13	18,593
Infliksımab 100 mg	787.65	18,904
Golimumab 50 mg	1576.93	18,923
Abatasept 250 mg	606.21	23,642
Ritüksımab 500 mg	2232.54	17,860
Tosilizumab 400 mg	1291.67	23,869
tsDMARD		
Tofasitinib 5 mg	1397.92	17,939

* İlk yükleme dozları dahil edilerek yıllık maliyetler ürün pozoloji uyarınca hesaplanmıştır.

Not: “Kamu fiyatı” SGK tarafından ödenen kutu başı fiyatı gösterirken, “Tahmini yıllık hasta başı maliyet” ise 1 yıl içinde ortalama bir hastanın ilaç maliyetini göstermektedir.

6.2.5. Türkiye’de İlaç Tedavilerinin Maliyeti

Araştırmalar, RA’nın hasta başına yıllık ortalama doğrudan tedavi maliyetinin 4.954 Avro (medyan 1,805 Avro) olduğunu, yıllık ortalama dolaylı maliyetin ise hasta başına 2,802 Avro olduğunu göstermiştir (medyan, 608 Avro) (1). Bu doğrudan ve dolaylı maliyetler Türkiye’de toplam RA hasta sayısı (yetişkin nüfusun %0,5’i) baz alınarak hesaplandığında, Türkiye’de RA yönetimine yıllık yaklaşık 15.4 milyar Türk Lirası (1 Avro= 5.66 TL) harcanacağı tahmin edilmektedir.

Bu çalışmada, mevcut RA tedavisi alan yaklaşık hasta sayısı ve tedavi uyumu göz önünde bulundurularak doğrudan ilaç maliyetleri tahmin edilmiştir. Buna göre, tüm RA hastaları için ilaçların toplam yıllık doğrudan maliyetleri yaklaşık 532 milyon TL (yaklaşık 90 milyon Avro) ve hasta başına ilaçların ortalama yıllık doğrudan maliyeti yaklaşık 2883 TL’dir (yaklaşık 500 Avro) Bu hesaplamaların detaylarını Tablo 39’da verilmiştir. b

Dolayısıyla, en etkili tedavi seçeneğini/seçeneklerini tespit etmek ve mali kaybı mümkün olan en düşük seviyeye indirerek sağlık hizmetlerine tahsis edilen kaynakların sürdürülebilirliğine katkıda bulunmak ekonomik açıdan çok büyük bir öneme sahiptir.

Laboratuvar araştırmalarının birim maliyetleri, hekim maliyetleri ve klinik maliyetlerin tümünün sabit kaldığı varsayıldığında csDMARD'ların çok daha yüksek maliyet etkililiğe sahip olduğu görülmektedir.

bDMARD'lar arasında sadece birim fiyat üzerinden bakıldığında rituksimab en yüksek maliyet etkililiğine sahip ilaçtır. Ayrıca Tablo 22 ve 23'te detaylı olarak verilen güvenlik karşılaştırmaları göz önünde bulundurulduğunda, RTX'in diğer bDMARD'lardan daha üstün bir güvenlik profiline sahip olduğu görülmektedir. bDMARD'ların genel klinik etkililiği ve hastalığa özgü sonuçları (DAS28, ACR50, HRQoL) karşılaştırıldığında, RTX, diğer anti-TNF bDMARD'larla karşılaştırıldığında nispeten daha yüksek puanlar almıştır. Bu nedenle, fiyat göz önünde bulundurulduğunda, güvenlik ve klinik etkililik profili ile RTX, kullanılacak en maliyet etkili biyolojik olarak görülmektedir.

RA'nın yıllık toplam tedavi maliyeti belirli varsayımlarla tahmin edilmeye çalışılmıştır.

- Türkiye'deki yetişkin nüfus içerisinde RA prevalansı ile ilgili yayınlanmış literatürden faydalanılarak %0.56 olarak alınmıştır.
- Bu hasta popülasyonun % 70'ine RA tanısı konduğunu kabul edilmiştir.
- Tanı konulanların, % 75'i için tedavi uygulandığı kabul edilmiştir.

Tedavi alan hastalar ise 3 kategoriye ayrılmıştır. Bu kategoriler;

- A. Yeni tanı almış veya halen Metotreksat veya konvansiyonel DMARD'larla tedavi alan hastalar
- B. RA tanısı doğrulanmış ve MTX ile birlikte diğer bDMARD / tDMARD ile tedavi olan hastalar
- C. RA tanısı olan, geçmişte herhangi bir DMARD ile tedavi edilmiş ancak şimdi remisyonda ve aktif bir tedavide olmayan hastalar

Bu üç hasta kategorisinin her biri için monoterapi veya kombinasyon terapisi dağılımı yapılan hasta kayıt çalışmaları kullanılarak projekte edilmiştir. Hesaplama yaparken sadece ilaç maliyetleri dahil edilmiştir. Son olarak, Türkiye'deki DMARD'ların birim fiyatları baz alınarak, Türkiye'deki DMARD'ların yıllık maliyetleri hesaplanmıştır. Tüm maliyet hesaplama modeli aşağıdaki Tablo 39'da detaylı olarak gösterilmektedir.

Tablo 39. Türkiye’de RA İçin Tedavi Maliyetini Tahmin Etmeye Yönelik Model ve Varsayımlar

1. Türkiye Nüfusu (2018) ⁽¹⁾	82,003,882	
2. Yetişkin Nüfusu (14 yaş üstü) ⁽¹⁾	62,819,553	
3. Türkiye’deki yetişkinlerde RA prevalansı ⁽²⁾	0.56%	
4. Türkiye’de RA’lı hasta sayısı (2*3)	351,789	
5. Türkiye RA Tanı Oranı (%) ⁽³⁾	70%	
6. Tanı Konulmuş RA’lı Hasta Sayısı (4*5)	246,253	
7. Türkiye RA Tedavi Edilme Oranı* ⁽³⁾	75%	
8. Tedavi Edilen RA’lı Hasta Sayısı (6*7)	184,689	
9. Tedavi Evresine Göre Hasta Dağılımı (%) ⁽⁴⁾	A. Yeni tanı almış veya halen Metotreksat veya konvansiyonel DMARD'larla tedavi alan hastalar	60%
	B. RA tanısı doğrulanmış ve MTX ile birlikte diğer bDMARD / tsDMARD ile tedavi olan hastalar	12%
	C. RA tanısı olan, geçmişte herhangi bir DMARD ile tedavi edilmiş ancak şimdi remisyonunda ve aktif bir tedavide olmayan hastalar	28%

*Tedaviye uyumlu hasta oranı bu rakamın içerisinde varsayılmıştır.

10.1. A Kategorisindeki Hastalarda csDMARD Kullanım Dağılımı ⁽⁵⁾					
Hasta Dağılımı	MTX	LEF	HCQ	SSZ	Toplam*
A. Yeni tanı almış veya halen Metotreksat veya konvansiyonel DMARD'larla tedavi alan hastalar	65%	25%	55%	25%	170%

*Tedaviler kombine olarak kullanıldığı için toplam değeri %100 fazla olmaktadır.

10.2. B ve C Hasta Kategorilerinde Tedavi Rejimi Dağılımı ⁽⁵⁾						
Hasta Dağılımı	csDMARD Tedavisi almayan	MTX	MTX+ HCQ	MTX+ HCQ+SSZ	MTX+HCQ+ SSZ+LEF	Toplam
B. RA tanısı doğrulanmış ve MTX ile birlikte diğer bDMARD / tsDMARD ile tedavi olan hastalar*	11%	24%	38%	21%	6%	100%
C. RA tanısı olan, geçmişte herhangi bir DMARD ile tedavi edilmiş ancak şimdi remisyonda ve aktif bir tedavide olmayan hastalar**	100%	0%	0%	0%	0%	100%

*Tabloda bDMARD/tsDMARD tedavisine ek olarak uygulanan tedavi rejimi gösterilmektedir.

**Belirtilen %28'lik hasta grubu remisyonda olduğu için DMARD tedavisi almadığı varsayılmaktadır.

Türkiye'de RA teşhisi konulmuş ve tedavi edilen hasta popülasyonu, yukarıdaki tedavi rejimi dağılımı doğrultusunda dağıtılarak, her kategorideki hasta sayısı için indikatif değerler elde edilmiştir. Bu rakamlar, aşağıdaki tabloda gösterilmiştir. Burada bu sayıların yalnızca varsayımlar ile elde edildiğini ve toplumdaki hastaların doğru bir yansıması olamayacağı göz önünde bulundurulmalıdır.

11.1. A Kategorisindeki Hasta Sayısı Dağılımı (8*9*10)					
Hasta Dağılımı	MTX	LEF	HCQ	SSZ	Toplam*
A. Yeni tanı almış veya halen Metotreksat veya konvansiyonel DMARD'larla tedavi alan hastalar	72,029	27,703	60,948	27,703	110.814

*Tedaviler kombine olarak kullanıldığı için toplam hücrelerin toplamı daha fazla etmektedir. Toplam olarak tekil hasta sayısı gösterilmiştir.

11.2. Tedavi Rejimi Kırılımında Hasta Sayısı (8*9*10)						
Hasta Dağılımı	csDMARD Tedavisi almayan	MTX	MTX+ HCQ	MTX+ HCQ+SSZ	MTX+HCQ+ SSZ+LEF	Toplam
B. RA tanısı doğrulanmış ve MTX ile birlikte diğer bDMARD / tsDMARD ile tedavi olan hastalar	2,418	5,275	8,352	4,615	1,319	21,978
C. RA tanısı olan, geçmişte herhangi bir DMARD ile tedavi edilmiş ancak şimdi remisyonda ve aktif bir tedavide olmayan hastalar	51,898	-	-	-	-	51,898

Farklı ilaç tedavilerinin hasta başına yıllık tedavi maliyetleri olarak aşağıdaki maliyet alınmıştır. Belirtilen maliyetler SGK'nın 2018 yılı kamu ödenen tutarları üzerinden hesaplanmıştır.

12.1. Hasta Başına Yıllık İlaç Tedavi Maliyetleri (TL) ⁽⁶⁾				
Hasta Dağılımı	MTX	LEF	HCQ	SSZ
A. Yeni tanı almış veya halen Metotreksat veya konvansiyonel DMARD'larla tedavi alan hastalar	512	421	312	458

12.2. Hasta Başına Yıllık İlaç Tedavi Maliyetleri (TL) ⁽⁶⁾					
Hasta Dağılımı	csDMARD Tedavisi almayan	MTX	MTX+ HCQ	MTX+ HCQ+SSZ	MTX+HCQ+ SSZ+LEF
B. RA tanısı doğrulanmış ve MTX ile birlikte diğer bDMARD/ tsDMARD ile tedavi olan hastalar*	19,773	20,285	20,598	21,056	21,477
C. RA tanısı olan, geçmişte herhangi bir DMARD ile tedavi edilmiş ancak şimdi remisyonda ve aktif bir tedavide olmayan hastalar	0	0	0	0	0

* Ortalama bDMARD maliyeti ile birlikte ilgili csDMARD maliyeti baz alınmıştır.

13.1. Toplam İlaç Tedavi Maliyetleri (Milyon TL) (11*12)					
Hasta Dağılımı	MTX	LEF	HCQ	SSZ	Toplam
A. Yeni tanı almış veya halen Metotreksat veya konvansiyonel DMARD'larla tedavi alan hastalar	36,8	11,7	19,0	12,7	80,2

13.2. Toplam İlaç Tedavi Maliyetleri (Milyon TL) (11*12)						
Hasta Dağılımı	sDMARD Tedavisi almayan	MTX	MTX+HCQ	MTX+HCQ+SSZ	MTX+HCQ+SSZ+LEF	Toplam
B. RA tanısı doğrulanmış ve MTX ile birlikte diğer bDMARD / tsDMARD ile tedavi olan hastalar	47,8	107,0	172,0	97,2	28,3	452,3
C. RA tanısı olan, geçmişte herhangi bir DMARD ile tedavi edilmiş ancak şimdi remisyonda ve aktif bir tedavide olmayan hastalar	-	-	-	-	-	-
Genel Toplam (TL)	532,5					

Toplam yıllık tahmini RA tedavi maliyeti 532 milyon TL olarak hesaplanmıştır. Bu tedavi maliyetinin 452 milyon TL'si bDMARD'lardan 80 milyon TL'si ise csDMARD'lardan geldiği öngörülmektedir. csDMARD'lar ile bDMARD'lar arasındaki maliyet farkı dikkat çekici seviyededir.

Türkiye'de her yıl tedavi gören yaklaşık RA hasta sayısı dikkate alındığında (184.689), ortalama doğrudan tedavi maliyeti 2.883 TL olmaktadır.

Maliyet hesaplama modelinde kullanılan varsayımlar için aşağıdaki kaynaklar kullanılmıştır;

- (1) TUİK
- (2) Tiraje TUNCER et al. (2018) Prevalence of Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis in Turkey
- (3) Decision Support Group
- (4) HUR-BIO, TReasure ve TURK-BIO Hasta Kayıt çalışmaları, Uzman görüşmeleri, IQVIA Analizi
- (5) HUR-BIO, TReasure ve TURK-BIO Hasta Kayıt çalışmaları, Uzman görüşmeleri,
- (6) SGK Kamu ödenen fiyat listesi - SUT (2018)

6.3. Sonuç

RA tedavilerinin maliyet etkililiği ve EULAR'ın klinik önerileri birlikte değerlendirildiğinde, csDMARD'ların hastalık seyrinde erken başlatılmaları durumunda maliyet etkili olduğunu göstermektedir. csDMARD'lar başarısız olursa, standart dozaj rejimleri kullanıldığında anti-TNF bDMARD'larla terapötik artırım düşük maliyetlidir. Anti-TNF bDMARD'lar başarısız olursa, anti-TNF dışı biyolojik ajanlar (rituksimab veya abatasept) uygun maliyetli alternatiflerdir. TNF inhibitörleri arasında değişimin maliyet etkililiği konusunda çok az kanıt bulunmaktadır. Folik asit takviyesi, MTX'in etki mekanizmasını etkileyerek MTX'in etkinliğini azaltmasına rağmen, klinik remisyon dahil olmak üzere, ACR ve EULAR yanıt kriterleri baz alındığında MTX ve biyolojik ajanların benzer şekilde etkili olduğu bulunmuştur.

MTX'in ilk tedavinin bir parçasını oluşturması gerektiğine dair tüm global klinik kılavuzlarda ortak bir görüş vardır. MTX kontrendikasyonlar veya intolerans nedeniyle kullanılmıyorsa, LEF veya SSZ ilk tedavinin bir parçası olarak başlatılmalıdır. İlk tedavi rejiminde tedavi hedefine ulaşılamıyorsa, kötü prognostik faktörlerin yokluğunda diğer csDMARD'lar başlatılmalıdır. Bununla birlikte, ilk tedavi rejimi ile tedavi hedefine ulaşılamıyorsa (csDMARD monoterapisi veya kombinasyon tedavisi) ve kötü prognostik faktörlerin varlığında, bir bDMARD veya tsDMARD ilavesi değerlendirilmelidir. bDMARD'ları veya tsDMARD'ları başlatırken, global kılavuzlar bDMARD veya tsDMARD monoterapisi yerine, onların csDMARD'larla kombine edilmesini önermektedir.

Türkiye'deki RA tedavisinin toplam yıllık maliyetinin, tedavi izlemi sırasında yapılan laboratuvar araştırma ve dolaylı maliyetler dikkate alınmadığında yaklaşık 532 milyon TL olduğu tahmin edilmektedir. Yıllık hasta başı tedavi maliyetleri dikkate alındığında bDMARD'lar ile csDMARD'lar arasında da belirgin bir fark bulunmaktadır. Bununla birlikte, bDMARD'ların RA hastalığının ilerlemesini yavaşlatarak sunduğu dolaylı maliyet tasarrufları, ilk csDMARD kullanımında yetersiz yanıt aldıktan sonra, csDMARD ile birlikte kullanılmalarını açıklamaktadır. Bu nedenle, RA hastalarında tedavi hedefine csDMARD'larla ulaşılmadığında, tam bir güvenlik taramasından sonra bDMARD'lar başlatılmalıdır.

6.4. Kaynakça

1. Hamuryudan V, Direskeneli H, Ertenli I, Inanç M, Karaaslan Y, Oksel F, Ozbek S, Pay S, Terzioğlu E, Balkan TD, Hacibedel B, Akkoç N (2016). Direct and indirect healthcare costs of rheumatoid arthritis patients in Turkey. *Clinical and experimental rheumatology*. 34.
2. Chen Y-F, Jobanputra P, Barton P, Jowett S, Bryan S, Clark W, et al. (2006) A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health Technol Assess*. 2006; 10: 1–248. PMID: 17134596
3. Davies A, Cifaldi MA, Segurado OG, Weisman MH. (2009) Cost-effectiveness of sequential therapy with tumor necrosis factor antagonists in early rheumatoid arthritis. *JRheumatol*. 2009; 36: 16–25. doi: 10.3899/jrheum.080257 PMID: 19012363
4. Spalding JR, Hay J. (2006) Cost effectiveness of tumour necrosis factor- α inhibitors as first-line agents in rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics*. 2006; 24: 1221–1232. PMID: 17129076
5. Kobelt G, Eberhardt K, Geborek P. (2004) TNF inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: Costs and outcomes in a follow up study of patients with Ra treated with etanercept or infliximab in southern Sweden. *Ann Rheum Dis*. 2004; 63: 4–10. PMID: 14672883

6. Van Den Hout WB, Goekoop-Ruiterman YPM, Allaart CF, Vries-Bouwstra JKD, Hazes JMM, Kerstens PJSM, et al. (2009) Cost-utility analysis of treatment strategies in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res(Hoboken)*. 2009; 61: 291–299
7. Schipper LG, Kievit W, den Broeder AA, van der Laar MA, Adang EMM, Fransen J, et al. (2011) Treatment strategies aiming at remission in early rheumatoid arthritis patients: Starting with methotrexate mono-therapy is cost-effective. *Rheumatology (Oxford)*. 2011; 50: 1320–1330. doi: 10.1093/rheumatology/ker084 PMID: 21371999
8. Finckh A, Bansback N, Marra CA, Anis AH, Michaud K, Lubin S, et al. (2009) Treatment of Very Early Rheumatoid Arthritis With Symptomatic Therapy, Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, or Biologic Agents: A Cost-Effectiveness Analysis. *Ann Intern Med*. 2009; 151: 612–621. doi: 10.7326/0003-4819-151-9-200911030-00006 PMID: 19884622
9. Bansback NJ, Brennan A, Ghatnekar O. (2005) Cost effectiveness of adalimumab in the treatment of patients with moderate to severe rheumatoid arthritis in Sweden. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64: 995–1002. PMID: 15550533
10. Barbieri M, Wong JB, Drummond M. (2005) The cost effectiveness of infliximab for severe treatment-resistant rheumatoid arthritis in the UK. *Pharmacoeconomics*. 2005; 23: 607–618. PMID: 15960556
11. Barton P, Jobanputra P, Wilson J, Bryan S, Burls A. (2004) The use of modelling to evaluate new drugs for patients with a chronic condition: the case of antibodies against tumour necrosis factor in rheumatoid arthritis. *Health Technol Assess*. 2004; 8: 1–104. PMID: 15546515
12. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. *Clinical and Economic Overview: Biological Response Modifier Agents for Adults with Rheumatoid Arthritis*. CADTH Therapeutic Review. 2010. Available at: http://www.cadth.ca/media/pdf/TR_RA_Clinical_and_Economic_Overview_e.pdf.
13. Coyle D, Judd M, Blumenauer B, Cranney A, Tugwell P, Well GA. (2006) *Infliximab and Etanercept in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Economic Evaluation [Technology report no 64]*. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. 2006. Available: <http://www.cadth.ca/en/products/health-technology-assessment/publication/610>
14. Jobanputra P, Barton P, Bryan S, Burls A. (2002) The effectiveness of infliximab and etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis: A systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2002; 6: 1–110
15. Joensuu JT, Huoponen S, Aaltonen KJ, Kontinen YT, Nordström D, Blom M. The cost-effectiveness of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review. *PLoS One*. 2015;10(3):e0119683. Published 17 Mar 2015
16. Lekander I, Borgström F, Svarvar P, Ljung T, Carli C, Van Vollenhoven RF. (2010) Cost-effectiveness of real-world infliximab use in patients with rheumatoid arthritis in Sweden. *Int J Technol Assess Health Care*. 2010; 26: 54–61. doi: 10.1017/S0266462309990596 PMID: 20059781
17. Marra CA, Marion SA, Guh DP, Najafzadeh M, Wolfe F, Esdaile JM, et al. (2007) Not all “quality-adjusted life years” are equal. *J Clin Epidemiol*. 2007; 60: 616–624. PMID: 17493521
18. Wu B, Wilson A, Wang F-f., Wang S-l., Wallace DJ, Weisman MH, et al. (2012) Cost Effectiveness of Different Treatment Strategies in the Treatment of Patients with Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis in China. *PLoS One*. 2012; 7: e47373. doi: 10.1371/journal.pone.0047373 PMID: 23056637
19. Wong JB, Singh G, Kavanaugh A. (2002) Estimating the cost-effectiveness of 54 weeks of infliximab for rheumatoid arthritis. *Am J Med*. 2002; 113: 400–408. PMID: 12401535
20. Vera-Llonch M, Massarotti E, Wolfe F, Westhovens R, Sofrygin O, Maclean R, et al. (2008) Cost-Effectiveness of Abatacept in Patients with Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response to Tumor Necrosis Factor- α Antagonists. *J Rheumatol*. 2008; 35: 1745–1753. PMID: 18634164

21. Soini EJ, Puolakka K, Vihervaara V, Kauppi MJ. (2012) Cost-effectiveness of adalimumab, etanercept, and tocilizumab as first-line treatments for moderate-to-severe rheumatoid arthritis. *J Med Econ.* 2012; 15: 340–51. doi: 10.3111/13696998.2011.649327 PMID: 22168785
22. Tanno M, Nakamura I, Ito K, Tanaka H, Ohta H, Kobayashi M, et al. (2006) Modeling and cost-effectiveness analysis of etanercept in adults with rheumatoid arthritis in Japan: A preliminary analysis. *Mod Rheumatol.* 2006; 16: 77–84. PMID: 16633926
23. Welsing PMJ, Severens JL, Hartman M, van Riel PLCM, Laan RFJM. (2004) Modeling the 5-year cost effectiveness of treatment strategies including tumor necrosis factor-blocking agents and leflunomide for treating rheumatoid arthritis in the Netherlands. *Arthritis Care Res(Hoboken).* 2004; 51: 964–973
24. Yuan Y, Trivedi D, Maclean R, Rosenblatt L. (2010) Indirect cost-effectiveness analyses of abatacept and rituximab in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis in the United States. *J Med Econ.* 2010; 13: 33–41. doi: 10.3111/13696990903508021 PMID: 20001596
25. Kielhorn A, Porter D, Diamantopoulos A, Lewis G. (2008) UK cost-utility analysis of rituximab in patients with rheumatoid arthritis that failed to respond adequately to a biologic disease-modifying antirheumatic drug. *Curr Med Res Opin.* 2008; 24: 2639–50. doi: 10.1185/03007990802321683 PMID: 18687164
26. Brodzsky V, Orlewska E, Péntek M, Kárpáti K, Skoupá J, Gulacsi L. (2010) Challenges in economic evaluation of new drugs: Experience with rituximab in Hungary. *Med Sci Monit.* 2010; 16: 1–5. PMID: 20190692
27. Hallinen TA, Soini EJ, Eklund K, Puolakka K. (2010) Cost-utility of different treatment strategies after the failure of tumour necrosis factor inhibitor in rheumatoid arthritis in the Finnish setting. *Rheumatology(Oxford).* 2010; 49: 767–777. doi: 10.1093/rheumatology/kep425 PMID: 20100793
28. Malottki K, Barton P, Tsourapas A, Uthman AO, Liu Z, Routh K, et al. (2011) Adalimumab, etanercept, infixi-mab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a tumour necrosis factor inhibitor: A systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2011; 15: 1–278
29. Clark W, Jobanputra P, Barton P, Burls A. (2004) The clinical and cost-effectiveness of anakinra for the treatment of rheumatoid arthritis in adults: a systematic review and economic analysis. *Health Technol As-sess.* 2004; 8: 1–117. PMID: 15546515
30. Benucci M, Saviola G, Manfredi M, Sarzi-Puttini P, Atzeni F. (2011) Cost effectiveness analysis of disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. A systematic review literature. *Int J Rheumatol.* 2011;2011:845496
31. IQVIA Sales Data for DMARDs in Turkey 2014-2018
32. A. H. Anis, P. X. Tugwell, G. A. Wells, and D. G. Stewart, “A cost effectiveness analysis of cyclosporine in rheumatoid arthritis,” *Journal of Rheumatology*, vol. 23, no. 4, pp. 609–616, 1996
33. A. C. Verhoeven, J. C. Bibo, M. Boers, G. L. Engel, and S. vander Linden, “Cost-effectiveness and cost-utility of combination therapy in early rheumatoid arthritis: randomized comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone. COBRA Trial Group,” *British Journal of Rheumatology*, vol. 37, pp. 1102–1109, 1998
34. A. Maetzel, V. Strand, P. Tugwell, G. Wells, and C. Bombardier, “Cost effectiveness of adding leflunomide to a 5-year strategy of conventional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis,” *Arthritis Care and Research*, vol. 47, no. 6, pp. 655–661, 2002
35. A. Maetzel, V. Strand, P. Tugwell, G. Wells, and C. Bombardier, “Economic comparison of leflunomide and methotrexate inpatients with rheumatoid arthritis: an evaluation based on a 1-year randomised controlled trial,” *PharmacoEconomics*, vol.20, no. 1, pp. 61–70, 2002
36. G. Kobelt, P. Lindgren, and A. Young, “Modelling the costs and effects of leflunomide in rheumatoid arthritis,”

- European Journal of Health Economics*, vol. 3, no. 3, pp. 180–187, 2002.
37. A. Bruns, S. Bl̈ass, G. Hausdorf, G. R. Burmester, and F. Hiepe, “A cost effectiveness analysis of treatment options for patients with methotrexate-resistant rheumatoid arthritis,” *Arthritis and Rheumatism*, vol. 43, no. 10, pp. 2316–2327, 2000
 38. H. K. Choi, J. D. Seeger, and K. M. Kuntz, “A cost effectiveness analysis of treatment options for methotrexate-naive rheumatoid arthritis,” *Journal of Rheumatology*, vol. 29, no. 6, pp. 1156–1165, 2002
 39. M. Osiri, P. Kamolratanakul, A. Maetzel, and P. Tugwell, “Cost effectiveness analysis of disease modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis,” *Rheumatology International*, vol. 27, no. 11, pp. 1063–1069, 2007
 40. P. K. Scḧadlich, H. Zeidler, A. Zink et al., “Modelling cost effectiveness and cost utility of sequential DMARD therapy including leflunomide in rheumatoid arthritis in Germany: I. Selected DMARDs and patient-related costs,” *Pharmacoeconomics*, vol. 23, no. 4, pp. 377–393, 2005
 41. I. B. C. Korthals-De Bos, M. W. Van Tulder, M. Boers et al, “Indirect and total costs of early rheumatoid arthritis: A randomized comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate, and sulfasalazine with sulfasalazine alone,” *Journal of Rheumatology*, vol. 31, no. 9, pp. 1709–1716, 2004
 42. M. Hartman, A.E. VanEde, J.L. Severens, R.F.J.M. Laan, L.B.A. VanDePutte, and G.J. VanDerWilt, “Economic evaluation of folate supplementation during methotrexate treatment in rheumatoid arthritis,” *Journal of Rheumatology*, vol. 31, no. 5, pp. 902–908, 2004
 43. Lekander H, Borgström F, Lysholm J, van Vollenhoven RF, Lindblad S, Geborek P, Kobelt G. (2013), “The cost-effectiveness of TNF-inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis in Swedish clinical practice.” *Eur J Health Econ*. 2013 Dec;14(6):863-73. doi: 10.1007/s10198-012-0431-6. PMID: 22990378
 44. Kobelt G, Jönsson L, Young A, Eberhardt K. The cost-effectiveness of infliximab (Remicade) in the treatment of rheumatoid arthritis in Sweden and the United Kingdom based on the ATTRACT study. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 Feb;42(2):326-35. PubMed PMID: 12595631.
 45. Brennan A, Bansback N, Nixon R, Madan J, Harrison M, Watson K, Symmons D. Modelling the cost effectiveness of TNF-alpha antagonists in the management of rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Aug;46(8):1345-54. Epub 2007 Jun 11. PubMed PMID: 17562686.
 46. Kobelt G, Eberhardt K, Geborek P. TNF inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: costs and outcomes in a follow up study of patients with RA treated with etanercept or infliximab in southern Sweden. *Ann Rheum Dis*. 2004 Jan;63(1):4-10. PubMed PMID: 14672883; PubMed Central PMCID: PMC1754715.
 47. Brennan A, Bansback N, Reynolds A, Conway P. Modelling the cost-effectiveness of etanercept in adults with rheumatoid arthritis in the UK. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Jan;43(1):62-72. Epub 2003 Jul 30. PubMed PMID: 12890861.
 48. Kobelt G, Lindgren P, Singh A, Klareskog L. Cost effectiveness of etanercept (Enbrel) in combination with methotrexate in the treatment of active rheumatoid arthritis based on the TEMPO trial. *Ann Rheum Dis*. 2005 Aug;64(8):1174-9. Epub 2005 Feb 11. PubMed PMID: 15708879; PubMed Central PMCID: PMC1755590.

7. ETİK ANALİZ

7.1. Giriş

Etik Analiz, bölümünde söz konusu teknolojiye ilişkin hakim toplumsal ve ahlaki normlar ve değerler ele alınmaktadır. Bir sağlık teknolojisini uygulamanın veya uygulamamanın sonuçları iki farklı açıdan değerlendirilmektedir. Bu açılar, hâkim toplumsal değerler ve teknolojinin kullanıma alındığında doğrudan tesis ettiği normlar ve değerlerdir. Toplumların bir teknolojiyi uygulamanın sonuçlarına atfettiği ahlaki değer; sosyo-politik, kültürel, yasal, dini ve ekonomik farklılıklardan etkilenir. Bununla birlikte, birçok etik husus tüm ülkeler ve toplumlarda benzerlik göstermektedir.

Bu bölümde, teknolojiyi kullanmanın etik boyutları sağlık teknolojisi değerlendirme yöntemi kapsamında ele alınmaktadır. Bu kapsamda incelenen konulara, sonlanım noktaları seçmenin etik sonuçları ve ekonomik değerlendirmeye ilgili etik sorunlar bulunup bulunmaması örnek olarak gösterilebilir. Bununla birlikte, değerlendirmeye alınacak teknolojiler seçilirken ve değerlendirme planlanırken dikkate alınması gereken farklı etik hususlar da bulunmaktadır.

Değerlendirmeler, Ek'te yer alan HTA Core Model® çerçevesinin (sürüm 3.0) "Ethical analysis (ETH)" (Etik Analiz) başlıklı altıncı bölümünde bulunan sorulara yanıt vermektedir.

7.2. Değerlendirme

DMARD'lar da Etik Analiz için yapılan değerlendirmede ilkecilik yaklaşımı benimsenmiştir. İlkecilik, belirli etik ilkelerin uygulanmasına dayanan ahlaki ikilemlerin incelenmesinde uygulanan etik bir yaklaşımdır. Sağlıktaki temel etik ilkeler bu yaklaşımla tartışılmıştır. Temel ilkelere, fayda-zarar dengesi, hastaların kendileri için en iyi tedavi seçeneklerini seçmede özgür iradeye ve özerkliğe sahip olması, ülkedeki anayasal ve yasal hükümlerle adalet ve sağlıkta eşitliğin sağlanması konuları örnek gösterilebilir.

Bu bölüm altı farklı maddeden ve on dokuz konudan oluşmaktadır (Tablo 40). Yalnızca DMARD'larla ilgili madde ve konular seçilmiştir. Burada yer alan bilgiler esas olarak Türkiye'deki uzmanlardan ve hasta temsilcilerinden alınmış olup, dolayısıyla literatürde kapsamlı bir şekilde bulunmayan bilgilerden oluşmaktadır.

Tablo 40. DMARD'lara İlişkin Etik Analiz Değerlendirme Alanları

Madde	Konu	Bilgi ve Kaynak
Fayda-zarar dengesi	DMARD'ların hasta yakınları, diğer hastalar, kuruluşlar, ticari kurumlar, toplum vb. açısından yarar ve zararları nelerdir? Girişimin fayda ve zararlarına ilişkin bulguların elde edilmesinin önünde etik engeller var mıdır? DMARD'lar özellikle hassas kişilerde kullanılıyor mu?	İlaç ruhsatlandırma makamları tarafından yayımlanan reçete bilgilerinden / kısa ürün bilgileri Türkiye'deki uzman ve hasta temsilcileri görüşleri
Hasta özerkliği	Hastalar tedavi kararları almada yeterli özerkliğe sahip mi? Hastalara destek olmak için kullanılabilir çeşitli bilgi ve kaynaklar nelerdir?	Türkiye'deki uzman ve hasta temsilcileri görüşleri
Adalet ve eşitlik	Teknolojinin uygulanması veya geri çekilmesi sağlık kaynaklarının dağıtımını nasıl etkiler? Bir grubun veya kişinin teknolojiye erişimini engelleyebilecek faktörler var mı?	Türkiye'deki uzman ve hasta temsilcileri görüşleri
Mevzuat	DMARD'ların kullanımının temel insan hakları üzerinde bir etkisi var mı? DMARD'ların kullanımı, ülke yasalarında ele alınmamış etik zorluklar teşkil ediyor mu?	Türkiye'deki uzman ve hasta temsilcileri görüşleri
Etik sonuçlar	Değerlendirmedeki sonlanım noktaları, veri kesme tarihleri ve karşılaştırma ilaçları/kontrolleri seçiminin etik sonuçları nelerdir? Ekonomik değerlendirmedeki veriler veya varsayımlarla ilgili etik sorunlar var mı?	Türkiye'deki uzman ve hasta temsilcileri görüşleri

7.2.1. RA'da DMARD'ların Fayda ve Zararlarına İlişkin Kıyaslama

Herhangi bir reçeteli ilacın risklerini ve faydalarını tartmak, özellikle de ilacın uzun bir süre boyunca alınması gerektiği durumlarda zor olabilmektedir. RA; zararlardan ve advers etkilerden etkilenme riski daha yüksek olan çocuklar, yaşlılar, gebe / emziren kadınlar ve mevcut bağışıklık sistemi hastalıkları bulunan hastalar gibi kişilerde de görülmektedir. Bu nedenle, hastaların ve yasal vasilerininin tedavi planına dahil edilmesi hastaların DMARD'larla ilişkili özel riskler konusunda bilinçlendirilebilmesi ve advers etkiler ortaya çıktığında hekimlerin yeterince erken uyarılabilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Tedavi eden hekimler tarafından bu gibi ortak karar alma sürecinin yürütülmesi her zaman mümkün olmasa da, sağlık çalışanlarının hastalarını DMARD'ların tüm riskleri ve faydaları konusunda ellerinden geldiğince eğitmek gibi bir etik yükümlülükleri bulunmaktadır.

RA hastalarının bakımının etik boyutları, ülkedeki sağlık ortamından, evrensel sağlık hizmetleri sunumundan, bakımın sağlandığı fiziki ortam ve tesisten, sağlık çalışanlarının eğitim, deneyim ve becerilerinden ve RA yönetimine yönelik ilaçların bulunurluğundan büyük ölçüde etkilenir. Bu konular ilerleyen bölümlerde ayrıntılı olarak tartışılmaktadır ve DMARD'ların hastalar açısından faydaları ve riskleri Tablo 41'de listelenmiştir.

Tablo 41. DMARD'ların Risk-Fayda Profilleri

DMARD'ın adı	Hastalar Açısından Risk-Fayda Karakteristikleri
Sentetik DMARD'lar	
Metotreksat (MTX)	<p>Faydalar: Romatoid Artrit (RA) için en yaygın olarak reçetelenen ilaç.</p> <p>Çoğu uluslararası ve yerel Türkçe tedavi tavsiyelerine göre, yeni tanı konulan ve erken RA hastalarında metotreksat bir çapa ilaç olarak kullanılmaktadır. Metotreksat RA tedavisinde genellikle diğer DMARD'larla kombinasyon halinde kullanılır. Pratisyen hekimlerden yan dal uzmanlığı bulunan hekimlere kadar her hekim asgari tedavi izlemi ile MTX reçeteleyebilir (1).</p> <p>Riskler: Metotreksat en yaygın olarak bulantıya neden olur. Diğer yaygın yan etkiler arasında diş etlerinin şişmesi, ağız yaraları ve aşırı yorgunluk yer alır. Gebe kalmak isteyen kadınlar metotreksat almamalıdır. Metotreksat karaciğer enzimlerinde artışa neden olabilir, dolayısıyla alkol tüketen ve hepatotoksik olabilecek ilaçlar alan kişiler için tavsiye edilmez. Metotreksat böbrek fonksiyonları bozulmuş olan hastalarda kullanılmamalıdır (1).</p>

Tablo 41. Devamı - 1

DMARD'ın adı	Hastalar Açısından Risk-Fayda Karakteristikleri
Sentetik DMARD'lar	
Sulfasalazin (SSZ)	<p>Faydalar: Bu ilaç, uygulama kolaylığı açısından MTX'e benzerdir ve RA ve diğer otoimmün hastalıkları olan kişilerde kullanılır. Sulfasalazin ağrı ve şişliği azaltabilir ve artrit progresyonunu yavaşlatabilir (2).</p> <p>Riskler: Sulfasalazin bulantı ve kusmaya neden olabilir. Sarı-turuncu renkli idrar ve deri görünümüne yol açar. Gebelik açısından genellikle güvenlidir ancak emzirme sırasında kullanılmamalıdır. Bu ilaç erkeklerde sperm sayısını düşürebilir fakat ilaç bırakıldıktan sonra bu etkide iyileşme görülür (2).</p>
Hidroksiklorokin (HCQ)	<p>Faydalar: Hidroksiklorokin hafif şiddetli RA tedavisinde kullanılan görece güvenli bir ilaçtır. Daha şiddetli vakaların tedavisinde başka ilaçlarla kombinasyon halinde kullanılabilir (3).</p> <p>Risk: Daha güvenli DMARD'lardan biri olan hidroksiklorokin daha az yan etkiye sahiptir ancak ilacı ilk kez kullanmaya başladığımızda bulantı ve ishal meydana gelebilir. Çok nadir olarak görme kaybı meydana gelmiştir. Bir göz hekimine başvurularak görme sorunları için periyodik tarama yaptırılması tavsiye edilir. Nadiren ciddi deri reaksiyonlarına neden olabilmektedir (3).</p>
Leflunomid (LEF)	<p>Faydalar: Leflunomid orta derece ile şiddetli RA'nın tedavisi için genellikle semptomların metotreksat ile kontrol altına alınmadığı durumlarda kullanılır (4).</p> <p>Risk: Bu ilaç en yaygın olarak bulantı ve ishale neden olur. Ayrıca saç kaybına neden olabilir. Vücuttan yavaşça atılır; gebe kalmaya çalışmadan önce bir arınma prosedürü uygulanması gerekebilir. Kan basıncında yükselmeye neden olabilir (4,16).</p>
Tofasitinib	<p>Faydalar: Bu ilaç, hastalığı metotreksata yanıt vermemiş orta derece ile şiddetli RA olan yetişkinlerde kullanılır. Monoterapi olarak veya metotreksat veya başka biyolojik olmayan hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARD'lar) ile kombinasyon halinde kullanılabilir. Hedefe yönelik yeni nesil bir sentetik DMARD'dır (5).</p> <p>Riskler: Tofasitinib tedavisi sırasında ve sonrasında hastalar ortaya çıkabilecek belirti ve semptomlar için yakından izlenmelidir. Hastada ciddi bir enfeksiyon, fırsatçı enfeksiyon veya sepsis meydana gelmesi halinde tedaviye ara verilmelidir. Kronik akciğer hastalığı öyküsü veya interstisyel akciğer hastalığı olan hastalar enfeksiyona daha yatkın olacakları için bu hastalarda da dikkatli olunması tavsiye edilir. Tofasitinibin uygulanması; total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein ve yüksek yoğunluklu lipoprotein dahil olmak üzere lipid parametrelerinde doza bağlı artışla sonuçlanır (5).</p>

Tablo 41. Devamı - 2

DMARD'ın adı	Hastalar Açısından Risk-Fayda Karakteristikleri
bDMARD'lar	
Adalimumab	<p>Faydalar: Adalimumab, TNF inhibitörleri olarak anılan bir ilaç sınıfına mensuptur. Bu ilaç eklemlerdeki şişliği azaltarak eklemlerde daha fazla hasar oluşmasının önlenmesine ve eklem fonksiyonunun korunmasına yardımcı olur. Deri altından enjekte edilebilir ve bu nedenle uygun eğitim ve gözetim alan hastalar tarafından kendi kendine uygulanabilir (6,14).</p> <p>Riskler: Bir biyolojik ve immünmodülatör ilaç olması nedeniyle aşırı duyarlılık veya alerjiye yatkınlığı olan kişilerde, tüberküloz gibi latent enfeksiyonları olan hastalarda, gizli veya aşikar hepatit olan veya bağışıklık sistemi zayıfladığı için rahatsızlıkları bulunan hastalarda özellikle dikkatli olunması gerekir (6,14).</p>
Sertolizumab	<p>Faydalar: Sertolizumab pegol, otoimmün koşulları tedavi etmek için kullanılan reçeteli bir ilaçtır. Tümör nekroz faktörü (TNF) inhibitörü olarak adlandırılır. Enflamasyona neden olan TNF'yi bağlar ve bloke eder. Sertolizumab büyük bir protein olduğu için genellikle anne sütünde salgılanmaz. Bu nedenle, zamanında doğum yapan emziren anneler için daha güvenlidir. Sertolizumab deri altı enjeksiyon olarak verilir. Sağlık Bakanlığı tarafından onaylanan Cradle çalışmasındaki Kısa Ürün Bilgilerine ve biyolojikler için ilk farmakokinetik anne sütünden elde edilen bulgulara dayanarak, "Certolizumab pegolün Fc içermeyen moleküler yapısının düşük oral biyoyararlanımı nedeniyle, anne sütü ile bebekler tarafından CTZ emilim seviyesi minimum olarak kabul edilir" (7).</p> <p>Riskler: Tüberküloz, bakteriyel sepsis, invazif mantar enfeksiyonları (histoplazmoz gibi) ve diğer fırsatçı patojenlere (Legionella veya Listeria gibi) bağlı enfeksiyonlar dahil olmak üzere CTZ'de ciddi ve bazen ölümcül yan etkiler bildirilmiştir. CTZ ile tedavi sırasında ve sonrasında enfeksiyonun belirti ve semptomları açısından hastalar yakından izlenmelidir. CTZ'nin üyesi olduğu TNF blokerleri ile tedavi edilen çocuk ve ergen hastalarda, bazıları ölümcül olan lenfoma ve diğer maligniteler bildirilmiştir. CTZ, pediatrik hastalarda kullanım için endike değildir (7).</p>
Etanersept	<p>Faydalar: Etanersept, enflamasyona ve eklem hasarına neden olan TNF'nin etkisini bloke eden bir diğer anti-TNF bDMARD'dır. Bu sınıftaki diğer ilaçlar gibi, bu ilaç da hastalık semptomlarını ve hastalığın ilerlemesini azaltır. Deri altından enjekte edilebilir. Bu nedenle yeterli eğitim ve gözetimi olan hastalar tarafından kendi kendine uygulanabilir (8).</p> <p>Riskler: Hastalarda ciddi enfeksiyon veya sepsis gelişebilir. Rapor edilen enfeksiyonlar: 1) Gizli tüberkülozun yeniden aktivasyonu dahil aktif tüberküloz. Tüberkülozlu hastalar sıklıkla yayılmış veya ekstrapulmoner hastalık ile başvurmuşlardır. Hastalar tedavi sırasında ve periyodik olarak latent tüberküloz için test edilmeli ve tedavi edilmelidir 2) Histoplazmoz, koksidioidomikoz, kandidiyazis, aspergilloz, blastomikoz ve pnömositoz gibi invaziv mantar enfeksiyonları. Ampirik mantar tedavisi, ciddi sistemik hastalık gelişen istilacı mantar enfeksiyonları riski altında olan hastalarda düşünülmelidir 3) Bakteriyel, viral ve Legionella ve Listeria dahil fırsatçı patojenlere bağlı diğer enfeksiyonlar (8).</p>

Tablo 41. Devamı - 3

DMARD'ın adı	Hastalar Açısından Risk-Fayda Karakteristikleri
bDMARD'lar	
Infliksimab	<p>Faydalar: Infliksimab, TNF-alfa nötralize ederek ve iltihaplanmayı azaltarak çalışan bir “TNF-alfa antagonisti” dir. Bu, RA ile ilişkili semptomları azaltabilir ve ayrıca eklem hasarını önlemeye yardımcı olabilir (9).</p> <p>Riskler: Deri altı enjeksiyonlarla verilen ve hastanın kendi başına uyguladığı diğer anti-TNF bDMARD'ların aksine, infliksimab bir IV damla tarafından verilir ve bir sağlık uzmanı tarafından uygulanması gerekir. Diğer anti-TNF bDMARD'larda olduğu gibi, Infliximab da tedavinin başlamasından sonra gizli veya kazanılmış enfeksiyon riskini artırır. Bu nedenle akut veya gizli enfeksiyonları olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Ek olarak, Infliksimab'ın kalp faaliyetlerini azalttığı ve önceden herhangi bir kalp hastalığı olmayan birçok hastada kan basıncını arttırdığı bilinmektedir. Bu nedenle önceden mevcut kalp hastalığı olan hastalarda dikkatli olunmalıdır (9).</p>
Golimumab	<p>Faydalar: Golimumab, tümör nekroz faktörü alfa'yı (TNF-alfa) hedefler. İltihaplanma ve eklem hasarının azaltılmasına yardımcı olur. Metotreksat ile birlikte kullanılır. Hastalığı orta ila şiddetli olan metotreksat dahil diğer tedavilere yeterince yanıt vermeyen yetişkinlerde ve daha önce hastalığı şiddetli ve progresif olan metotreksat ile tedavi edilmemiş hastalarda kullanılabilir. Deri altından enjekte edilebilir ve bu nedenle uygun eğitim ve gözetim alan hastalar tarafından kendi kendine uygulanabilir (10).</p> <p>Riskler: Diğer anti-TNF bDMARD'lar gibi, enfeksiyonlara açıklığı artırır. Gizli veya akut enfeksiyonlara karşı dikkatli olunmalıdır. Çok ender olarak, golimumab ilaca bağlı lupus denilen bir duruma neden olabilir. Belirtileri döküntü, ateş ve artmış eklem ağrısı içerir (10).</p>
Ritüksimab	<p>Faydalar: Ritüksimab, B hücresi kinaz inhibitörleri olarak anılan biyolojik ajanlar sınıfına mensuptur ve RA hastalarında eklemlerdeki şişliği ve ağrıyı azaltarak etki eder (11).</p> <p>Riskler: Ritüksimab kan hücrelerinin sayısını azaltabilir; bu durum anemiye neden olabilir, bağışıklığı zayıflatabilir, enfeksiyonlara hassasiyeti artırabilir veya trombosit sayısındaki azalma nedeniyle morarma/kanama oluşumunu kolaylaştırabilir. Dolayısıyla hastalarda deri yaralanmaları durumunda kolay morarma/kanama, siyah/katranımsı dışkı, kahve telvesi görünümlü kusma, enfeksiyon belirtileri (örn. inatçı boğaz ağrısı, ateş, ürperme), olağandışı yorgunluk ve soluk cilt görülebilir (11).</p>

Tablo 41. Devamı - 4

DMARD'ın adı	Hastalar Açısından Risk-Fayda Karakteristikleri
bDMARD'lar	
Tosilizumab	<p>Faydalar: Tosilizumab, İnterlökin-6 (IL-6) blokerleri olarak anılan bir ilaç sınıfına mensuptur. Vücut tarafından üretilen ve şişliğe neden olan bir madde olan IL-6'yı bloke ederek etki eder. Bu ilaç yetişkinlerde orta derece ila şiddetli RA'nın tedavisi için tek başına veya başka ilaçlarla birlikte kullanılır. RA'dan kaynaklanan ağrı ve şişliğin azaltılmasına yardımcı olur. Deri altından enjekte edilebilir ve bu nedenle uygun eğitim ve gözetim alan hastalar tarafından kendi kendine uygulanabilir (12).</p> <p>Riskler: Bir biyolojik ve immünmodülatör ilaç olması nedeniyle gebe ve emziren kadınlarda, aşırı duyarlılık veya alerjiye yatkınlığı olan kişilerde, tüberküloz gibi latent enfeksiyonları olan hastalarda, gizli veya aşikar hepatit olan veya bağışıklık sistemi zayıfladığı için rahatsızlıkları bulunan hastalarda özellikle dikkatli olunması gerekir. Divertikülit açısından dikkatli olunmalıdır (12).</p>
Abatasept	<p>Faydalar: Abatasept, T hücresi aktivasyon inhibitörleri olarak anılan bir ilaç sınıfına mensuptur. Bu ilaç eklemlerdeki şişliği azaltarak eklemlerde daha fazla hasar oluşmasının önlenmesine ve eklem fonksiyonunun korunmasına yardımcı olur. Deri altından enjekte edilebilir ve bu nedenle uygun eğitim ve gözetim alan hastalar tarafından kendi kendine uygulanabilir (13).</p> <p>Riskler: Bir biyolojik ve immünmodülatör ilaç olması nedeniyle aşırı duyarlılık veya alerjiye yatkınlığı olan kişilerde; kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), halihazırda/yakın zaman önce/tekrarlayan enfeksiyonu (tüberküloz ve hepatit gibi), bağışıklık sistemi bozukluğu (HIV enfeksiyonu, kemik iliği bozukluğu), diyabet veya aşikar hepatit olan hastalarda ya da bağışıklık sistemi zayıfladığı için rahatsızlıkları bulunan hastalarda özellikle dikkatli olunması gerekir (13).</p>

DMARD'ların fayda ve riskleri göz önünde bulundurularak, hastalar hem RA'nın olası riskleri hem de DMARD'ların olası riskleri açısından değerlendirilmelidir. RA'nın olası risklerine ilişkin inceleme söz konusu hastada RA'nın beklenen seyrini, başka bir deyişle prognostik değerlendirmeyi ve söz konusu ilacın güvenilirlik profilini incelemeyi içine alır. Türkiye'deki romatoloji ve FTR klinikleri ve hastaneleri tedavi izlemi için gerekli tüm laboratuvar test imkanına sahiptir.

7.2.2. RA'da Tedavi Sonuçlarının ve Tedavi Hedefinin Ölçülmesi: Etik Sorunlar

Tedaviyi yürüten hekimler, hastalık progresyonu ve remisyonu ile ilişkili markerleri düzenli olarak takip etmelidir. Klinik, radyolojik ve biyokimyasal markerler dahil olmak üzere birçok marker bulunmaktadır. Yayımlanan literatürde fazla miktarda bulgu bulunmasına rağmen, RA'da tedavi sonucunun değerlendirilmesinde kullanılmak üzerinde uzlaşmaya varılmış tek bir evrensel belirteç bulunmamaktadır. Bu durum etik sorunlar nedeniyle, tedavinin gereksiz yere yükseltilmesine veya geciktirilmesine neden olabilir. Bunun için klinik çalışmalarda ACR 20, 50 veya 70 veya DAS 28 hastalık aktivite skoru ya da

belirli bir radyografik sonuç kullanılmaktadır. Bu ölçümlerin rutin klinik uygulamalarda kullanımını oldukça kolaydır. Aşağıdaki parametrelerde RA hastalık progresyonunun değerlendirilmesine ilişkin önemli klinik markerleri özetlenmektedir.

ACR Temel Grubu:

- ▶ Hekim genel değerlendirmesi
- ▶ Fonksiyonel durum – sağlık değerlendirme anketi (HAQ) çok boyutlu HAQ
- ▶ Ağrı

ACR Temel Grubu ve Hastalık Aktivite Skorları (DAS)

- ▶ Hassas eklem sayısı
- ▶ Şişmiş eklem sayısı
- ▶ Akut faz reaktan - ESR, CRP
- ▶ Hasta genel değerlendirmesi

Yukarıda ACR 20, 50 ve 70'i oluşturan temel grup ve DAS'da kullanılan 7 ölçüm belirtilmiştir. ACR grubunun yüzdesel iyileşmeyi ölçmesi soruna neden olmaktadır. Hastalık aktivitesinin mutlak düzeyini ölçen DAS da birçok sorun içermektedir. DAS, fonksiyonel duruma ilişkin bir değerlendirme sağlamaz ve sedimentasyon hızlarındaki değişikliğe aşırı duyarlıdır. Ağrılı eklemlere, şişmiş eklemlere kıyasla aşırı ağırlık verilmektedir.

$DAS_{28} = 0,56 * \text{karekök (hassas eklem sayısı 28)} + 0,28 * \text{karekök (şişmiş eklem sayısı 28)} + 0,70 * \log e (ESR) + 0,014 (\text{genel durum veya aktiviteye ilişkin hasta değerlendirmesi})$

DAS karmaşık bir matematiksel formüldür. Ancak klinikte kullanıma uygun olmamasının başka bir nedeni bulunmaktadır. Klinikte kullanıma uygun olmamasının nedeni, çoğu kişinin resmi 28 eklem sayımı yapmaması ve yapsalar dahi hastayı gördüklerinde sedimentasyon hızlarına veya CRP'lere sahip olmamalarıdır. Ayrıca bir CRP DAS da hesaplanabilir.

Yeni bir bDMARD'a başlanırken mevcut DMARD için farmakovijilans programlarında gerekli olmayan belirli önlemler alınması ve muayeneler yapılması gerekebilir. Dolayısıyla bu durum maliyetlerin artmasına neden olabilir. Çoğu bDMARD'ın soğuk zincir gerektirmesi, ilaçların dağıtım ve depolama süreciyle ilişkili maliyetleri artırabilir. Yeni DMARD'lar olası tanıtım faaliyetlerinin etkisi ile hastalık ve yeni tedavi alternatifleri ile ilgili farkındalığını artırır ve daha fazla sayıda hastaya tedavi uygulanmasını sağlar. Yeni tedavi gerektiren vakaların belirlenmesi ilaç maliyetlerini artıracak olsa da, gerekli hastaların tedavi almasını sağlayacağından RA'nın toplumsal yükünü azaltacaktır. Yeni bir bDMARD'ın NNT (Number Needed to Treat) tedaviye ihtiyaç duyan hasta oranı mevcut bDMARD'lardan düşükse ve ciddi advers etkileri daha azsa toplam tedavi maliyetini azaltacaktır. Bu nedenle, yeni bir DMARD onay sürecinde, ilacın etkililiği ve ciddi advers olay sıklığı göz önünde bulundurulmalıdır.

7.2.3. Türkiye'de DMARD'ların Değerlendirilmesine Yönelik Kanıt Oluşturma Girişimleri

Türkiye'de kanıt oluşturma girişimlerinin etik açıdan önünde engeller bulunmamasına karşın, randomize klinik çalışmalar gibi girişimlerin sayısının sınırlı kalmasının nedenleri, hekimlerin araştırma yapmaya

zaman bulamaması ve Türkiye’de beşeri araştırma için onay almanın halihazırda karmaşık bir süreç olması gösterilmektedir. Bununla birlikte, son zamanlarda RA hastalarıyla ilgili gözlemsel veri toplamaya yönelik çalışmalarda artış meydana gelmiştir. Türkiye’de gerçekleştirilen bu tür çalışmalardan biri de Akdeniz ve Ankara Üniversitesinden Tiraje Tuncer ve ark. tarafından RA ve spondiloartrit (SpA) prevalansını hesaplamak için ülke genelinde yürütülen prevalans çalışmasıdır. bDMARD’ların kullanımıyla ilgili prospektif veriler toplamak üzere çok merkezli kayıt çalışmalarının sayısı artmaktadır.

Bunlar arasında romatoloji alanındaki çok merkezli TReasure (15 merkez), TÜRK BİO ve tek merkezli HÜR-BİO veri tabanları bulunmaktadır. TReasure’da bDMARD kullanan yaklaşık 7000 hasta ve HÜR-BİO’da bDMARD kullanan yaklaşık 4000 hastaya ait veriler prospektif olarak toplanmaktadır. Bununla birlikte, bu alanlarda girişimsel çalışmalar yürütülmemektedir (21,22). 2017’de oluşturulan TReasure kaydı, enflamatuar artrit hastalarını kapsayan çok merkezli gözlemsel kohorttur (20).

TRASD 41 merkezden oluşan TRASD-IP kayıt kütüğünde, 10 merkezden oluşan BioStar biyolojik kayıt kütüğünde ve TRASD-Network projelerinde yaklaşık 5000’den fazla romatolojik hastanın (RA, SpA, PsA, Sistemik skleroz, FMF, vb) veri girişleri ve analizleri yapılmış, yayınlanmış veya proje aşamasındadır (19).

Türkiye 2023 hedefleri doğrultusunda yılda 3600 klinik çalışma yürütme planlarının gerisinde kalmıştır. Türkiye’de yürütülen toplam klinik çalışma sayısı (tüm endikasyonlar için) hala düşük seviyededir. Türkiye’nin klinik araştırmalardaki küresel payı (tüm endikasyonlar için) 2018 yılında % 2,9’dur. Bununla birlikte, girişimsel olmayan klinik araştırmalar ve gözlemsel çalışmalar dikkate alındığında, Türkiye’de RA alanında diğer alanlara kıyasla daha fazla çalışma yapılmaktadır. Yapılan girişimsel olmayan klinik araştırmalar baz alındığında, Türkiye’nin tamamlanan klinik araştırma küresel payı, RA endikasyonu için (% 1.9), tüm klinik çalışmalara (% 1.3) göre daha yüksektir. Türkiye’de RA alanında girişimsel çalışmaların sayısının artırılmasına ihtiyaç vardır (23).

7.2.4. DMARD’ların Kullanımında Hasta Duyarlılığı ve Hastaların Tedavi Kararları Almadaki Özerkliği

RA, zararlardan ve advers etkilerden etkilenme riski daha yüksek olan çocuklar, yaşlılar, gebe / emziren kadınlar ve mevcut bağışıklık sistemi hastalıkları bulunan hastalar gibi kişilerde de görülmektedir. Bu nedenle, hastaların ve yasal vasilerininin tedavi planına dahil edilmesi hastaların DMARD’larla ilişkili özel riskler konusunda bilinçlendirilebilmesi ve advers etkiler ortaya çıktığında hekimlerin yeterince erken uyarılabilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

RA aşağıdaki duyarlı gruplarda belirtilen şekilde yönetilmektedir:

- a. Gebe kadınlarda Sertolizumab pegol ve Adalimumab, HCQ ve SSZ ile birlikte güvenli bir şekilde kullanılmaktadır. Ayrıca, kliniksel açıdan belirtilmişse Certolizumab pegol hamilelik boyunca da kullanılabilir (lütfen bölümün sonundaki referanslara bakınız) (15,16,17).
- b. Küçük çocuklarda, pediyatrik romatologlar ve FTR uzmanlarıyla birlikte aile tarafından yönetilmektedir.
- c. Hastalarda veya zihinsel engelli kişilerde vasi olarak atanan kişi, eş, aile ve tedaviyi yürüten hekim (romatologlar ve FTR uzmanları) tarafından yönetilmektedir.
- d. Yaşlılarda vasi olarak atanan kişi (varsa), eş, aile ve tedaviyi yürüten hekim (romatologlar ve FTR uzmanları) tarafından yönetilmektedir.

Türkiye’deki Hasta Hakları Yönetmeliği uyarınca, tüm hastaların alacakları tedaviye karar verme özgürlüğü güvence altındadır. Hasta Hakları Yönetmeliği tüm kamu ve özel sektör sağlık kurumlarını, bu kurumlarda tıbbi hizmet sunumunda doğrudan veya dolaylı olarak görev alan her kademedeki ve her unvandan kişiyi ve bu kurum ve kişilerden tıbbi tedavi alma hakkına sahip olan kişileri kapsamaktadır. Bu yönetmelik: adalet ve eşitlik ilkelerine göre sağlık hizmetlerinin kullanımı; bilgi talep etme hakkı; tıbbi tesisi seçme ve değiştirme hakkı; personeli tanıma, seçme ve değiştirme hakkı; öncelik tayin edilmesini talep etme hakkı; tıbbi nedenlere uygun olarak tanı, tedavi ve bakım talep etme; tıbbi gerekliliklerle alakalı olmayan girişimleri reddetme hakkı; sağlık hizmeti alma hakkı; genel bilgi alma hakkı; kayıtları inceleme hakkı; kayıtlarda düzeltme talep etme hakkı; mahremiyet hakkı; bilgilendirilmiş olur alınmadan herhangi bir tıbbi prosedüre maruz bırakılmama hakkı; kayıtların gizliliğinin korunması hakkı; tedaviyi reddetme veya bırakma hakkı; organ veya doku nakli veya diğer tıbbi araştırmalardan önce bilgilendirilmiş olur alınması hakkı; gönüllülerin korunma ve bilgilendirilme hakkı; güvenlik hakkı; dini görevlerini yerine getirme ve dini hizmet alma hakkı; insani değerlere saygı gösterilmesini talep etme hakkı ve ziyaretçi ve refakatçi kabul etme hakkını barındırmaktadır (21,22).

Türkiye Romatoloji Derneği (TRD) tarafından gebe kadınlarda, bDMARD kullanımına ilişkin bir kılavuz üzerinde çalışmalar devam. Ayrıca, FDA ve EMA’nın konuyla ilgili tavsiyeleri bulunmaktadır. EULAR tavsiyeleri de yakın zaman önce yayımlanmıştır. Bu tavsiyeler çerçevesinde, hekim ve hasta fayda/zarar dengesini göz önünde bulundurarak bir karar almaktadır. Zihinsel engelli kişilere ilişkin düzenleme bulunmamaktadır. Çocuklar için ebeveynlerinin onayı alınmaktadır (16).

Türkiye’deki farmakovijilans yasaları gereğince, bDMARD’ların kullanımından önce tüm hastalardan standart bilgilendirilmiş olur alınmaktadır. Hastalar / vasileri olası yan etkiler hakkında bilgilendirilirler. Eczanelerden ilaç alınabilmesi için bu olur ve onay sürecinin tamamlanması gerekmektedir. Her vizitte hastalardan bu olur formu alınmaktadır. Bu formda olası yan etkiler belirtilir. Olası etkiler aynı zamanda hekimler tarafından ayrıntılı olarak açıklanmaktadır (21,22).

DMARD’ların bilişsel fonksiyonları ve yürütme fonksiyonlarını etkilediğine dair veri bulunmamaktadır.

Tıbbi Deontoloji Tüzüğü (nizamname), Türk Tabipleri Birliği tarafından kabul edilip yayımlanmıştır. Bu tüzükte hasta hakları ve dışıların sorumlulukları tanımlanmakta ve hasta mahremiyetine saygı, hastaların hekimlerini seçme hakkı, tanı ve tedavi hakkında net bilgi verilmesi, gizlilik ve hekimlerin bir hastanın tedavisinden çekilmesi gibi konular açıklanmaktadır. Tıbbi Deontoloji Tüzüğü; hasta haklarıyla ilgili bazı maddeler içermesine rağmen bu konuda yetersiz kalmıştır. Ayrıca bu tüzük yeniden yazılmış ve Türk Tabipleri Birliği’nin 1998’de Ankara’da düzenlenen 47. Genel Kurulunda “Hekimlik Meslek Etiği Kuralları” adı altında kabul edilmiştir.

Türkiye’de hasta hakları konusunda atılan en önemli adım, Türkiye’nin de imzaladığı insan hakları sözleşmelerinin ve diğer uluslararası insan hakları sözleşmelerinin etkisiyle 1 Ağustos 1998’de kabul edilen Hasta Hakları Yönetmeliği’dir (HHY). Hasta Hakları Yönetmeliğinin uygulanmasını sağlamak için Sağlıkta Reform Programı çerçevesinde 2003’te “Sağlık Tesislerinde Hasta Hakları Uygulamalarına İlişkin Yönerge (HHUY)” kabul edilmiştir. Bu yönergeyle birlikte hastaların ve refakatçi yakınlarının haklarını kullanabilmesi, her düzeyde bilgilendirilmesi, ihlallere karşı korunması ve gerekirse yasal tedbirleri kullanabilmesi amaçlanmıştır (22).

7.2.5. Türkiye’de Tıbbi Tedaviler İçin Aydınlatılmış Onam

Herhangi bir tıbbi müdahalenin kanuna uygun olabilmesi için hastanın onam vermesi gerekir. Bununla birlikte, hastanın neye onam verdiğini anlayabilmesi ve müdahalenin olası sonuçlarını bilerek onam vermesi gerekir. Bu nedenle, hastanın tedavinin veya teknolojinin kendi üzerinde test edilmesine izin verebilmesi için düşünme yetisine ve fiil ehliyetine sahip olması gerekir. Buna alternatif bilgilendirilmiş onam adı verilir. Bu gibi bir onam, hastanın hem hastalığı hem de tedaviyi faydaları, riskleri ve alternatif seçenekleri açısından yeterli derecede anlamasını sağlayacak bir şekilde hastanın bilgilendirilmesi yoluyla alınır.

Ciddi nitelikte akıl hastalığı olan ve geçerli bir onam veremeyen kişilerin söz konusu olduğu durumlarda tıbbi müdahale akıl hastalığının tedavi edilmesini amaçlayan bir müdahaleyse ve kişiye böyle bir tedavi uygulanmadığı takdirde kişinin sağlığına ciddi bir zarar gelmesi muhtemel durumlarda, aydınlatılmış onam veremeyen kişilere tıbbi müdahaleler uygulanabilir (25,26).

7.2.6. Türkiye’de Sağlıkta Eşitlik ve Sağlık Hizmetlerine Erişim

Türkiye Cumhuriyeti Anayasasının “Kanun Önünde Eşitlik” başlıklı 10. Maddesinde “Herkes, dil, ırk, renk, cinsiyet, siyasi düşünce, felsefi inanç, din, mezhep ve benzeri sebeplerle ayırım gözetilmeksizin kanun önünde eşittir. Hiçbir kişiye, aileye, zümreye veya sınıfa imtiyaz tanınmaz. Devlet organları ve idare makamları bütün işlemlerinde kanun önünde eşitlik ilkesine uygun olarak hareket etmek zorundadırlar” ifadelerine yer verilmektedir. Sosyal Sigortalar ve Genel Sağlık Sigortası Kanunu ile tüm Türkiye Cumhuriyeti vatandaşları resmi olarak genel sağlık sigortası kapsamına alınmıştır. Bu hükümlerin ruhuna uygun olarak, RA tanısı konulan veya RA için tıbbi değerlendirmeye giren hiç bir hastanın Türkiye’deki kamu sağlık kurumlarında tedavi alma talebi geri çevrilmemektedir.

Tüm coğrafik bölgelerde çok sayıda tam teşekküllü üniversite ve devlet hastanesi bulunmaktadır. Bununla birlikte, kent merkezlerinden uzakta yaşayan bazı hastaların kamu ve özel sektör sağlık kurumlarında sağlık hizmetlerine fiziki erişimi özellikle olumsuz hava koşullarında zorluğunu korumaktadır (27).

7.2.7. Türkiye’de Hastaları Destekleyen Yasal ve Diğer Sistemler

Türkiye’de farmakovijilans verilerinin toplanmasına ve tıbbi müdahalelerden kaynaklanan tüm advers etkilerin bildirilmesine yönelik güvenilir sistemler bulunmaktadır.

Türkiye’de farmakovijilans faaliyetleri 1985’te İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü bünyesinde “Türk İlaç Advers Etkilerini İzleme ve Değerlendirme Merkezi”nin (TADMER) kurulmasıyla başlamıştır. TADMER 1987’de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Programına resmi üye olarak katılmıştır. 2005’te ilk farmakovijilans yönetmeliği olan “Beşeri Tıbbi Ürünlerin Güvenliğinin İzlenmesi ve Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik” yürürlüğe girmiştir. Bu yönetmelikle birlikte, TADMER “Farmakovijilans” terimini vurgulamak üzere farmakovijilans faaliyetlerini “Türkiye Farmakovijilans Merkezi” (TÜFAM) adı altında yürütmeye başladı. Yönetmelikte, TÜFAM’ın başlıca sorumlulukları ulusal advers ilaç reaksiyonu (AİR) bildirimlerini ve dünya genelindeki ilaç güvenliliği bildirimlerini izlemek, ilaç güvenliliği uyarılarını sağlık çalışanlarına iletme, hekimlere ve eczacılara farmakovijilans konusunda eğitim vermek, riski en aza indirme çalışmaları yürütmek ve risk yönetim planlarının ve periyodik güvenlilik güncelleme bildirimlerinin uygunluğunu değerlendirmek olarak tanımlanmıştır. Bu ilk yönetmelik referans alınarak Ruhsat Sahiplerinin Sorumlulukları, Farmakovijilans Denetimleri ve Risk Yönetim Sistemlerinin Yapısı

konuları sırasıyla 2005, 2009 ve 2011’de yayımlanan kılavuzlarla detaylı olarak ele alınmıştır. 2012’de İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü’nün adı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu olarak değiştirilmiştir. Bu yapısal değişiklikle birlikte, riski en aza indirme çalışmalarını devralmak üzere bir Risk Yönetim Birimi kurulmuştur. O tarihten itibaren, TÜFAM Ulusal AİR bildirimlerinin izlenmesi ve değerlendirilmesi faaliyetlerine odaklı şekilde çalışmaktadır (24).

Ulusal AİR bildirimleri, TÜFAM’a iki ana kaynaktan ulaşmaktadır. Bu kaynaklar sağlık çalışanları ve pazarlama ruhsatı sahipleri (PRS’ler)’dir. Sağlık çalışanları spontan bildirimleri doğrudan veya görev yaptıkları sağlık kuruluşunun bünyesindeki farmakovijilans irtibat noktaları (FİN) yoluyla TÜFAM’a iletmektedir. FİN’ler AİR’lerin bildirimini teşvik etmek, bilgileri toplayıp TÜFAM’a iletmek ve görev yaptıkları hastanelerde eğitim ve farkındalık çalışmaları yürütmekten sorumlu hekimler veya eczacılardır. Yönetmeliğe göre, yatak kapasitesi 50 veya üzerinde olan üniversite hastanelerinde, eğitim ve araştırma hastanelerinde ve özel hastanelerde bir FİN atanması gerekmektedir. Bu yönetmelik daha sonra tüm hastaneleri kapsayacak şekilde genişletilmiştir. Bu yöntem birçok ülkedekinden farklıdır ve TÜFAM ile sağlık çalışanları arasındaki bilgi alışverişini hızlandıracak şekilde tasarlanmıştır (24).

PRS’ler tüm şüpheli AİR’lerin kaydını tutmaktan ve Türkiye’de meydana gelen ciddi AİR’leri 15 gün içinde TÜFAM’a bildirmekten sorumludur. Tıbbi ürünlerinin kullanımına ilişkin bilgi alıp verdikleri hasta destek programlarından hem spontan olarak yapılan bildirimleri hem de sorgulama üzerine yapılan bildirimleri toplamaktadırlar. Türkiye’de, PRS’ler aynı zamanda ulusal ve uluslararası literatürde yerel popülasyonla ilişkili AİR bildirimlerini tarayıp bildirimlerin bir nüshasını TÜFAM’a iletmekten sorumludur (24).

Sağlık çalışanları ve PRS’ler tarafından kendiliğinden ve sorgulama üzerine yapılarak TÜFAM’a ulaştırılan AİR bildirimleri, Ayrı Vaka Güvenlilik Bildirimleri (AVGB’ler) olarak VigiBase’e gönderilir. Böylece, TÜFAM, DSÖ programı tarafından amaçlandığı şekilde AİR’lere ilişkin dünya genelindeki verilerin entegrasyonuna katkıda bulunmaktadır. Ulusal farmakovijilans yönetmeliği, AB yönetmeliklerine uyum sağlanması açısından 2014’te revize edilmiştir. Bu yeni yönetmeliklerle, hasta bildirimleri de TÜFAM tarafından kabul edilip VigiBase’e gönderilmeye başlanmıştır. Ayrıca, AVGB gerekliliklerine uygun olmaları kaydıyla, literatürde bahsedilen ulusal AİR’ler de VigiBase’e gönderilmeye başlanmıştır (24).

Türkiye’deki yasal sistem, ilaç güvenliliği ve farmakovijilans verilerinin kaydedilmesine yönelik sisteme ek olarak, hastaların çıkarlarını korumaya dönük hükümler içermektedir.

7.2.8. Türkiye’deki Hasta Hakları

Türkiye’de hasta hakları “2014/30 Sayılı Hasta Hakları Uygulamaları Genelgesi” ile güvence altına alınmıştır. Bu genelge uyarınca Türkiye’deki hasta hakları yasal yönler bölümünde detaylı olarak anlatılmıştır.

Hasta Hakları Kurulu, özel sağlık kurum ve kuruluşları, kamu hastaneleri, ağız dış sağlığı merkezleri, aile sağlığı merkezleri ve toplum sağlığı merkezlerinden gelen başvuruları değerlendiren, karara bağlayan, öneri sunan ve düzeltici işlemleri belirleyen bir birimdir.

Sağlık hizmetlerinden yararlanan hastalar ve onların akrabaları hastaneye ilk başvurdukları sırada veya tanı, tedavi, hastanede yatış ve takip aşamasında karşılaştıkları tüm hak ihlalleri için birçok farklı yoldan başvuruda bulunabilir. Hasta ve yakınları tarafından, sağlık hizmet sunucularına ilişkin başvurular kurumun

web sitesine, doğrudan hasta iletişim birimine veya İl Sağlık Müdürlüğüne yapılabilir. Hasta başvuru bildirim sistemi (HBBS)'ye, sağlık tesislerine yönelik şikâyet, sorun-çözme, görüş- öneri veya teşekkür başvurusu yapılabilir.

Hasta haklarına ilişkin yukarıdaki hükümlere bakılmaksızın, Türk hukuk sisteminde RA'nın DMARD'larla tedavisine etki edebilecek eksiklikler bulunmaktadır. İlgili yasaların bulunmaması hastaları savunmasız bırakabilecek bazı durumlara yol açabilir (21,22).

7.2.9. İlaç Üreticilerinin Sorumluluğuna Özgü Bir Yasa Bulunmaması

Türkiye'de ilaçlara ilişkin sorumluluğa (özellikle üreticinin sorumluluğuna) özgü bir yasa bulunmamaktadır. Üreticilerin ilaçlara ilişkin sorumluluğu genel olarak Tüketicinin Korunması Hakkında Kanun ve ikincil tüketici mevzuatında, Borçlar Kanununa ve ilgili diğer genel yasalara tabidir.

Bu konu raporun 10.2 bölümünde incelenmiştir.

7.2.10. Topluluk Davalarının Bulunmaması

Bir grup adına belirli bir kişi tarafından açılan veya savunulan bir dava türü olan topluluk davaları Türkiye'de uygulanmamaktadır. Bu nedenle, çok sayıda mağdurun tek bir tarafın neden olduğu aynı türden zararlarla karşılaşması halinde, mağdurlardan her birinin tazminat için ayrı ayrı dava açması gerekmektedir.

Türkiye Cumhuriyeti Hukuk Muhakemeleri Kanunu'nun 113. Maddesinde "toplu dava" hükmü yer almasına rağmen, bu hüküm sadece birliklerin bir ihlal durumunda kendi üyelerinin veya diğer ilgili kişilerin haklarının tayin edilmesi için dava açmasına olanak sağlamaktadır. Yine de, belirli bir ihlalden zarar gören her bir kişinin tazminat talep etmek için ayrı ayrı dava açması gerekmektedir.

Her bir hastanın ayrı ayrı dava açmak zorunda olması, toplulukların ürün kusurları veya advers olaylar nedeniyle karşılaşılabilecekleri zararın tatmin edici bir şekilde yönetilmesi önünde engel teşkil etmektedir.

7.2.11. Uzun Yasal Süreçler ve Hızlandırılmış İhtilaf Çözüm Mekanizmalarının Bulunmaması

Üreticilerin veya sağlık personellerinin sorumluluğuna ilişkin davaların mahkemece çözüme kavuşturulması genellikle yıllar almaktadır. Türkiye'de daha hızlı sonuçlar veren bir tüketici hakem heyeti mekanizması bulunmaktadır. Ancak, tüketici hakem heyeti mekanizması yalnızca 8.480 TL (yaklaşık 1.400 EUR) altındaki tazminat talepleri için kullanılabilir. Çoğu durumda hastaların zararları bundan çok daha yüksek olacağı için hızlandırılmış hakem heyeti mekanizması uygun değildir ve hastalar uzun yasal süreçlerden geçmek zorunda kalmaktadır.

7.3. Sonuç

Özet olarak RA'nın tedavisi için DMARD'ların kullanımı konusunda etik açıdan bazı eksiklikler bulunmaktadır. Ancak bu sorunlar özelde romatoloji ve FTR uzmanlık alanında geçerli olduğu gibi genelde tüm klinik uygulamalarda da görülmektedir. RA'da tanı, hasta seçimi, DMARD'lar kullanılarak tedaviye başlama, izleme, tedaviyi sürdürme ve destekleyici bakım sunma süreçlerindeki sorunlar sadece Türkiye sağlık sistemlerine özgü olmayıp tüm dünya genelinde gözlemlenen sorunlardır.

DMARD'lar arasında bDMARD'lar sağlık çalışanları tarafından ek önlemler alınmasını ve izlem faaliyetleri yürütülmesini gerektirmektedir. csDMARD'lar bDMARD'lardan daha güvenli olduklarından tedavinin

başlatılması için iyi seçimlerdir. Uzun süreli kullanımları tedaviye direnç ve hastalığın ilerlemesinde zorluk oluşturmaktadır. Hastalığı yavaşlatmak ve hatta hastalığın ilerleyişini durdurabilmek için, son dönemde csDMARD'ların belirli bDMARD'larla kombinasyon halinde kullanılmasının daha iyi klinik sonuçlar sunduğu kanıtlanmıştır.

Türkiye, tüm vatandaşlarına sağlık hizmetlerine genel erişim hakkı sunmaktadır. RA tanısı konulan herkes, sosyo-ekonomik-politik kökenine bakılmaksızın yüksek kaliteli bakıma erişim olanağına sahiptir. Tüm DMARD'lar RA hastalık spektrumu genelindeki hastalarda kullanılabilir. Bununla birlikte bDMARD'ların kullanılabilmesi için daha fazla idari süreçten geçilmesi gerekmektedir. Advers etkilere ilişkin bilgilerin toplanması, bildirilmesi ve hasta haklarının korunmasına yönelik iyi sistemler mevcuttur. Ancak, yasal sistemdeki bazı sınırlamalar nedeniyle diğer destek mekanizmaları yeterince desteklenmemektedir.

7.4. Kaynakça

1. *Summary of Product Characteristics (SmPC) for Methotrexate Tablet, last revised 31st August 2018, available at <https://www.medicines.org.uk/emc/product/511/smpc> accessed on 22 Feb 2019*
2. *Summary of Product Characteristics (SmPC) for Salazopyrin tablets, last revised February 2014, available at <https://www.medicines.org.uk/emc/product/3838/smpc> accessed on 22 Feb 2019*
3. *Summary of Product Characteristics (SmPC) for Hydroxychloroquine Sulphate BP 200mg, last revised 02 January 2014, available at <https://www.medicines.org.uk/emc/product/1458/smpc> accessed on 22 Feb 2019*
4. *Summary of Product Characteristics (SmPC) for Leflunomide 20 mg film-coated tablets, last revised 08 November 2017, available at <https://www.medicines.org.uk/emc/product/4943/smpc> accessed on 22 Feb 2019*
5. *Summary of Product Characteristics (SmPC) for Tofacitinib 5 mg film-coated tablets, last revised November 2018, available at <https://www.medicines.org.uk/emc/product/2500/smpc> accessed on 22 Feb 2019*
6. *Summary of Product Characteristics (SmPC) for Adalimumab 40 mg solution for injection in pre-filled syringe & pre-filled pen, last revised 31 October 2018, available at <https://www.medicines.org.uk/emc/product/2150/smpc> accessed on 22 Feb 2019*
7. *Summary of Product Characteristics (SmPC) for Certolizumab pegol 200 mg solution for injection in pre-filled pen, last revised 22 March 2019, available at <https://www.medicines.org.uk/emc/product/7387/smpc#>*
8. *Summary of Product Characteristics (SmPC) for Etanercept 25mg solution for injection in pre-filled pen, last revised 04 March 2019, available at <https://www.medicines.org.uk/emc/product/8117/smpc#>*
9. *Summary of Product Characteristics (SmPC) for Infliximab 100mg powder for concentrate for solution for infusion, last revised 04 March 2019, available at <https://www.medicines.org.uk/emc/product/3831/smpc#>*
10. *Summary of Product Characteristics (SmPC) for Golimumab 50 mg solution for injection in pre-filled pen, last revised 04 March 2019, available at <https://www.medicines.org.uk/emc/product/8122/smpc>*
11. *Summary of Product Characteristics (SmPC) for Rituximab 500 mg concentrate for solution for infusion, last revised 18 December 2018, available at <https://www.medicines.org.uk/emc/product/793/smpc> accessed on 22 Feb 2019*
12. *Summary of Product Characteristics (SmPC) for Tocilizumab 20 mg/mL concentrate for solution for infusion., last revised 15 January 2019, available at <https://www.medicines.org.uk/emc/product/6673/smpc> accessed on 22 Feb 2019*
13. *Summary of Product Characteristics (SmPC) for Abatacept 40 mg solution for injection in pre-filled syringe & pre-filled pen, last revised 31 October 2018, available at <https://www.medicines.org.uk/emc/product/10243/smpc> accessed on 22 Feb 2019*

14. Adalimumab Kısa Ürün Bilgisi (28.05.2019 TITCK onaylı, www.titck.gov.tr websitesinden erişilmiştir)
15. Flint J et al, BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding—Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids, *Rheumatology* 2016;55:1693-1697
16. Götestam Skorpen C et al, The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation, *Ann Rheum Dis* 2016;75:795–810
17. Giles I et al, Stratifying management of rheumatic disease for pregnancy and breastfeeding, *Nat Rev Rheumatol.* 2019 Jun 11
18. James R. O'Dell, M.D. Round 25: Rheumatoid Arthritis Treatment: It is the Best of Times and the Worst of Times. *Rheumatology Rounds Online. Johns Hopkins Arthritis Center. Available at <https://www.hopkinsarthritis.org/physician-corner/rheumatology-rounds/round-25-rheumatoid-arthritis-treatment-it-is-the-best-of-times-and-the-worst-of-times/> accessed on 22 Feb 2019*
19. Tuncer T, Gilgil E, Kaçar C, et al. (2017) Prevalence of Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis in Turkey: A Nationwide Study. *Arch Rheumatol.* 2017;33(2):128-136. Published 2017 Oct 13
20. Kalyoncu U, Tascilar EK, Ertenli AH et al. (2018) Methodology of a new inflammatory arthritis registry: TReasure. *Turk J Med Sci* (2018) 48: 856-861. Available at <http://journals.tubitak.gov.tr/medical/issues/sag-18-48-4/sag-48-4-23-1807-200.pdf> accessed on 24 February 2019
21. Buken NO, Buken E (2004) Patient's Rights in Turkey, *JISHIM-Journal of the International Society for the History of Islamic Medicine* 2004; 3 (5): 39-45. P-ISSN: 1303-667X.
22. Aydemir I, Öngören B (2013) Patient Rights Practice in Turkey. *Academic Research International. Vol. 4 No. 2 March 2013*
23. Turkish Health Transformation Program and Beyond. The World Bank. 2 April 2018. Available at <https://www.worldbank.org/en/results/2018/04/02/turkish-health-transformation-program-and-beyond> accessed on 24 Feb 2018
24. Ozcan G, Aykac E, Kasap Y, Nemutlu NT, Sen E, Aydinkarahaliloglu ND (2016) Adverse Drug Reaction Reporting Pattern in Turkey: Analysis of the National Database in the Context of the First Pharmacovigilance Legislation. *Drugs Real World Outcomes.* 2016;3(1):33-43
25. Eren ÖC (2017) Turkey and the Council of Europe's Oviedo Convention at Its 20th Anniversary. *Anadolu Kliniği Tıp Bilimeri Dergisi, Mayıs 2017; Cilt 22, Sayı 2. Available at <http://dergipark.gov.tr/download/article-file/307885>*
26. Tababet ve şuaabatı san'atlarının tarzı icrasına Dair kanun. Available at <http://www.mevzuat.gov.tr/MevzuatMetin/1.3.1219.pdf>
27. Delphi panel and uzman görüşmeleri, 2018.

8. ORGANİZASYONEL YÖNLER

8.1. Giriş

Organizasyonel Yönler bölümünde, bir teknoloji uygulanırken farklı türlerden kaynakların (malzeme, insan becerileri ve bilgisi, para, tutum, iş kültürü vb.) nasıl harekete geçirileceği, organize edileceği ve bu kaynakların organizasyonda ve bir bütün olarak sağlık sisteminde yaratabileceği sonuçlar ele alınmaktadır. Organizasyonel konular; iş süreçleri ve hasta/katılımcı akışı, kalite ve sürdürülebilirlik güvencesi, merkezileştirme, iletişim ve iş birliği, yönetim yapısı ve teknolojilerin kabulü gibi konuları kapsamaktadır.

Organizasyonel hususlar üç farklı düzeyde ele alınmalıdır: Bunlardan birincisi organizasyon içi düzey (örn. yeni bir teknolojiyle ilgili bilgilerin kurumdaki hastalara nasıl sağlanacağı), ikincisi organizasyonlar arası düzey (örn. farklı organizasyonlar arasında iletişimin nasıl yürütüleceği) ve sonuncusu ise sağlık sistemi düzeyidir (örn. ulusal hedeflerin nasıl belirleneceği). Çeşitli düzeylerde personel ve hastaların/katılımcıların yanı sıra ödeyiciler, hizmet sağlayıcılar ve tedarikçiler gibi muhtelif paydaşlar da bulunmaktadır. Bu gruplar teknolojiye ilişkin genellikle farklı hedef ve beklentilere sahiptir.

Bir organizasyonu meydana getiren öğeler, farklı yaklaşımlar yoluyla birçok şekilde tanımlanabilir; örneğin, fiziksel yapı, sosyal ilişkiler, teknoloji ve organizasyonel kültür. Bir organizasyonun yapısı, organizasyonun görev atama şeklini, raporlama sistemlerini ve etkileşim ve koordinasyon mekanizmalarını tanımlamaktadır. Ek olarak, toplumsal kültür ve toplumun diğer unsurları da organizasyonu ve organizasyonun işleyişini etkilemektedir. Ayrıca, kâr amaçlı organizasyonlar, matriks ve ağ organizasyonu gibi çeşitli organizasyon türleri de mevcuttur.

Bu bölümdeki değerlendirmeler, Ek'te yer alan HTA Core Model® çerçevesinin (sürüm 3.0) "Organisational aspects (ORG)" (Organizasyonel Yönler) başlıklı yedinci bölümünde bulunan sorulara yanıt vermektedir.

8.2. Değerlendirme

Bu bölümde, 5 madde bulunmakta ve her madde 3-6 konu içermektedir. Maddelerin tamamı DMARD'larla ilgili olmadığından yalnızca DMARD'larla ilgili maddeler seçilmiştir. DMARD'lar ve DMARD'lara ilişkin organizasyonel hususlar ile ilgili değerlendirme, 3'ü romatoloji uzmanı ve 2'si hasta derneği temsilcileri olmak üzere Türkiye'deki hekimler ve uzmanlarla yapılan görüşmelere dayanmaktadır. Aşağıdaki maddeler ve konular değerlendirmeye dahil edilmiştir (Tablo 42).

Tablo 42. DMARD'lara İlişkin Organizasyonel Yönler Değerlendirme Alanları

Madde	Konu	Bilgi ve Kaynak
Sağlık hizmetleri ulaştırma süreci	DMARD'lar Türkiye'deki RA hastalarına yönelik sağlık hizmetlerinin mevcut sürecini ve yapısını nasıl etkiliyor? DMARD'lara talep var mı? DMARD'ları kim kullanacaktır? Ne tür bir süreç izlenerek personelin DMARD'ların kullanımını konusunda doğru şekilde eğitilmesi sağlanabilir? DMARD'ların etkililiğine ilişkin kalite güvencesi için hangi araçlar mevcuttur ve DMARD'ların güvenliliğine yönelik hangi izleme sistemleri bulunmaktadır?	Türkiye'deki uzmanlardan ve hasta temsilcilerinden elde edilen bilgiler
Sağlık sisteminin yapısı	Merkezileştirme veya görev dağılımı ihtiyaçlarının DMARD'ların reçetelenmesi ve kullanımını üzerindeki etkileri nelerdir? Hastaların DMARD'lara erişimini sağlayan süreçler nelerdir? DMARD'ların reçetelenmesi ve kullanımına yönelik özel sistemler kurulmasının maliyeti var mıdır?	Türkiye'deki uzmanlardan ve hasta temsilcilerinden elde edilen bilgiler
Yönetim	Kimlerin DMARD kullanımına uygun olduğuna kim neye göre karar vermektedir? Yönetim sorunları ve fırsatları nelerdir?	Türkiye'deki uzmanlardan ve hasta temsilcilerinden elde edilen bilgiler
Kültür	DMARD'ların insanlar tarafından kabul edildiğine dair gösterge nedir veya ne olacaktır? Türkiye'de RA için DMARD'ların planlanması/ uygulanması sırasında diğer ilgili gruplar nasıl göz önünde bulundurulmaktadır?	Türkiye'deki uzmanlardan ve hasta temsilcilerinden elde edilen bilgiler

Türkiye'de RA ile ilişkili eklem şikâyeti olan hastalarda tanı konulma sürecinde gecikmeler yaşanabilmektedir. Ayrıca, tanı ve DMARD'larla tedaviye başlanması arasında birtakım gecikmeler yaşanmaktadır. Bununla birlikte, RA'nın tanı ve tedavisine yönelik süreçlere ve altyapıya ilişkin özel bir ihtiyaç bulunmamaktadır.

Sentetik DMARD başlanacak hastalarda tedavi öncesinde romatoid faktör ve anti-CCP, akut faz reaktanlarına bakılmakta, tam kan sayımı yapılmakta, böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerine ve hepatit markerlarına bakılmaktadır. Tedavi öncesinde göğüs röntgenine de bakılmaktadır. Sentetik DMARD'lar ilk kez denendikten sonra DAS28 skoru 5,1'in üzerindeyse ilk tedaviye bDMARD'lar veya tsDMARD'lar eklenir. Böylece, hasta MTX ile tedaviye başlanıldığı zamandan itibaren 10-12 ayı tamamlamış olmaktadır.

bDMARD'lar başta olmak üzere DMARD'lara başlanan tüm hastaların aktif yaşam tarzı, egzersiz programı, diyet ve iş ile ilgili önlemlere uymaları tavsiye edilmektedir. Ayrıca, tedavi sırasında testler ve diğer araştırmalar için 3-6 ayda bir takip vizitleri yapmaları tavsiye edilmektedir. Ek olarak, bDMARD'lar ile tedaviye başlanılmadan önce hastaların latent tüberküloz ve viral hepatit için taranması amacıyla Göğüs Hastalıkları ve/veya Enfeksiyon Hastalıkları uzmanı görüşü istenir.

DMARD'ların kullanımına karar veren başlıca kişiler SUT'da belirtilen yetkili kişilerdir. SGK aynı zamanda komisyonlar kurarak ilaçların kullanımına ilişkin kriterlerini de belirlemektedir. Komisyonlar üniversitelerde görev yapan romatoloji, fizik tedavi ve rehabilitasyon akademisyenlerinden oluşmaktadır. Bazı belgelenmiş kriterler (TRASD ve TRD kılavuzları) mevcut olsa da kararlar, akademisyenlerden oluşan komisyon ve mevzuatta belirtilen yetkili kişiler tarafından alınmaktadır.

İlaç için uygun hastaları belirleyebilmek amacıyla kötü prognoz kriterlerine sahip hastaların tespitinde: seropozitif RA veya romatoid vaskülit (RV) olan hastalar, ekstra-artiküler tutulum olan hastalar, erken erozif hastalık varlığı, sürekli yüksek ESR ve CRP ve DAS28 >5,1 gibi destekleyici tespit yöntemleri kullanılmaktadır.

Yaşlılar ve çocuklar gibi yüksek risk grubundaki hastalarlar; el ve ayak eklemlerindeki sorunlar nedeniyle yürümede zorluk çeken ve ellerini kullanamayan hastalar, düşük persentil değerlerine sahip ve büyüme ve gelişme geriliği olan çocuklar ile düşme ve osteoporotik kırık riski bulunan yaşlılar olarak ifade edilebilir.

bDMARD'lara başlatılacak hastalar son derece yoğun bir tedavi öncesi hasta inceleme sürecinden geçer. bDMARD tedavisi öncesinde ve sırasında tüberküloz riskini değerlendirmek için Verem Savaş Dispanserlerinde PPD tarama testi ve Quantiferon TB testi gibi tarama testleri kullanılmaktadır. Hastaların bDMARD tedavisine başlamadan önce başlıca enfeksiyöz hastalıklarından korunmaları için yetişkinlere yönelik aşıları olmaları tavsiye edilir. Çeşitli uzmanların katılımıyla hastaların tarandığı bu süreç ayakta tedavi esasına göre yürütülmektedir. Bununla birlikte, herhangi bir hastalık veya tedaviyle ilişkili komplikasyon meydana gelmesi halinde, hastaların hastaneye yatırılması ve özel tedavi almaları gerekebilmektedir.

bDMARD'ların saklanması özellikle kent merkezlerinden uzak kırsal kesimlerde önemli bir sorun olmaktadır. bDMARD'ların kesintisiz elektrik beslemesine sahip soğutucular kullanılarak soğuk zincir bozulmadan saklanması gerekmektedir. Hemşireler ve ilgili klinikler bDMARD'ların intramüsküler veya subkütan enjeksiyon yoluyla uygulanması konusunda hastalara eğitim verir. Ayrıca, hastalardan enjeksiyon tekniklerini uygulamalı olarak göstermelerini isteyerek hastaların nasıl enjeksiyon yapılacağını tam olarak anladıklarından emin olurlar. Bununla birlikte, intravenöz bolus veya infüzyon yoluyla uygulanacak bDMARD'lar için hastalardan kliniğe ve hastanelere bilgi vermeleri istenir. Bu durumda hemşireler ilaçların uygulanmasını hekim gözetimi altında yönetirler. Ancak, bu gibi hizmetler hastanelerin hasta bakım hizmetlerine genellikle ilave yük getirmektedir. Romatoloji klinikleri bu nedenle infüzyon bölümleri kurmak zorunda kalabilmektedir. Dolayısıyla, RA hastaları için DMARD'ların reçetelenmesi, kullanımı ve tedavilerinin izlenmesi mevcut sağlık hizmetleri altyapısı ve insan gücüyle yürütülebilirken, bDMARD'lar özel merkezlerde bakım gerektirebilmektedir.

Türkiye'de yayımlanan kılavuzlara uygun olarak, DMARD'lar RA hastaları için standart tedavi olarak yaygın bir şekilde kabul görmekte ve kullanılmaktadır. RA hastasının yönetiminde Romatoloji ve FTR

uzmanları asıl yönetici konumundadır. Türkiye’de RA hastalarının bakımı ilk olarak pratisyen hekimler ve fiziksel tıp ve rehabilitasyon uzmanları tarafından yürütülmektedir. Ancak, RA için DMARD’ların reçetelenmesi konusuna gelindiğinde ise, özellikle bDMARD’lar ve tsDMARD’lar genellikle romatologlar tarafından tercih edilmekte ve reçetelendirilmektedir. Bu ikilemin altında yatan ana nedenler; klinik kılavuzlar ile ilgili yetersiz farkındalık, bDMARD’lar ile ilgili advers olay endişeleri ve bunların yönetimi konusunda yeterli bilgi ve farkındalığın bulunmamasıdır.

bDMARD’lar çoğunlukla Türkiye’de birçok hekim tarafından gerektiğinden daha az reçetelenmektedir; bunun ana nedenleri ise bDMARD’ların etkililiği konusunda yeterli farkındalığın bulunmaması, hastaların biyolojik olmayan tedavileri daha fazla tercih etmesi ve tedaviyi yürüten hekimlerin ve hastaların önyargılı olmalarıdır.

Hastaların eğitiminde ve aile fertlerinin tedavi kararlarına katılımının sağlanmasında bazı sınırlamalarla karşılaşmaktadır. Hastalar tedaviyi yürüten hekimler tarafından ilaçlar, ilaçların yan etkileri ve genel tedavi planı konusunda yeterli eğitim verilmediğini ifade etmiştir. Bu durum tedaviye uyumun sağlanmasında ve tedaviyle ilgili mitlerin ve yanlış algıların önüne geçilmesinde zorluklara neden olabilir. Bununla birlikte, RA hastalarını tedavi eden uzmanlar, DMARD’larla tedavinin karmaşık yapısı nedeniyle hastalara tedavi konusunda tam kapsamlı eğitim verilmesinin genellikle mümkün olmadığını dile getirmektedir. Ayrıca, uzmanların çoğunlukla zaman ağır bir iş yükü altında çalışmaları nedeniyle yoğun klinik mesaisinin dışında hasta eğitimi konusuna kaliteli zaman ayırmaları mümkün olmamaktadır. Hemşire eğitmenleri ve pratisyen hekimler işte bu noktada devreye girerek DMARD’larla tedavileri sırasında hastalara destek sunmak suretiyle hasta eğitimi konusunda çok önemli bir rol oynayabilir. Mevcut klinik iş yükü nedeniyle sözleşmeli kurumlar (örn. Eczacıbaşı) tarafından yapılan uygulamaları göstermek üzere hemşire destek programları düzenlenebilmektedir. Hastalarda DMARD’lar konusunda farkındalık yaratmak için kullanılabilir kanallar da mevcuttur. bDMARD’lara kıyasla, tsDMARD’lar genellikle diğer herhangi bir ilaç gibi oral yoldan alınmaktadır. Oral olarak kullanılan tsDMARD’ların da dikkatli bir şekilde yan etkisinin takip edilmesi konusunda hastalar uyarılmalıdır. Bu yüzden, hastane ortamının dışında hasta eğitimi önem kazanmaktadır. Farmasötik sektörü ve hasta dernekleri tarafından desteklenen çağrı merkezleri yoluyla DMARD’lar hakkında gerekli tüm bilgiler sunulmaktadır. Günümüzde, tüm nüfus grupları için tek tip bilgilendirme kanalları ve iletişim stratejileri uygulanmaktadır. Türkiye’de gün geçtikçe yükseliş gösteren hasta dernekleri, hastalar ile sağlık uzmanları arasındaki açıklığın kapatılmasında çok önemli bir rol oynamaktadır. Bununla birlikte, bu gibi derneklere daha fazla destek ve kaynak sağlanması gerekmektedir.

Görüldüğü üzere, pazarlama sonrası denetime ve kalite güvencesine yönelik yaygın olarak bilinen sistemler mevcuttur. Bu sistemler halihazırda ilaç kalitesini ve DMARD’lardan kaynaklananlar da dahil olmak üzere advers ilaç reaksiyonlarını takip etmek ve izlemek amacıyla kullanılmaktadır (1). Bu konu, detaylı olarak 7. Etik Analiz bölümünde ele alınmıştır.

Türkiye’de bDMARD’larla tedavi merkezi bir yapıya sahiptir ve genellikle birçok idari ve klinik formalite içerir. Kamu hastanelerinde tedavi alan RA hastaları ya tamamen ücretsiz tedavi olmakta ya da tedavi için geri ödeme almaktadır. tsDMARD’larla uygulanan erken RA tedavisi için hastalık progresyonunun doğru şekilde belgelenmesi halinde Türkiye’de tam geri ödeme sağlanmaktadır. 28 eklem için hastalık aktivite skorları (DAS28), tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanılan ana göstergedir. Tedavi genellikle 2. bir

csDMARD eklenmesiyle veya bir TNF inhibitörüne başlanmadan önce kısa süreliğine kortikosteroidler ile kombinasyon halinde uygulanarak ilerler. Tedavi için genel sağlık sigortası tarafından tam geri ödeme yapılabilmesi için bDMARD eklenmesi ilgili uzman tarafından belgelenmelidir. Bu ilaçlar için ikinci ve üçüncü basamak sağlık kurumlarında verilen sağlık profesyoneli kurulu raporlarına dayalı olarak Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından geri ödeme yapılmaktadır (3).

SGK kapsamındaki RA'lı yetişkin hastalarda, aşağıdaki koşulların karşılanması kaydıyla bDMARD'lar ücretsiz olarak verilmektedir:

1. RA'lı erişkin hastalarda; biri metotreksat olmak üzere en az 3 farklı hastalık modifiye edici antiromatizmal ilacı, en az üçer ay kullanılmışsa
2. Hastalık aktivitesinin kontrol altına alınmadığı (Hastalık Aktivite Skoru (DAS) $28 > 5,1$) hallerde, 3 ay süreli sağlık kurulu raporuna dayanılarak ilaca başlanılmışsa
3. İlaça başlandıktan 3 ay sonra yapılan değerlendirmede DAS 28 skorunda 0,6 puandan fazla düşme olması halinde, bu durumun yeni düzenlenecek 3 ay süreli sağlık kurulu raporunda belirtilmesi koşulu ile 3 ay daha tedaviye devam edilir. Bu raporun süresi sonunda DAS 28 skorunda toplam 1,2 puandan fazla düşme olması halinde bu durumun yeni düzenlenecek 6 ay süreli sağlık kurulu raporunda belirtilmesi koşulu ile hastaların tedavisine devam edilebilir. Tedavinin devamında DAS 28 kriterine 6 ayda bir bakılır, başlangıç ve yeni DAS 28 skorları her sağlık kurulu raporunda belirtilir. Tedaviye rağmen hastanın DAS 28 skorunda, başlangıç DAS 28 skoruna göre, 1,2 puandan fazla düşme olmaması halinde tedavi sonlandırılır (3).

bDMARD'lar için yukarıdaki geri ödeme koşuluna eklemeler/istisnalar:

4. Anti-TNF ilaçları herhangi bir sağlık kurumundan bir romatoloji uzmanı, üniversite hastanelerinden veya eğitim ve araştırma hastanelerinden bir klinik immünoloji veya fizik tedavi ve rehabilitasyon uzmanı içeren bir kurul tarafından verilmiş olan en fazla 6 aylık sağlık kurulu raporuna dayalı olarak yine bu uzmanlardan herhangi biri tarafından ya da dahiliye uzmanları veya pediyatristler tarafından reçetelenebilir.
5. DMARD alınmayan uzun bir süre sonrasında (3 aydan daha uzun) nöks görülen hastaların başlangıç kriterlerini tekrar karşılaması gerekir. İki farklı anti-TNF'nin ve/veya iki farklı bDMARD'ın iki farklı tanı için birlikte kullanıldığı durumlarda Kurum tarafından geri ödeme yapılmaz.
6. Tofasitinib herhangi bir sağlık kurumundan bir romatoloji uzmanı, üniversite hastanelerinden veya eğitim ve araştırma hastanelerinden bir klinik immünoloji veya fizik tedavi ve rehabilitasyon uzmanı içeren bir kurul tarafından verilmiş olan en fazla 6 aylık sağlık kurulu raporuna dayalı olarak yine bu uzmanlardan herhangi biri tarafından ya da dahiliye uzmanları tarafından reçetelenebilir.
7. Tosilizumab için ilk reçeteleme koşulu hariç olmak üzere tüm reçeteleme koşulları anti-TNF ilaçlar ve Tofasitinib ile aynıdır: Biri metotreksat olmak üzere en az üç farklı hastalık modifiye edici antiromatizmal ilacı ya da bir anti-TNF tedavisini arka arkaya en az üç ay boyunca almış olan ancak hastalık aktivitesi kontrol altına alınamayan (Hastalık Aktivite Skoru (DAS) $28 > 5,1$) RA olan yetişkin hastalarda, bu ilaç yalnızca herhangi bir sağlık kurumundan bir romatoloji uzmanı, üniversite hastanelerinden veya eğitim ve araştırma hastanelerinden bir klinik immünoloji veya

fizik tedavi ve rehabilitasyon uzmanı içeren bir kurul tarafından verilmiş olan 3 aylık sağlık kurulu raporuna dayalı olarak yine bu uzmanlardan herhangi biri tarafından reçetelenir.

8. Bir veya daha fazla anti-TNF tedavisine rağmen hastalık aktivitesi kontrol altına alınamayan (Hastalık Aktivite Skoru (DAS) $28 > 5,1$) veya TNF inhibitörü kullanımına uygun olmayan veya TNF inhibitörlerine intoleransı bulunan aktif RA olan yetişkin hastalarda, metotreksat ile kombine olarak kullanılacak rituksimab, bu rahatsızlığın varlığını gösteren bir sağlık profesyoneli kurulu raporuna dayalı olarak romatoloji, klinik immünoloji veya fizik tedavi ve rehabilitasyon uzmanları tarafından reçetelenir. Sağlık kurulu raporuyla ilgili olarak, bir romatoloji uzmanı barındıran sağlık kurumlarında sağlık kurulu en az bir romatoloji uzmanı içermelidir; üniversite hastaneleri ile eğitim ve araştırma hastanelerinde ise sağlık kurulu en az bir romatoloji, klinik immünoloji veya fizik tedavi ve rehabilitasyon uzmanı içermelidir.

9. Abatasept için, aktif RA olan yetişkin hastalarda, biri metotreksat olmak üzere en az üç farklı hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç arka arkaya en az üç ay boyunca kullanılmış ancak en az bir anti-TNF tedavisine rağmen hastalık aktivitesi kontrol altına alınamamışsa (Hastalık Aktivite Skoru (DAS) $28 > 5,1$), bu ilaç yalnızca herhangi bir sağlık kurumundan bir romatoloji uzmanı, üniversite hastanelerinden veya eğitim ve araştırma hastanelerinden bir klinik immünoloji veya fizik tedavi ve rehabilitasyon uzmanı içeren bir kurul tarafından verilmiş olan 3 aylık sağlık kurulu raporuna dayalı olarak yine bu uzmanlardan herhangi biri tarafından metotreksat ile birlikte reçetelenir (3).

csDMARD'ların büyük bir kısmının, çoğu hekim tarafından reçetelenebileceği belirtilmelidir.

10. Metotreksat, sağlık kurulu raporuna (uzman raporu / sağlık kurulu raporu) dayalı olarak yatan hastalara ve ayakta tedavi hastalarına verilebilir.

11. Sulfasalazin ve hidrosiklorokin tüm sağlık uzmanlar tarafından reçetelenebilir.

12. Leflunomid; dahiliye uzmanları, pediyatristler veya fizik tedavi ve rehabilitasyon uzmanları tarafından verilen ve bu hastalığın varlığını gösteren 1 yıllık bir uzman raporuna dayalı olarak yine bu uzmanlar tarafından reçetelenir (3).

RA'da DMARD'ların reçetelenmesi ve kullanılması kararının verilmesi sürecinde rol oynayan temel paydaşlar arasında RA hastaları, tedaviyi yürüten hekimler, bakıcılar (genellikle hastaların aile fertleri), farmasötik sektörü, sosyal güvenlik sistemi, sağlık uzmanları ve STK'lar yer almaktadır. Bununla birlikte, hastalar ilaç değerlendirme sürecine fazla katılım göstermemektedir. Hastaların genellikle sadece ilaçla ilgili risklerin ele alındığı tartışmalara dahil edildiği fakat hastalığın riskleri ve DMARD'ların pozitif etkileri hakkında kendilerine yeterli bilgi verilmediği görülmektedir. Bu durum genellikle yanlış bilgi birikimine yol açmaktadır. Profesyonellerin ve hasta derneklerinin hem hastalık hem de DMARD'lar hakkında güvenilir ve yansız bilgiler ile ortak bir anlayışa ulaşması önemlidir (2).

8.3. Sonuç

Türkiye'de sağlık profesyonelleri, RA'lı hastaların tedavisinde ileri seviyede bilgi birikimine ve uzmanlığa sahiptir. Bununla birlikte, hastalar çoğu zaman özellikle ilerlemiş hastalık ve daha karmaşık tedaviler sırasında tedavi kararlarında yer almadıklarını düşünmektedir. Hastalar, DMARD'ların güvenliliği ve ilaçların yan etkilerini yönetme konusunda daha fazla bilgiye ihtiyaçları olduğunu düşünmektedir. Bu tür

bir bilgi eksikliği, genellikle tedavilere uyumun yetersiz olmasına ve tedavi başarısızlığa sebep olmaktadır. Hasta temsilcileri, reçeteleme öncesinde DMARD'ların kalitesinden ve güvenliliğinden emin olunmasını sağlayan sistemler ve süreçler olduğunu düşünmektedir. DMARD'ların uygulanması ek maliyet veya altyapı gerektirmemektedir. RA hastalarını tedavi eden hekimler, yaygın olarak bilinen kılavuzları izleyerek DMARD'ları uygulamadan önce potansiyel risk faktörleri için hastaları taramaktadır. Tedaviye başlandıktan sonra DMARD'ların advers etkiler ve hastalık progresyonu açısından düzenli olarak izlenmesi gerekmektedir. Halihazırda, Türkiye'de tedavi izleme faaliyetleri için gerekli tesisler ve uzmanlık mevcuttur; bu faaliyetler diğer sağlık hizmetleri üzerine hiçbir ek yük getirmemektedir. DMARD'lar oral veya subkutan yoldan uygulandığı için hastaların çoğu ayrıntılı bir şekilde bilgilendirildikten sonra ilaçları kendi kendilerine alabilmektedir. Türkiye, DMARD'lardan kaynaklanabilecek tüm advers olayların kesintisiz olarak izlenmesini sağlayan bir farmakovijilans sistemine sahiptir. DMARD'lara eşit erişim olanağı sağlamak için en uygun fiyatın belirlenmesine yönelik yaygın olarak bilinen süreçler mevcuttur. Bununla birlikte, biyolojik DMARD'lar yüksek maliyetleri nedeniyle kapsamlı bir değerlendirme yapıldıktan ve yalnızca belirli prosedürler izlendikten sonra uygulanmaktadır. bDMARD'lar daha merkezi bir yaklaşımla yönetilmekte ve reçeteleme ve tedavi izleme işlemlerinin genellikle uzman bir romatolog ve/veya fizik tedavi ve rehabilitasyon uzmanı tarafından yürütülmesi gerekmektedir. Bu durum, ülkenin kent merkezlerinden uzak kırsal bölgelerinde yeterli sayıda uzman romatolog bulunmaması ve hastaların tedavi için çoğu zaman büyük şehirlere seyahat etmek zorunda kalması nedeniyle zaman zaman bakım maliyetlerini artırabilmektedir.

Ayrıca hastalar ve hasta temsilcileri, hasta eğitiminde ve hasta ile hasta yakınlarının tedavi kararlarına katılım konularında iyileştirme ihtiyacı olduğunu düşünmektedir. Bu durum, daha fazla tedavi komplikasyonu içeren ve genellikle soğuk depolama, intravenöz tedavi hakkında bilgi vb. özel kullanım ve uygulama koşulları gerektiren bDMARD'larda daha belirgin olarak ortaya çıkmaktadır. Ancak, genel olarak ele alındığında Türkiye'deki sağlık sistemleri RA hastalarının bakımında DMARD'ların kullanımına ve uygulanmasına imkân verecek tam gelişmiş bir yapıya ve olgunluğa sahiptir (2).

8.4. Kaynakça

1. Ozcan G, Aykac E, Kasap Y, Nemutlu NT, Sen E, Aydinkarahaliloglu ND (2016) Adverse Drug Reaction Reporting Pattern in Turkey: Analysis of the National Database in the Context of the First Pharmacovigilance Legislation. *Drugs Real World Outcomes* 3: 33 (2016)
2. Dephi panel and uzman görüşmeleri, 2018.
3. Sağlık Uygulama Tebliği, http://www.sgk.gov.tr/wps/portal/sgk/tr/kurumsal/merkez-teskilati/ana_hizmet_birimleri/gss_genel_mudurlugu/anasayfa_duyurular/guncel_sut_28122018

9. HASTALAR VE SOSYAL YÖNLER

9.1. Giriş

Hastalar ve sosyal yönler bölümü, tedavisinde bir sağlık teknolojisi kullanılan hastaları veya bireyleri STD’de referans noktası olarak almaktadır. Hastalar ile ilgili hususlar hastalar, bireyler ve bakıcılarla ilgili konuları kapsamaktadır. Hasta, sağlık sektöründeki sağlık teknolojileri ve hizmetlerini kullanan (veya kullanmış), bunlardan yararlanan (veya yararlanmış) kişiyi ifade eder. Birey terimi bazen “hasta” terimi ile eşanlamlı olarak kullanılıyor olsa da sağlık teknolojilerinden yararlanan sağlıklı bir kişiyi de (örn. tarama programına katılan bir kişi) ifade edebilir. “Bakıcı” terimi (bazen hasta bakıcı olarak da kullanılır); hastanın bakımını yapan ve hastalığın seyri boyunca farklı yönlerden hastayla ilgilenen hastanın/bireyin ailesini, arkadaşlarını ve sosyal çevresindeki diğer kişileri ifade eder. Sağlık uzmanları gibi bakım hizmetleri sunması için ödeme yapılan kişileri kapsamaz. Toplumsal hususlar, bir STD açısından özel önem arz edebilen belirli hasta veya birey grupları olan toplumsal gruplar ile ilgilidir, örneğin yaşlılar, uzak kırsal bölgelerde yaşayan kişiler, öğrenme güçlüğü olan kişiler, etnik azınlıklar, mülteciler vb.

Hastalar, hasta yakınları veya bireyler; sağlık, hastalık, hizmet sunumu ve tedaviler ile ilgili deneyimler, tutumlar, tercihler, değerler ve beklentiler hakkında bilgiye dayalı bir STD gerçekleştirilmesine imkan tanıyacak benzersiz perspektifler sunabilir. Hastalar, bakıcılar ve bireyler çok çeşitli perspektiflere sahip olabilir; STD bu çeşitli görüşleri anlamak için mümkün olduğunca fazla kanıt toplamayı amaçlamalıdır. Belirli bir sağlık teknolojisi açısından özellikle önem arz eden, politika gereği özel olarak göz önünde bulundurulması gereken (örneğin engelliler) veya teknolojinin daha farklı bir değer ifade edebileceği (örneğin etnik azınlıklar) bazı toplumsal gruplar olabilir ve bunların tanımlanması gerekebilir. Dolayısıyla, toplumsal gruplar STD için önemli bir konudur.

Bir teknoloji hastanede veya evde uygulanabilir. Bununla birlikte, teknolojinin hastalar açısından anlamı teknolojinin orijinal ortamının çok daha ötesine uzanabilir. Hastalar ve bakıcılar sağlık teknolojilerine özel anlam ve önem atfetmenin yanı sıra bu teknolojileri umut, korku, belirsizlik ve toplumsal değerler gibi duygularla ilişkilendirirler. Dolayısıyla, hastalar, bireyler, bakıcılar ve toplumsal grupların ele alındığı değerlendirmede yukarıda belirtilen tüm hususlar göz önünde bulundurulur. Bu bölümün odak noktası hastalar ve hasta yakınları olduğundan, vatandaşların (sağlık hizmetlerinden yararlanan ancak çalışmanın kapsamına giren bir rahatsızlığı bulunmayan vatandaşlar) görüşleri, Hastalar ve Sosyal yönler bölümüne dahil edilmemiş ve Etik ve Yasal yönler bölümlerinde ele alınmaktadır.

Değerlendirmeler, Ek’te yer alan HTA Core Model® çerçevesinin (sürüm 3.0) “Patients and social aspects (SOC)” (Hastalar ve Sosyal yönler) başlıklı sekizinci bölümünde bulunan sorulara yanıt vermektedir.

9.2. Değerlendirme

Bu bölümde 3 madde ve 8 konu bulunmaktadır (Tablo 43). Tekrar belirtmek gerekirse, maddelerin tamamı DMARD’larla ilgili olmadığından yalnızca DMARD’larla ilgili maddeler seçilmiştir.

Tablo 43. Hastalar ve Sosyal Yönler Değerlendirme Alanları

Madde	Konu	Bilgi ve Kaynak
Hastaların perspektifleri	Bu rahatsızlıkla yaşamak nasıl bir deneyimdir? Hastaların teknolojiden beklentileri ve istekleri nelerdir? Bu teknolojiden neyi elde etmeyi ummaktadırlar? Hastalar değerlendirme kapsamındaki teknoloji hakkında ne düşünmektedir? Hasta yakınlarının üzerine binen yükler nelerdir? Yeni teknolojinin kalite güvence ve izleme sistemi nasıl organize edilmektedir?	Türkiye'deki uzman ve hasta temsilcileri görüşleri
Toplumsal gruplar ile ilgili hususlar	Hâlihazırda tedaviye yeterli erişim imkanı olmayan hasta grupları var mıdır? Bir grubun veya kişinin teknolojiye erişimini engelleyebilecek faktörler var mıdır?	Türkiye'deki uzman ve hasta temsilcileri görüşleri
İletişim ile ilgili hususlar	Tedavi seçenekleri hastalara nasıl açıklanmaktadır? Tedaviye uyumu artırmak için hangi belirli konular hastalara iletilebilir?	Türkiye'deki uzman ve hasta temsilcileri görüşleri

9.2.1. Hastalığın Toplum Üzerine Bindirdiği Yük ve Bakıma Erişim

RA tanısı alan hastalar, sürekli ağrı ile yaşamakta ve bu durum günlük aktivitelerini sınırlandırmaktadır. Özellikle el ve ayak parmaklarında etkili olan RA, hastada meydana getirdiği tıbbi, psikolojik ve sosyal etkilerle “insan” hayatını her yönden etkilemektedir. Sabah hissedilen ağrılar ve yorgunluk güne kötü başlanmasına yol açmaktadır. Kişinin kendi kendine bakımını ve günlük ev işlerini yapmasını zorlaştırmaktadır. Genellikle sabahları ellerde görülen şişlikler nedeniyle bardak tutmada yaşanan zorluklar, bileklerdeki ağrı nedeniyle eşya kaldırmada yaşanan zorluklar, dizlerin acıması nedeniyle tuvalete oturup kalkarken yaşanan zorluklar ve ayak parmaklarında enflamasyon nedeniyle sabahları yürümeye yaşanan zorluklar en yoğun olarak görülen şikayetlerdir. Hastalar ağrıları nedeniyle genellikle sosyal etkinliklerden kaçınmaktadır. Bunun neden olduğu izolasyon hastaların kendilerine olan güvenlerinin azalmasına neden olmakta ve temel ihtiyaçlar için başkalarına muhtaç hale gelmeye ilişkin korkularını artırmaktadır. Ağrılı epizotlar üretkenlik kaybına, gelir kaybına ve işsizliğe yol açarak kişinin üzerine ekonomik yükler bindirmektedir. Hastalığın bu denli şiddetli etkileri göz önüne alındığında, hastaların DMARD’lardan RA semptomlarını hiçbir yan etkiye yol açmadan ve yaşam kalitesini muhafaza ederek ortadan kaldırmasını beklemeleri son derece normaldir. Bu bağlamda, RA’da ağrının giderilmesi ve fonksiyon kaybının önlenmesi önemlidir. Daha sıkıntı verici fiziksel semptomlar giderildiğinde duygusal acılarda da iyileşme sağlanmaktadır (1,2).

RA tanısı doğrulandıktan sonra hekimler hastalara “ömür boyu” ilaç almak zorunda kalabilecekleri bilgisini verdiğinde hastalar genellikle çaresizlik ve ümitsizlik hissine kapılmaktadır. Bu hissin üzerinden gelinmesi genellikle güç olmakta ve tedaviyi yürüten hekimin ciddi çaba sarf etmesi gerekmektedir. DMARD’ların yan etkileri hafif veya orta şiddetli olmasına rağmen, metotreksat kaynaklı bulantı çoğu hastanın ilacı

biraktıktan sonra dahi unutamayacağı bir anı olmaktadır. DMARD'ların bağışıklık sistemini az ya da çok belirli bir ölçüde baskılıyor olması, hastaların hafızasında önemli bir yer işgal etmekte ve RA'nın geleneksel bitkisel tedavilerle tedavi edilmesini savunan ve DMARD'lara karşı çıkan kişilerce istismar edilmektedir. DMARD'lar hastanın şikayetleri geçtikten sonra da kullanılmaya devam edilmelidir. Hastalar ağrı çektikleri zamanları ilk başta kolayca unutmakta ve kullandıkları ilacın etkili olmadığı düşüncesine kapılmaktadır. DMARD'ların etkileri ilaç bırakıldıktan sonra 1,5-4 ay daha devam ettiğinden bazı hastalar, ilaç geçici olarak bırakıldığında ilacı gereksiz yere kullandıkları düşüncesine kapılabilirler. DMARD'ların enjeksiyon/infüzyon olarak kullanılması, oral yoldan alıma kıyasla daha zordur. Hepatik toksisite bu ilaçların başlıca risklerinden biridir (1,2).

RA özellikle orta yaş grubundaki kişileri etkilediğinden hemen engelleyici bir rahatsızlık değildir ve genellikle kendi kendine bakım yoluyla yönetilebilmektedir. Ancak, hastalığın zihinsel ve sosyal etkileri göz önünde bulundurulduğunda, özellikle hastalık aktivitesinin arttığı dönemlerde ailenin, arkadaşların ve iş arkadaşlarının desteği gereklidir. Hastanın aile fertleri ve akrabaları hastalık ve ilaçlar konusunda ne kadar fazla bilgiye sahip olursa hastaların beklentilerini de o kadar başarılı bir şekilde yönlendirebilirler.

Türkiye'de DMARD'lara erişim konusunda bireyler arasında fark yoktur. Ancak, sayıca az olmaları nedeniyle romatologlara erişim olanağı bölgeden bölgeye farklılık göstermektedir. TUKMOS'daki FTR müfredatında yer alan romatoloji başlığında eğitim almış olan FTR uzmanları DMARD tedavi sürecini yönetebilmektedir. bDMARD'lar yalnızca romatologlar ile FTR uzmanları tarafından reçetelenebilir. bDMARD'lar oldukça pahalı ilaçlar olsa da SGK, hastane sağlık kurulu tarafından rapor verilen RA hastalarının ilaç maliyetleri için %100 oranında geri ödeme yapmaktadır. Tedaviye devam edilip edilmeyeceğini ve başka DMARD'lar eklenip eklenmeyeceğini belirlemek üzere hastalık progresyonu her 3 ayda bir gözden geçirilir (3).

9.2.2. İletişim ile İlgili Hususlar ve Tedaviye Uyum Üzerindeki Etkiler

Gerekli olduğu durumlarda RA hastalarına DMARD'lar hakkında bilgi verilmektedir. Eğitim düzeyi arttıkça hastanın bilgi düzeyi de artmaktadır (2,3). RA gibi kronik hastalıklarda, yeterli bilgi sağlanması hastaların tedaviye uyumunun ve koruyucu önlemleri alma yönündeki motivasyonlarının artırılması açısından büyük önem arz etmektedir. Bu nedenle, hasta eğitimi RA yönetiminin ayrılmaz bir parçasıdır. Birçok çalışmada, hasta eğitimi ile bilgi düzeyini artırmanın RA kaynaklı engellilikleri azalttığı gösterilmiştir (4).

Bozbaş ve Gürer (2018) tarafından Türkiye'deki RA hastaları üzerinde yürütülen bir çalışmada, Türk hastaların hastalık hakkında yeterli bilgiye sahip olmadığı tespit edilmiştir. Çalışmada, RA ile egzersiz arasındaki ilişki hakkında yeterli bilgiye sahip olmadığından Türk hastaların birçoğunun düzenli egzersiz yapmadığı görülmüştür (5). Bu çalışmada, tedavi süreci boyunca iyi iletişimin önemi ve hastaların bilgi düzeyi ilgili bazı bulgular elde edilmiştir. Yaş arttıkça hasta bilgi düzeyinin arttığı tespit edilmiştir. Eğitim düzeyi ve sosyo-ekonomik statü yükseldikçe de bilgi düzeyi pozitif olarak etkilenmektedir. Ailelerinde RA öyküsü bulunan hastaların bilgi düzeyleri, diğer hastaların bilgi düzeylerine kıyasla daha yüksektir. Ayrıca, hastalığın süresinin de bilgi düzeyini etkilediği belirlenmiştir. Kısa süredir hasta olan hastalar, hastalık ve tedavi konusunda eğitim almaya, daha uzun süredir hasta olan hastalara kıyasla daha sıcak bakmaktadır. Konvansiyonel DMARD ve bDMARD kullanan hastaların farkındalık düzeyleri arasında fark yoktur.

DMARD'lar, RA hastalarına ilgili ilaç kullanımı olduğunda anlatılmaktadır. Ancak bu süre hastane şartlarında çok uzun değildir. Her hastaya ilaçların tek tek anlatılması da pratik bir uygulama olarak görülmektedir. Bu

nedenle hasta okulu veya hasta toplantıları ile bu bilgilerin verilmesi tercih edilmelidir. Hasta derneklerinin bu alanda faal olması gereklidir. SGK hasta eğitimi konusunda hasta derneklerini iş ortağı olarak kabul edip hasta eğitimine ayırdığı kaynağı hasta dernekleri üzerinden kullanarak eğitimin hastane dışına alınmasında önemli bir rol oynayabilir. Bugün için DMARD konusunda hasta eğitimleri yeter seviyede görülmemektedir (6).

9.3. Sonuç

Herhangi bir sağlık teknolojisinin nihai başarısı, söz konusu sağlık teknolojisini kullanan hastaların sosyal ve ekonomik yaşamları üzerinde yarattığı etkiyle ölçülür. DMARD'ların bulunması RA'nın tarihsel yönetiminde bir dönüm noktasıdır ve RA'nın başarıyla yönetilmesine yardımcı olmuştur. Yeni nesil bDMARD'lar başta olmak üzere bu ilaçlar RA'nın yol açtığı sıkıntıların önemli ölçüde azaltılmasına katkıda bulunmuştur. Türkiye'de RA hastalarının DMARD'lara erişimi konusunda sosyal veya ekonomik bir engelle karşılaşmadığı gözlemlenmiştir (6).

Türkiye'de ilaçlara erişim konusunda bireyler arasında herhangi bir ayrım yapılmamaktadır. RA tedavisi için DMARD'lara erişim konusunda da farklı bir durum söz konusu değildir. Herkes ilaçlara eşit erişim olanağına sahiptir. Türkiye Cumhuriyeti Anayasası, vatandaşlar için eşitlik ve kaliteli sağlık hizmetlerine erişim hakkını güvence altına almaktadır. Genel sağlık sigortası, Türkiye'deki çoğu hasta için sigorta güvencesi sağlamaktadır. Türkiye'de pazarlama izni olan ilaçların yanı sıra henüz Türkiye'de pazarlama izni olmayan ilaçları da kapsamaktadır. Bu sayede, RA hastaları ilaçların bulunurluğu veya satın alınabilirliği konusunda endişe duymadan tüm ilgili ve kaliteli ilaçlara erişebilmektedir (6).

Sağlık sisteminin, sağlık hizmetlerine eşit erişimi sağlamaya yönelik güçlü yapısına rağmen, hekimler ile hastalar arasındaki iletişimin etkinliğine dair endişeler sürmektedir. Çalışmalar hastaların RA ve DMARD'lar hakkındaki bilgi ve farkındalık düzeylerinin düşük olduğunu göstermiştir. Bu durum, tedaviye nihai uyum ve tedavi sonuçları üzerinde olumsuz bir etkiye yol açabilmektedir. Diğer hekimlerin, hemşirelerin ve hasta yakınlarının bakım sürecine yeterince katılımını sağlamak amacıyla iletişim stratejilerinin yeniden gözden geçirilmesi ve güçlendirilmesi gerekmektedir. Bunun için özel sektör ve hasta derneklerinin sağlık hizmetleri sunum sürecine daha fazla katılım sağlaması gerekmektedir (6).

9.4. Kaynakça

1. Hennell SL, Brownsell C, Dawson JK. (2004) Development, validation and use of a patient knowledge questionnaire (PKQ) for patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43:467-71.
2. Maggs FM, Jubb RW, Kemm JR. (1996) Single-blind randomised controlled trial of an educational booklet for patients with chronic arthritis. *Br J Rheumatol* 1996;35:775-7.
3. Helliwell PS, O'hara M, Holdsworth J, Hesselden A, King T, Evans P. (1999) A 12-month randomized controlled trial of patient education on radiographic changes and quality of life in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:303-8.
4. Sierakowska M, Klepacka M, Sierakowski SJ, Pawlak-Buś K, Leszczyński P, Majdan M, et al. (2016) Assessment of education requirements for patients with rheumatoid arthritis, based on the Polish version of the Educational Needs Assessment Tool (Pol-ENAT), in the light of some health problems - A cross-sectional study. *Ann Agric Environ Med* 2016;23:361-7.
5. Bozbas GT, Gurer G (2018) The Knowledge Level of Turkish Rheumatoid Arthritis Patients about Their Diseases. *Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi*, Ocak 2018; Cilt 23, Sayı 1
6. Dephi panel and uzman görüşmeleri, 2018.

10. YASAL YÖNLER

10.1. Giriş

Yasal yönler bölümünün amacı, sağlık teknolojisi değerlendirmesi (STD) yapacak kişilere, bir sağlık teknolojisini uygulamanın etkilerini ve sonuçlarını değerlendirirken göz önünde bulundurulması gereken kural ve düzenlemeleri tespit etmede yardımcı olmaktır. Hasta haklarını ve toplumsal menfaatleri korumak amacıyla kurallar ve düzenlemeler tesis edilmiştir. Bu kurallar ve düzenlemeler; hasta hakları mevzuatının, veri koruma mevzuatının veya genel olarak sağlık personelinin hak ve görevlerine dair hükümlerin kapsamında yer alabilir. Pazara erişim yetkisi veya ruhsatlandırma süreçleri STD'nin doğrudan odaklandığı konular arasında yer almamasına rağmen bu durum gelecekte değişebilir.

Değerlendirmeler, Ek'te yer alan HTA Core Model® çerçevesinin (sürüm 3.0) "Legal" (Yasal Yönler) başlıklı dokuzuncu bölümünde bulunan sorulara yanıt vermektedir.

10.2. Değerlendirme

Bu bölümde, 7 madde ve yaklaşık 15 konu bulunmaktadır (Tablo 44). Burada sadece ilgili olanlara yer verilmiştir.

Tablo 44. Yasal Yönler Değerlendirme Alanları

Madde	Konu	Bilgi ve Kaynak
Hasta özerkliği	Uygun bilgilerin kullanıcı veya hastaya sağlanmasına ilişkin ne tür yasal gereklilikler mevcuttur ve bu konu teknoloji uygulanırken ne şekilde ele alınmalıdır? Kimler küçük ve kısıtlılar için onay verebilmektedir?	Türkiye'de yürürlükteki ilgili mevzuat ve uzman görüşleri
Hasta mahremiyeti	DMARD'ların kullanımını sonucunda, hastanın mevcut bakımıyla doğrudan ilgili olmayan ve özel hayatın gizliliğinin ihlal edilmesine yol açabilecek ek bilgilerin ortaya çıkması olasılığı var mıdır? Mevzuat/bağlayıcı kuralların, hasta yakınlarının sonuçlar hakkında bilgilendirilmesinde öngördüğü gereklilikler nelerdir? Mevzuat/bağlayıcı kuralların, hasta verilerinin güvenliğinin sağlanmasında öngördüğü gereklilikler nelerdir ve bu konu DMARD'ların uygulanmasında nasıl ele alınmalıdır?	Türkiye'de yürürlükteki ilgili mevzuat ve uzman görüşleri
Sağlık hizmetlerinde eşitlik	Mevzuat/bağlayıcı kuralların, DMARD'lara eşit erişimi güvence altına alacak süreç veya kaynaklara ilişkin öngördüğü gereklilikler nelerdir?	Türkiye'de yürürlükteki ilgili mevzuat ve uzman görüşleri

Tablo 44. Devamı

Madde	Konu	Bilgi ve Kaynak
Ruhsat ve güvenlilik	Mevzuat/bağlayıcı kuralların, DMARD'ların güvenliliğine ilişkin öngördüğü gereklilikler nelerdir ve bu konu DMARD'ların uygulanmasında nasıl ele alınmalıdır?	Türkiye'de yürürlükteki ilgili mevzuat ve uzman görüşleri
Fikri mülkiyet ve sorumluluk	Fikri mülkiyet hakları ve potansiyel lisans ücretleri hakkında bilinmesi gereken hususlar nelerdir?	Türkiye'de yürürlükteki ilgili mevzuat ve uzman görüşleri

10.2.1. Hasta Özerkliği ve Hasta Hakları

a. Antik Tıpta Hasta Hakları

Hasta hakları konusu Türkiye'de görece yeni bir geçmişe sahip olsa da temelleri Hammurabi Kanunlarında belirlenen davranış kurallarına dayanmaktadır. Örneğin, Hammurabi kanunlarına göre bir hekimin kendi kusurlu davranışı sonucu hastanın ölümüne yol açması halinde hekimin elleri kesilir (1).

Antik Mısır metinlerine göre ilgili becerilere sahip hekimler tıp kurallarına uymaları halinde yargılanma korkusu olmadan tedavi uygulayabiliyordu. Roma Hukukuna göre hekimler ihmalleri ve deneyimsizlikleri nedeniyle sorumlu tutulabiliyordu (2).

b. Modern Tıpta Hasta Hakları

Birleşmiş Milletler'in 1948 yılında, İnsan Hakları Evrensel Bildirgesi'ni kabul etmesinden ve hasta haklarının Ekim 1949'da Londra'da Dünya Tabipler Birliği 3. Genel Kurulunda kabul edilen "Uluslararası Tıbbi Etik Kuralları"na dahil edilmesinden sonra hasta hakları üzerinde daha fazla düşünülen ve değerlendirme yapılan bir konu haline geldi (3). 1969'da Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) hastanelerle ilgili standartların revize edilmesi çerçevesi kapsamında, gizlilik, bilgi, aydınlatılmış onam, eşit ve insani muamele gibi konular tartışıldı. Amerikan Hastaneler Birliği 1973'te, Hasta Hakları Bildirgesini yayımladı. Bu bildirge dünyada, hasta haklarına ilişkin ilk modern yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Avrupa Birliği (AB) temel hasta haklarına, 7 Aralık 2000'de Fransa Nice'de imzalanan Avrupa Birliği Temel Haklar Bildirgesi'nin 35. maddesinde ve 1. bölüm'ün 3. ve 4. maddelerinde yer vermiştir. Bu bildirgede sağlık ve hasta haklarına yer verilmiştir; böylece AB hasta haklarını organizasyonel düzeyde ve kıta düzeyinde ilk kez vurgulamıştır (3).

Günümüz hukukunda, yasaların ve uluslararası antlaşmaların gelişen teknolojiye ve tıp bilimine paralel olarak süreç içinde değiştiği, insan ve hasta haklarının her geçen gün daha fazla önem kazandığı görülmektedir. Biyoloji ve Tıbbın Uygulanması Bakımından İnsan Hakları ve İnsan Haysiyetinin Korunması Sözleşmesi (İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesi), biyotipteki yeniliklerin kötüye kullanılmasını yasaklamaya ve insan haysiyetini korumaya yönelik uluslararası bir belgedir. Sözleşme, 4 Nisan 1997'de İspanya'nın Oviedo şehrinde imzaya açılmıştır, dolayısıyla Oviedo Sözleşmesi olarak da anılmaktadır. Bu uluslararası sözleşme, Avrupa Konseyi'nin biyotıp alanındaki gelişmelere ayak uydurmak için gösterdiği çabanın kanıtıdır; tamamen yaşam bilimleri hakkında kayda değer ilk çok taraflı bağlayıcı belgedir (4, 5, 6) .

Sözleşme, Türkiye'de 1 Aralık 1999'da yürürlüğe girmiştir ve Türkiye'de hasta haklarına ilişkin ilk bağlayıcı metin olma özelliğini kazanmıştır (7, 8, 9).

c. Türkiye Cumhuriyeti Anayasasında ve Yasalarında Hasta Hakları

Hasta hakları Türkiye Cumhuriyeti Anayasasında aşağıda özetlendiği gibi ele alınmaktadır.

- ▶ Hastanın kendi sağlığı hakkında bilgi talep etme hakkı,
- ▶ Hastanın sağlık kurumunu seçme ve değiştirme hakkı,
- ▶ Hastanın personeli öğrenme, seçme ve değiştirme hakkı,
- ▶ Hastanın öncelik sırasının belirlenmesini talep etme hakkı,
- ▶ Hastanın tıbbi gerekliliklere uygun olarak tanı, tedavi ve bakım hizmetleri alma hakkı,
- ▶ Hastanın bilgi gizliliği talep etme hakkı,
- ▶ Hastanın onayı olmadan tıbbi gözetim altında tutulmama hakkı,
- ▶ Hastanın tedaviyi reddetme ve durdurma hakkı,
- ▶ Tıbbi tedavi için hastanın aydınlatılmış onam verme hakkı,
- ▶ Hastanın mahremiyetine saygı gösterilmesini talep etme hakkı,
- ▶ Hasta güvenliği hakkı,
- ▶ Hastanın başvuruda bulunma, şikâyet etme ve yasal yolları kullanma hakkı.

Yasal açıdan en önemli konu hastaların sağlık durumlarını ve kendilerine sunulan tedaviyi yeterli derecede anlayabilecek durumda olmasıdır. Bu anlayış, hastanın uygun tedavi alma hakkını özgürce kullanabilmesi ve tedavinin faydalı olacağına ikna olmamaları halinde tedaviyi reddetme veya durdurma hakkını kullanabilmesi açısından mutlak önem arz etmektedir. Bu anlayışın temelinde kişinin zihinsel yetilerinin tam olarak fonksiyonel olması ve fiil ehliyetine sahip olması yatmaktadır.

Türk Medeni Kanunu Madde 9-14, fiil ehliyetine sahip kişiler hususunda yol göstericidir:

Türk Medeni Kanunu Madde 9: Fiil ehliyetine sahip olan kimse, kendi fiilleriyle hak edebilir ve borç altına girebilir.

Türk Medeni Kanunu Madde 10: Ayırt etme gücüne sahip ve kısıtlı olmayan her ergin kişinin fiil ehliyeti vardır.

Türk Medeni Kanunu Madde 11: Erginlik 18 yaşın doldurulmasıyla başlar. Evlenme kişiyi ergin kılar.

Türk Medeni Kanunu Madde 12: 15 yaşını dolduran küçük, kendi isteği ve velisinin rızasıyla mahkemece ergin kılınabilir.

Türk Medeni Kanunu Madde 13: Yaşının küçüklüğü yüzünden veya akıl hastalığı, akıl zayıflığı, sarhoşluk ya da bunlara benzer sebeplerden biriyle akla uygun biçimde davranma yeteneğinden yoksun olmayan herkes, bu Kanuna göre ayırt etme gücüne sahiptir.

Türk Medeni Kanunu Madde 14: Ayırt etme gücü bulunmayanların, küçüklerin ve kısıtlıların fiil ehliyeti yoktur.

Fiil ehliyeti aşağıda ayrıntılı olarak incelenmiştir:

- ▶ Türk Medeni Kanunu'na göre fiil ehliyeti, kişinin kendi fiilleriyle hak edebilmesi ve borç altına

girebilmesi anlamına gelir. Fiil ehliyeti bireylerin eylemlerinin amacını, sonuçlarını, kapsamını ve etkilerini anlayabilme ve bunlara uygun olarak karar alabilme yetisi olarak tanımlanabilir. Ergin olan, ayırt etme gücüne sahip olan ve kısıtlı olmayan kişilerin fiil ehliyeti vardır.

- ▶ Erginlik, kural olarak 18 yaşın doldurulmasıyla başlar. Bir kişi 18 yaş altındayken yalnızca aşağıdaki üç durumda ergin kılınır.
 - Birinci olarak: Kişi 17 yaşını doldurmuşsa ve yasal temsilcisinin izniyle evlenmişse,
 - İkinci olarak: Kişi 16 yaşını doldurmuşsa ve olağanüstü durumların ve pek önemli sebeplerin varlığı nedeniyle mahkemece evlenmesine izin verilmişse.
 - Üçüncü olarak: Kişi 15 yaşını doldurmuşsa, kendi isteği ve velisinin rızasıyla mahkemece ergin kılınmışsa.

Yukarıda belirtilen durumlarda kişi fiil ehliyetine sahip olabilecek kadar yeterli zihinsel erginliğe ulaşmış kabul edilir.

- ▶ Ayırt etme gücü; yaşının küçüklüğü yüzünden veya akıl hastalığı, akıl zayıflığı, sarhoşluk ya da bunlara benzer sebeplerden biriyle akla uygun biçimde davranma yeteneğinden yoksun olmama anlamına gelir.
- ▶ Kısıtlılık; Akıl hastalığı veya akıl zayıflığı, savurganlık, alkol veya uyuşturucu madde bağımlılığı, kötü yaşama tarzı, kötü yönetim, özgürlüğü bağlayıcı ceza, veya kişinin kendi talebi ile yaşlılığı, engelliliği, deneyimsizliği veya ağır hastalığı sebebiyle işlerini gerektiği gibi yönetemediğini ispat etmesi halinde mahkemece vesayet altına alınması anlamına gelir.

Yukarıdaki yasal hükümler uyarınca, fiil ehliyetine sahip her kişi kendisine uygulanacak tedavi veya teknoloji hakkında karar verebilir. Yalnızca tıbbi araştırma amacına yönelik tıbbi müdahalelerin küçüklere uygulanamayacağı ve dolayısıyla, uygulanacak tedavi veya teknolojinin, velinin izni ile uygulanacak olsa bile hastanın menfaatini gözetken en iyi seçenek olması gerektiği unutulmamalıdır. Türkiye’de Hasta Hakları Yönetmeliği ile kabul edilen bu durumla ilgili olarak, İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesinde net düzenlemeler bulunmaktadır.

Hasta Hakları Yönetmeliği Madde 35: Reşit ve mümeyyiz olmayanlara, tıbbi araştırma amacı güden tıbbi müdahaleler faydaları açıklanmadan tatbik edilemez. Tıbbi müdahalenin faydası öznel ve reşit olmayanlar ve onların velileri veya mümeyyiz olmayan ergin kişilerin yasal temsilcileri tarafından karar verilir. Yasal temsilci tarafından onam verilmeyen durumlarda, Madde 24’ün ikinci fıkrası hükmü uygulanır.

İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesi Madde 6:

1. Aşağıda, 17 ve 20. maddelere tabi olmak koşuluyla, muvafakat verme yeteneği bulunmayan bir kimse üzerinde tıbbî müdahale, sadece onun doğrudan yararı için yapılabilir.
2. Kanuna göre bir müdahaleye muvafakatini verme yeteneği bulunmayan bir küçüğe, sadece temsilcisinin veya kanun tarafından belirlenen makam, kişi veya kuruluşun izni ile müdahalede bulunabilir. Küçüğün görüşü, yaşı ve olgunluk derecesiyle orantılı bir şekilde, gittikçe daha belirleyici bir etken olarak göz önüne alınacaktır.
3. Kanuna göre, akıl hastalığı, bir hastalık veya benzer nedenlerden dolayı, müdahaleye muvafakat etme yeteneği bulunmayan bir yetişkine, ancak temsilcisinin veya kanun tarafından belirlenen kişi veya makamın izni ile müdahalede bulunulabilir. İlgili kişi mümkün olduğu ölçüde izin verme

sürecine katılacaktır.

4. Yukarıda 2 ve 3. paragraflarda belirtilen temsilci, makam, kişi veya kuruluşa, aynı şartlarda, Madde 5’te belirtilen bilgi verilecektir.

5. Yukarıda 2 ve 3. paragraflarda belirtilen izin, ilgili kişinin en fazla yararı bakımından her zaman geri çekilebilir.

10.2.2. Türkiye’de Aydınlatılmış Onama İlişkin Hukuki Düzenlemeler

Herhangi bir tıbbi müdahaleden önce zorunlu olarak bilgilendirilmiş onam alınması gerekliliğinin dayanağı, Türkiye Cumhuriyeti Anayasası madde 17/2’de “tıbbi zorunluluklar ve kanunda yazılı haller dışında kişinin vücut bütünlüğüne dokunulamaz” ifadesi ile açıkça belirtilmiştir.

Türkiye Cumhuriyeti Anayasası, hasta haklarına ilişkin tüm yasal ve diğer bağlayıcı hükümlerin tek dayanağıdır. Bu nedenle, Türk hukukunda hiçbir yasa, uluslararası antlaşma, kanun hükmünde kararname, tüzük veya yönetmelik Anayasa’ya aykırı olamaz.

İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesi Madde 5: Sağlık alanında herhangi bir müdahale, ilgili kişinin bu müdahaleye özgürce ve bilgilendirilmiş bir şekilde muvafakat etmesinden sonra yapılabilir. Bu kişiye, önceden, müdahalenin amacı ve niteliği ile sonuçları ve tehlikeleri hakkında uygun bilgiler verilecektir. İlgili kişi, muvafakatini her zaman, serbestçe geri alabilir.

Yargıtay tarafından 1977 yılında oybirliğiyle alınan bir karar, bilgilendirilmiş onam konusuna açıklık getirmektedir. Bu kararda; karar verme sürecinde yeterli bilgi verilmesi, bu bilginin değerlendirilmesi için yeterli zaman tanınması, hastanın serbest iradesiyle ve baskı altında kalmadan karar vermesinin önemi vurgulanmıştır. Yukarıdaki tüm hususlar dahil edilerek bilgilendirilmiş onam alınması her zaman pratik olmasa da (zaman kaybetmeden müdahale edilmesini gerektiren ve kişinin onam verebilmek iradesinin yerinde olmayabileceği acil durumlar düşünüldüğünde), mahkemeler hastayı bilgilendirmenin önemini vurgulamakta ve tedavinin veya tedaviyi uygulayanın hastanın sağlığına daha fazla zarar vermemesi gerektiğini ifade etmektedir.

10.2.3. Türkiye’de Hasta Mahremiyeti ve Verilerin Korunmasına İlişkin Hukuki Düzenlemeler

Hasta-hekim mahremiyeti, tıbbi gizliliğe ilişkin yasal bir kavramdır ve hasta ile doktor arasında geçen iletişimi ve hekim tarafından elde edilen kişisel bilgilerin mahkemede hasta aleyhine kullanılmamasını güvence altına alır. Bu husus Anglosakson hukuk sisteminin uygulandığı birçok yargı bölgesinde kanıt kurallarının bir parçasıdır. Hasta-hekim mahremiyeti kapsamına giren bilgilerin mahkemede kanıt olarak kullanılamayacağını yasa veya içtihat yoluyla kabul eden neredeyse her hukuk sistemi, bu mahremiyetin kapsamını tıbbi hizmet sunumu sırasında edinilen bilgilerle sınırlandırmaktadır. Bazı hukuk sistemlerinde, hasta ile hekim arasında geçen konuşmalar hem ceza hem de özel hukuk mahkemelerinde hasta-hekim mahremiyeti kapsamına giren bilgiler olarak değerlendirilebilir.

Kanunda yer alan uyulması zorunlu hükümler bunun istisnasıdır. Örneğin, kanunda belirtilen bulaşıcı hastalıklardan birini taşıyan bir hasta, hastalık tespit edilir edilmez en kısa süre içinde bildirilmek zorundadır. Bu aşamada, hastanın bu bilginin bildirilmesini isteyip istemediğine bakılmaz.

Hastanın kişisel bilgilerinin gizliliği, hasta mahremiyeti bağlamında değerlendirilir. Hastaya uygulanan

tüm tıbbi müdahalelerin hastanın mahremiyetini yeterli derecede gözetilen bir ortamda yürütülmesi gerekir. Hastaya uygulanan tıbbi müdahale sonucunda elde edilen bilgilerin belgelenmesi ve diğer herhangi bir kurum, yasal temsilci, refakatçi veya hekim ile iletişime geçilmesi gerekiyorsa bu bilgilerin bu bilgilere ihtiyaç duymayan kişi ve kurumlara ulaşmasının önüne geçilerek verilerin gizliliğinin korunması için gerekli tüm önlemler alınmalıdır. Kişisel verilerin korunması; küreselleşme ve ülkeler arasındaki artan veri trafiği nedeniyle uluslararası düzeyde yüksek toplumsal ve ekonomik önem arz eden bir konudur. Hastalara ait bilgilerin güvenli dijital ortamlarda bir arada tutulması, hastaların tedavisiyle ilgili olmayan kişinin belirlenmesine imkân veren bilgiler açıklanmaksızın hastaların sağlık durumu ve tedavileri hakkındaki kişisel olmayan bilgilerin araştırmaların geliştirilmesi amacıyla paylaşılmasına olanak sağlar. Bu nedenle, son yıllarda ülkelerin verilerin korunmasına ilişkin yasal altyapılarını uyumlulaştırmaya yönelik girişimler artış göstermiş ve uluslararası sözleşmeler hazırlanmıştır. Kişisel verilerin korunmasına ilişkin uluslararası düzenlemeler aşağıdaki gibidir:

- ▶ Kişisel Verilerin İşlenmesi ve Bu Türdeki Verilerin Serbest Dolaşımına Dair Bireylerin Korunması Hakkında 24 Ekim 1995 tarihli Avrupa Birliği Direktifi.
- ▶ 2016’da yürürlüğe giren AB Genel Veri Koruma Yönetmeliği ve AB Temel Haklar Bildirgesi (13, 14, 15).
- ▶ Ayrıca, hasta mahremiyeti konusu aşağıda belirtilen hasta haklarına ilişkin çeşitli yönetmeliklerde vurgulanmaktadır.

Hasta Hakları Yönetmeliği Madde 15

Hastaya;

- a) Hastalığın muhtemel sebepleri ve nasıl seyredeceği,
- b) Tıbbi müdahalenin kim tarafından nerede, ne şekilde ve nasıl yapılacağı ile tahmini süresi,
- c) Diğer tanı ve tedavi seçenekleri ve bu seçeneklerin getireceği fayda ve riskler ile hastanın sağlığı üzerindeki muhtemel etkileri,
- d) Reddetme durumunda ortaya çıkabilecek muhtemel fayda ve riskleri,
- e) Kullanılacak ilaçların önemli özellikleri,
- f) Sağlığı için kritik olan yaşam tarzı önerileri,
- g) Gerektiğinde aynı konuda tıbbi yardıma nasıl ulaşabileceği,

hususlarında bilgi verilir.

Hasta Hakları Yönetmeliği Madde 18/3

“Hastanın kendisinin bilgilendirilmesi esastır. Hastanın kendisi yerine bir başkasının bilgilendirilmesini talep etmesi halinde, bu talep kişinin imzası ile yazılı olarak kayıt altına alınmak kaydıyla sadece bilgilendirilmesi istenilen kişilere bilgi verilir.”

Hasta Hakları Yönetmeliği Madde 20

“İlgili mevzuat hükümleri ve/veya yetkili mercilerce alınacak tedbirlerin gerektirdiği haller dışında; kişi, sağlık durumu hakkında kendisinin, yakınlarının ya da hiç kimsenin bilgilendirilmemesini talep edebilir. Bu durumda kişinin kararı yazılı olarak alınır. Hasta, bilgi verilmemesi talebini istediği zaman değiştirebilir ve bilgi verilmesini talep edebilir.”

Hasta Hakları Yönetmeliği Madde 21

“Hastanın, mahremiyetine saygı gösterilmesi esastır. Hasta mahremiyetinin korunmasını açıkça talep de edebilir. Her türlü tıbbi müdahale, hastanın mahremiyetine saygı gösterilmek suretiyle icra edilir.”

Mahremiyete saygı gösterilmesi ve bunu istemek hakkı aşağıdakileri kapsar:

- a) Hastanın, sağlık durumu ile ilgili tıbbi değerlendirmelerin gizlilik içerisinde yürütülmesini,
- b) Muayenenin, teşhisin, tedavinin ve hasta ile doğrudan teması gerektiren diğer işlemlerin makul bir gizlilik ortamında gerçekleştirilmesini

Hasta Hakları Yönetmeliği Madde 23

Sağlık hizmetinin verilmesi sebebiyle edinilen bilgiler, kanun ile müsaade edilen haller dışında, hiçbir şekilde açıklanamaz.

Hasta Hakları Yönetmeliği Madde 24/1, 24/2 ve 24/7’te tıbbi müdahaleler sırasındaki rıza süreci açıklanmaktadır:

Tıbbi müdahalelerde hastanın rızası gerekir. Hasta küçük veya mahcur ise velisinden veya vasisinden izin alınır. Hastanın, velisinin veya vasisinin olmadığı veya hazır bulunmadığı veya hastanın ifade gücünün olmadığı hallerde, bu şart aranmaz.

Kanuni temsilcinin rızasının yeterli olduğu hallerde dahi, anlatılanları anlayabilecekleri ölçüde, küçük veya kısıtlı olan hastanın dinlenmesi suretiyle mümkün olduğu kadar bilgilendirme sürecine ve tedavisi ile ilgili alınacak kararlara katılımı sağlanır.

Hastanın rızasının alınmadığı hayati tehlikesinin bulunduğu ve bilincinin kapalı olduğu acil durumlar ile hastanın bir organının kaybına veya fonksiyonunu ifa edemez hale gelmesine yol açacak durumun varlığı halinde, hastaya tıbbi müdahalede bulunmak rızaya bağlı değildir. Bu durumda hastaya gerekli tıbbi müdahale yapılarak durum kayıt altına alınır. Ancak bu durumda, mümkünse hastanın orada bulunan yakını veya kanuni temsilcisi; mümkün olmadığı takdirde de tıbbi müdahale sonrasında hastanın yakını veya kanuni temsilcisi bilgilendirilir. Ancak hastanın bilinci açıldıktan sonraki tıbbi müdahaleler için hastanın yeterliği ve ifade edebilme gücüne bağlı olarak rıza işlemlerine başvurulur.

Tıbbi Deontoloji Tüzüğü Madde 4

“Tabip ve dış tabibi, meslek ve sanatının icrası vesilesiyle muttali olduğu sırları, kanuni mecburiyet olmadıkça, ifşa edemez.”

10.2.4. Türkiye’de Verilerin Korunmasına İlişkin Yasalar

Türkiye Cumhuriyeti mevzuatında bu konu, Hasta Hakları Yönetmeliğinde ve Kişisel Verilerin Korunması Kanununda düzenlenmektedir. Kişisel verilerin korunmasına ilişkin hükümlerin ihlal edilmesi, Türk Ceza Kanunu’nda da suç olarak tanımlanmıştır (12, 16, 17, 18, 19).

Kişisel veri, AB Genel Veri Koruma Yönetmeliğinde şu şekilde gibi tanımlanmaktadır; Kişisel veri, bir kişinin bireysel olarak belirlenmesine olanak sağlayan her türlü bilgidir. Tek bir bilgi kaleminden oluşabileceği gibi birbiriyle bağıntılı birçok bilgi kaleminden de oluşabilir. Bir kişinin adı, adresi, kimlik numarası, doğum tarihi, fotoğrafı, aracının plaka numarası (varsa), kredi kartı numaraları, parmak izi, IP

adresli ve sağlık raporları kişisel veri örneklerinden bazılarıdır.

7 Nisan 2016'da Türkiye'de kişisel verilerin korunmasına ilişkin 6698 sayılı Kişisel Verilerin Korunması Kanunu (Verilerin Korunması Kanunu) adlı yeni bir kanun yürürlüğe girmiştir. Türkiye'de bu konudaki ilk özel kanun niteliğinde olan bu kanun, kişisel verilerin korunmasını düzenlemektedir ve kişisel verileri işleyen kişi veya kuruluşların (veri sorumluları) uyması gereken yeni yükümlülükler getirmiştir.

Kişisel verilerin korunmasına ilişkin faaliyetler, özel düzenlemelere tabi belirli sektörler hariç olmak üzere, 2016'ya kadar Türkiye Cumhuriyeti Anayasasındaki tek bir hüküm ve Türk Ceza Kanunundaki birkaç hüküm ile düzenleniyordu. Bu hükümlerin hiçbiri gün geçtikçe karmaşık bir hal alan teknolojinin ihtiyaçlarına ve her gün işlenen ve aktarılan kişisel veri miktarına yanıt veremiyordu. Verilerin Korunması Kanunu, yürürlükte olan önceki düzenlemelere kıyasla, sürekli olarak artış gösteren toplanan ve işlenen kişisel veri hacmine ilişkin ihtiyaçlara yanıt vermeyi amaçlayan modern bir kanundur.

Verilerin Korunması Kanunu, Türkiye Cumhuriyeti mevzuatının AB mevzuatıyla uyumlulaştırılmasına yönelik bir adımdır ve verilerin korunmasına ilişkin 95/46/EC sayılı direktifi (Veri Koruma Direktifi) temel almaktadır. Bununla birlikte, bu yeni Verilerin Korunması Kanunu, önceki Veri Koruma Direktifine benzerlik taşımakta olup direktifin bire bir aynısı değildir ve Kişisel Verilerin Korunması Kanunu açısından, ikisi arasındaki farklar iyileştirmeden ziyade eksiklik olarak değerlendirilebilir.

AB ayrıca kişisel verilerin işlenmesi ve serbest dolaşımı bakımından bireylerin korunmasına ilişkin 679/2016 sayılı yönetmelik (AB) Genel Veri Koruma Yönetmeliği (GDPR) ile kişisel verilerin korunmasına ilişkin yeni mevzuatı yürürlüğe koymuştur ve Verilerin Korunması Direktifini yürürlükten kaldırmıştır. Sonuç olarak, her ne kadar Verilerin Korunması Kanunu artık AB mevzuatından uzaklaşmış olsa da Türkiye'nin kişisel verilerin korunmasına ilişkin bir kanun çıkarmamış olsaydı karşılaşacağı senaryoya kıyasla yine de AB mevzuatına daha yakın bir pozisyondaydı.

2017'de, Türkiye kişisel veriler bakımından birçok önemli faaliyete sahne oldu:

Kişisel Verileri Koruma Kurumu kuruldu. Kişisel Verilerin Korunması Kanununda belirtilen çeşitli kavramlarla ilgili olarak birçok kılavuz yayımlandı. Kurum tarafından hazırlanan üç yönetmelik (Türkiye Cumhuriyeti kanunlarına göre ikincil mevzuat kapsamına girer) 2017'de yürürlüğe girdi. Yayımlanan bu üç yönetmelik aşağıdakilerdir:

1. Veri Sorumluları Sicili Hakkında Yönetmelik
2. Kişisel Verilerin Silinmesi, Yok Edilmesi veya Anonim Hale Getirilmesi Hakkında Yönetmelik
3. Kişisel Verileri Koruma Kurulu Çalışma Usul ve Esaslarına Dair Yönetmelik

Türkiye'deki kişisel verilerin korunmasına ilişkin hükümlere odaklanarak bu yeni mevzuatın farklı yönlerini kısaca aşağıda ele alınmaktadır. Tartışılan yükümlülükler Türkiye'de ikamet eden kişilerin kişisel verilerinin işlenmesiyle ilgili olarak hem Türkiye sınırları içindeki hem de dışındaki veri sorumluları için geçerlidir.

10.2.5. Türkiye Cumhuriyeti Verilerin Korunması Kanununda Yer Alan Önemli Kavramlar ve Tanımlar

Kişisel Verilerin Korunması Kanununun getirdiği en önemli gelişmelerden biri, kişisel verilerin korunmasıyla ilgili en önemli kavramlardan bazılarının resmi ve genel kabul gören tanımlarını ortaya koymasındır. Bu kavramlar ve tanımları aşağıdaki gibidir:

10.2.6. Kişisel Veri

Kimliği belirli veya belirlenebilir gerçek kişiye ilişkin her türlü bilgi olarak tanımlanmaktadır. Verilerin Korunması Kanunu yürürlüğe girmeden önce tüzel kişilerle ilgili bilgilerin kişisel veri olarak sınıflandırılıp sınıflandırılmayacağına ilişkin tartışmalar mevcuttu. Bu yeni kişisel veri tanımı sadece bireylerin (gerçek kişilerin) kişisel verilere sahip olabileceğini ifade ederek söz konusu tartışmalara nokta koymuştur.

a. Özel Nitelikli Kişisel Veri

Yalnızca tanımda listelenen veri türleriyle sınırlıdır. Özel nitelikli veriler aşağıdakilerle ilgili veriler olarak tanımlanmıştır:

- ▶ Irk
- ▶ Etnik köken
- ▶ Siyasi düşünceler
- ▶ Felsefi inanç
- ▶ Din, mezhep veya diğer inançlar
- ▶ Kılık ve kıyafet
- ▶ Dernek, vakıf ya da sendika üyeliği
- ▶ Sağlık durumu
- ▶ Cinsel hayat
- ▶ Ceza mahkumiyeti ve güvenlik tedbirleri
- ▶ Biyometrik ve genetik veriler

b. Açık Rıza

Belirli bir konuya ilişkin, bilgilendirilmeye dayanan ve özgür iradeyle açıklanan rıza olarak tanımlanmaktadır.

c. Kişisel Verilerin İşlenmesi

Kişisel veri kullanılarak yürütülen her türlü işlem olarak tanımlanmaktadır.

d. Veri Sorumlusu

Kişisel verilerin işleme amaçlarını ve vasıtalarını belirleyen, veri kayıt sisteminin kurulmasından ve yönetilmesinden sorumlu olan gerçek veya tüzel kişi olarak tanımlanmaktadır.

e. Veri İşleyen

Veri sorumlusunun verdiği yetkiye dayanarak onun adına kişisel verileri işleyen gerçek veya tüzel kişi olarak tanımlanmaktadır.

Veri sorumlusunun verdiği yetkiye dayanarak onun adına kişisel verileri işleyen gerçek veya tüzel kişi olarak tanımlanmaktadır.

f. Kişisel Verilerin İşlenmesi

Özel Nitelikli Olmayan Kişisel Verilerin İşlenmesinin Hukuki Gerekçeleri

Verilerin Korunması Kanununda, kişisel verilerin işlenmesine ilişkin genel kural olarak bu verilerin yalnızca ilgili kişinin açık rızasıyla işlenebileceği ifade edilmektedir.

Bu tanım, her rıza türünün Verilerin Korunması Kanunu uyarınca yeterli sayılmayacağı anlamına gelmektedir. İlgili kişinin neye rıza verdiğini bilmesi ve rızasını açıkça ifade etmesi gerekir.

Örneğin, Türkiye’de İngilizce bilmeyen bir kişiden İngilizce dilinde alınan bir rıza açık rıza sayılmayacaktır.

g. Açık Rıza ile İlgili Kaygılar

Verilerin Korunması Kanununda, kişisel verilerin işlenmesine ilişkin genel kural olarak rıza alınması gerekliliği ifade edildikten sonra, veri sorumlusunun kişisel verileri ilgili kişinin açık rızası olmadan işlenmesine olanak sağlayan ek hukuki gerekçeler açıklanmaktadır. Bu durum, açık rızanın kişisel verilerin işlenmesi için tercih edilen hukuki gerekçe olup olmadığına dair şüphe uyandırmaktadır. Bununla birlikte, Türkiye Cumhuriyeti Anayasasında kişisel verilerin işlenmesi için açık rıza ile diğer hukuki gerekçeler arasında ayırım yapılmadığından, Verilerin Korunması Kanununda benimsenen yapı kabul edilmelidir.

h. Açık Rıza Gerektirmeyen Ek Hukuki Gerekçeler

Kişisel veriler aşağıdaki durumlarda ilgili kişinin açık rızası olmadan işlenebilir:

- ▶ Kanunlarda açıkça öngörülen hallerde,
- ▶ Fiili imkânsızlık nedeniyle rızasını açıklayamayacak durumda bulunan veya rızasına hukuki geçerlilik tanınmayan kişinin kendisinin ya da bir başkasının hayatı veya beden bütünlüğünün korunması için zorunlu olan hallerde,
- ▶ Bir sözleşmenin kurulması veya ifasıyla doğrudan doğruya ilgili olması kaydıyla, sözleşmenin taraflarına ait kişisel verilerin işlenmesinin gerekli olduğu hallerde,
- ▶ Veri sorumlusunun hukuki yükümlülüğünü yerine getirebilmesi için zorunlu olan hallerde,
- ▶ Verilerin ilgili kişinin kendisi tarafından alenileştirildiği hallerde,
- ▶ Bir hakkın tesisi, kullanılması veya korunması için veri işlenmesinin zorunlu olduğu hallerde,
- ▶ İlgili kişinin temel hak ve özgürlüklerine zarar vermemek kaydıyla, veri sorumlusunun meşru menfaatleri için veri işlenmesinin zorunlu olduğu hallerde.

i. Özel Nitelikli Kişisel Verilerin İşlenmesinin Hukuki Gerekçeleri

Tüm özel nitelikli kişisel veriler, yalnızca ilgili kişinin açık rızasıyla işlenebilir.

Bu gibi verilerin işlenmesine ilişkin ek hukuki gerekçeler bakımından, Verilerin Korunması Kanununda özel nitelikli kişisel veriler iki farklı kategoriye ayrılmaktadır:

1. Sağlık veya cinsel hayat ile ilgili kişisel veriler
2. “Diğer” özel nitelikli kişisel veriler.

Sağlık veya cinsel hayat ile ilgili kişisel verilerin işlenmesi için ek hukuki gerekçelerin kapsamı oldukça sınırlı olduğundan bu veriler diğer özel nitelikli verilere kıyasla daha katı bir şekilde korunur. Ancak, sağlık veya cinsel hayat ile ilgili kişisel veriler yalnızca sır saklama yükümlülüğüne tabi kişiler veya yetkili kurum ve kuruluşlar tarafından aşağıdaki amaçlarla ilgili kişinin açık rızası alınmaksızın işlenebilir:

- ▶ Kamu sağlığının korunması,
- ▶ Koruyucu hekimlik,

- ▶ Tıbbi teşhis,
- ▶ Tedavi ve bakım hizmetlerinin yürütülmesi,
- ▶ Sağlık hizmetleri ile finansmanının planlanması ve yönetimi

Diğer türden özel nitelikli kişisel veriler yalnızca Türk hukukunda izin verildiği ölçüde işlenebilir.

Ek olarak, Verilerin Korunması Kanununda, özel nitelikli kişisel verilerin işlenebilmesi için Kurum tarafından belirlenen “yeterli önlemlerin” alınması gerektiği belirtilmektedir.

Bununla birlikte, sağlık verilerinin işlenmesini sıkı şekilde sınırlandıran yönetmelikler ve mevzuat nedeniyle sağlık araştırmalarında ve diğer sektörlerde sıkıntılar yaşanabileceğinin vurgulanması gerekir.

j. Üçüncü Kişilere Veri Aktarımı

İlgili kişinin açık rızasının alınması veya yukarıda belirtilen hukuki gerekçelerden (yukarıdaki “Açık rıza gerektirmeyen ek hukuki gerekçeler” bölümüne bakınız) birinin veri aktarımı açısından geçerli olması halinde, özel nitelikli olmayan ve özel nitelikli kişisel veriler üçüncü kişilere aktarılabilir.

Veri sorumlularının veya veri toplayan kişilerin hastalara ait kişisel verilerin güvenliğinin sağlanmasına ilişkin sorumlulukları

1. Verileri Silme, Yok Etme veya Anonim Hale Getirme Yükümlülüğü

Verileri işleme gerekçelerinin ortadan kalkması halinde ilgili tüm kişisel veriler, veri sorumlusu tarafından otomatik olarak ya da ilgili kişinin talebi üzerine silinmeli, yok edilmeli veya anonim hale getirilmelidir (Verilerin Korunması Kanunu, Madde 7). Bu nedenle, veri sorumluları verileri işleme gerekçelerinin düzenli olarak izlenebileceği ve değerlendirilebileceği bir altyapı kurmalıdır. Kurum bu konuya açıklık getirmek için Kişisel Verilerin Silinmesi, Yok Edilmesi veya Anonim Hale Getirilmesi Hakkında Yönetmeliği yayımlamıştır. Bu yönetmelik uyarınca, her veri sorumlusu kişisel verilerin silinmesi, yok edilmesi ve anonim hale getirilmesi ile ilgili bir dahili politika geliştirip uygulamaya koymalıdır. Bu dahili politika, veri sorumlusu tarafından tutulan tüm kişisel verilerin düzenli olarak izlenmesine olanak sağlayan bir sistem olmalıdır. Düzenli izleme faaliyeti altı aylık veya daha kısa aralıklarla gerçekleştirilmelidir. Her izleme oturumunda, veri sorumlusu kişisel verilerin tutulmasına ilişkin hukuki gerekçelerin hâlâ varlığını sürdürüp sürdürmediğini belirlemelidir. Tutulması için hiçbir hukuki gerekçe bulunmayan kişisel veriler mevcutsa ilgili kişisel veriler silinmeli, yok edilmeli veya anonim hale getirilmelidir.

2. Hastaları Bilgilendirme Yükümlülüğü

Yeni Kişisel Verilerin Korunması Kanunu uyarınca, veri sorumluları kişisel verileri işlerken ilgili kişiyi bilgilendirmek zorundadır. Bu yükümlülük çerçevesinde, veri sorumlusu ilgili kişiye aşağıdaki bilgileri vermelidir:

- ▶ Veri sorumlusunun ve onun temsilcisinin (varsa) kimliği.
- ▶ Verilerin ne amaçla işlendiği.
- ▶ Kişisel verileri toplamanın ve işlemenin hukuki gerekçeleri.
- ▶ Kişisel verileri toplama yöntemi.
- ▶ Kişisel Verilerin Korunması Kanununun 11. Maddesi uyarınca ilgili kişilerin hakları (aşağıya bakınız).

İlgili kişileri bilgilendirme yükümlülüğünü yerine getirmeyen veri sorumlularına 5.000 TL ile 100.000 TL

arasında bir idari para cezası verilir. Ek olarak, veri sorumluları Verilerin Korunması Kanununun 11. Maddesi uyarınca ilgili kişilere verilen hakların kullanılabilmesi için gerekli iletişim ve izleme sistemlerini kurmalıdır.

3. Veri Güvenliğiyle İlgili Yükümlülükler

Veri sorumluları gerekli tüm teknik ve idari önlemleri alarak aşağıda sıralanan yükümlülükler dahil ancak yalnızca bunlarla sınırlı olmamak üzere verilerin korunmasına ilişkin tüm yükümlülükleri yerine getirmek zorundadır. Verilerin Korunması Kanunu, Madde 12:

- ▶ Kişisel verilerin hukuka aykırı olarak işlenmesini önlemek.
- ▶ Kişisel verilere hukuka aykırı olarak erişilmesini önlemek.
- ▶ Kişisel verilerin muhafazasını sağlamak.

Bir üçüncü kişiye kişisel verileri işleme yetkisini veren veri sorumlusu, bu idari önlemlerin ve güvenlik önlemlerinin alınmasından veri işleyenle birlikte müştereken sorumlu olacaktır. Bu önlemler alınmazsa veri sorumlularına 15.000 TL ile 1.000.000 TL arasında bir idari para cezası verilir.

Veri ihlali meydana gelmesi durumunda, veri sorumlusu izinsiz erişimi en kısa süre içinde hem ilgili kişiye hem de Kişisel Verileri Koruma Kuruluna bildirmelidir.

4. Şikâyet Başvurularıyla İlgili Yükümlülükler

Verilerin Korunması Kanunu uyarınca, ilgili kişiler veri sorumluları hakkında şikâyet başvurusunda bulunabilir ve veri sorumlularını Verilerin Korunması Kanunu kapsamındaki yükümlülüklerini yerine getirmeye zorlayabilir. Başvuru yazılı olarak veya Kurulun belirleyeceği diğer yöntemlerle veri sorumlusuna iletilmelidir (Verilerin Korunması Kanunu, Madde 13). Verilerin Korunması Kanununda bu başvuruların en geç 30 gün içinde sonuçlandırılması gerektiği belirtilmektedir. Başvurunun veri sorumlusu tarafından değerlendirilmesinin ardından yanıt (olumlu veya olumsuz) yazılı olarak veya elektronik ortam yoluyla iletilecektir.

5. Veri Sorumluları Sicili

Veri sorumluları için Veri Sorumluları Siciline kaydolma yükümlülüğü getirilmiştir (Verilerin Korunması Kanunu, Madde 16). Ancak, Verilerin Korunması Kanunuyla bu yükümlülüğün getirilmiş olmasına rağmen, bu yükümlülüğün nasıl uygulanacağı 2017'nin sonuna kadar net olarak açıklanmamıştı. Kurul tarafından 30 Aralık 2017'de veri sorumlularının Veri Sorumluları Sicili açısından yerine getirmeleri gereken yükümlülükleri ayrıntılı olarak açıklayan Veri Sorumluları Sicili Hakkında Yönetmelik yayımlandı. Bu yönetmelikle birlikte, Veri Sorumluları Siciline kaydolma yükümlülüğünün sadece çevrimiçi olarak sicile bildirimde bulunmaktan daha fazlasını içeren bir işlem olduğu, kapsamlı bir hazırlık süreciyle bir dizi yükümlülüğün yerine getirilmesi gerektiği ortaya çıktı.

6. Veri Envanteri

Veri sorumlularının Veri Sorumluları Sicili ile ilişkili birinci ve en önemli yükümlülüğü, sicile kaydolmadan önce kişisel veri işleme envanteri hazırlamaktır. Bu envantere daha sonra Veri Sorumluları Sicilinin web sitesi yoluyla çevrimiçi olarak erişilebilecektir.

Her veri sorumlusu faaliyetlerini kapsamlı bir şekilde gözden geçirmeli, kişisel verileri herhangi bir şekilde kullandığı noktaları belirlemeli ve her bir kişisel veri süreci için aşağıdaki öğelerin listesini çıkarmalıdır:

- ▶ İşleme faaliyetinin amacı.
- ▶ Kişisel verinin kategorisi.
- ▶ Alıcı grubu.
- ▶ İlgili kişi grubu.
- ▶ Maksimum tutma süresi.
- ▶ Kişisel verinin yurt dışına aktarılıp aktarılmayacağı.
- ▶ Veri güvenliği için alınan önlemler.

Veri sorumlularının, Veri Sorumluları Sicili ile ilişkili ikinci önemli yükümlülüğü, veri sorumlusunun Türkiye’de yerleşik olup olmadığına bağlı olarak bir irtibat kişisi veya yetkili temsilci atamaktır.

Türkiye’de yerleşik olan veri sorumluları, irtibat kişisi olarak bir gerçek kişi atamalıdır. Yabancı şirketlerin Türk bağlı kuruluşlarının, kişisel veri işleyen bağlı kuruluşlar olmaları halinde bu kategoriye girdikleri belirtilmelidir (Türkiye’deki iş kapasiteleri ne kadar küçük olursa olsun). İlgili kişiler ile veri sorumluları arasındaki iletişimi kurmaktan sorumlu olan bu gerçek kişinin adı ve iletişim bilgileri çevrimiçi olarak yayımlanacaktır.

Türkiye dışında yerleşik olan veri sorumluları bir temsilci atamalıdır. Temsilci bir tüzel kişi veya gerçek kişi olabilir. Temsilci ataması, veri sorumlusu tarafından noter onaylı ve apostilli (veya diğer yöntemlerle yasal olarak onaylanmış) bir karar yoluyla yapılmalıdır. Temsilci, veri sorumlusunun Kurul, Veri Koruma Kurumu ve ilgili kişilerle kuracağı iletişimlerde irtibat noktası görevi göreceklerdir.

Veri Sorumluları Siciline kaydolma yükümlülüğünü yerine getirmeyen veri sorumlularına 20.000 TL ile 1.000.000 TL arasında bir idari para cezası verilir.

7. İlgili Kişilerin Hakları

Verilerin Korunması Kanunu’nun 11. maddesi ilgili kişilere, veri sorumluları tarafından uyulması gereken bazı haklar vermektedir. İlgili kişi aşağıdaki haklara sahiptir:

1. Kişisel veri işlenip işlenmediğini öğrenme.
2. Kişisel verileri işlenmişse buna ilişkin bilgi talep etme,
3. Kişisel verilerin işlenme amacını ve bunların amacına uygun kullanılıp kullanılmadığını öğrenme.
4. Yurt içinde veya yurt dışında kişisel verilerin aktarıldığı üçüncü kişileri bilme.
5. Kişisel verilerin eksik veya yanlış işlenmiş olması halinde bunların düzeltilmesini isteme.
6. Kişisel verilerin işlenmesine ilişkin hukuki gerekçenin ortadan kalkması halinde ilgili kişisel verilerin silinmesini veya yok edilmesini isteme.
7. Kişisel verilerinin düzeltilmesi ve silinmesine ilişkin taleplerinin bu kişisel verilerin aktarılmış olduğu üçüncü taraflara bildirilmesini isteme (yukarıdaki “Veri sorumlularının kişisel verilerle ilgili sorumlulukları” ve “Verileri silme, yok etme veya anonim hale getirme yükümlülüğü” bölümlerine bakınız).

8. İşlenen verilerin münhasıran otomatik sistemler vasıtasıyla analiz edilmesi suretiyle kişinin kendisi aleyhine bir sonucun ortaya çıkmasına itiraz etme.
9. Kişisel verilerinin kanuna aykırı olarak işlenmesi sebebiyle zarara uğraması halinde zararın giderilmesini talep etme.

10.2.7. Sağlık Hizmetlerinde Eşitlik

Türkiye’de genel olarak ilaçlara erişim konusunda bireyler arasında herhangi bir ayırım yapılmamaktadır; RA tedavisi için DMARD’lara erişim konusunda da farklı bir durum söz konusu değildir. Herkes ilaçlara eşit erişim olanağına sahiptir. Önceki bölümlerde de anlatıldığı üzere, Türkiye Cumhuriyeti Anayasası, vatandaşlar için eşitlik ve kaliteli sağlık hizmetlerine erişim hakkını güvence altına almaktadır.

Aralık 2018 itibarıyla, Türkiye nüfusunun %98,5’i Türkiye Cumhuriyeti sosyal güvenlik sisteminin kapsamı içindedir. DMARD’lar sosyal güvenlik sisteminin geri ödeme kapsamından yararlanmaktadır. SGK Türkiye’de ruhsatlı ve geri ödeme kapsamındaki ilaçlar için bu nüfusu sosyal güvence kapsamına almaktadır.

Belirli bir ilaç Türkiye’de ruhsatlandırılmamışsa veya Türkiye’de piyasada bulunamıyorsa bu ilaç yurt dışından temin edilebilir. Türkiye’de bulunmayan ve yurt dışından temin edilmesi gereken tüm ilaçlar uzman bir hekim tarafından reçetelenmeli ve ilacın yurt dışından tedarik edilmesi için Sağlık Bakanlığı onayı alınmalıdır. Daha sonra, hasta ilacın yurt dışından temin edilmesi için Türk Eczacıları Birliği’ne başvurmalıdır. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığının, yurt dışından temin için Sağlık Bakanlığından ayrıca izin alınması gerekmeyen ilaçları içeren yurt dışından temin edilebilecek onaylı ilaçlar listesi (Yurt Dışı İlaç Listesi) bulunmaktadır. Dolayısıyla, halihazırda Sağlık Bakanlığının bu listesinde yer alan ilaçların yurt dışından temin edilmesi daha kolaydır. Bu durum, biyolojik ve hedefe yönelik sentetik DMARD’lar gibi bazı daha yeni DMARD’lar için geçerli olabilir.

Türkiye Büyük Millet Meclisi yakın dönemde Türk Eczacıları Birliği’nin Türkiye’de ruhsatlı olmayan veya piyasada bulunamayan ilaçların temini üzerindeki tek kurum olma özelliğini ortadan kaldıran yeni bir yasaı kabul etmiştir. Türkiye Büyük Millet Meclisi, Sosyal Güvenlik Kurumuna, Sağlık Bakanlığı’nın uygun göreceği kurum ve kuruluşlara ve Türk Eczacıları Birliği’ne yurt dışından bu ilaçların temini yetkisini vermiştir. Bu gelişmenin, ilaçlara erişim konusunda bireyler arasındaki eşitsizliği daha da azaltması umulmaktadır.

Genel olarak ilaçlara eşit erişim ilkesi bakımından, Türkiye Cumhuriyeti sosyal güvenlik sisteminin geri ödeme kapsamına aldığı ilaçların yeniden gözden geçirilmesi gerekebilir. Sosyal güvenlik sistemi bazı ilaçlar için geri ödeme yaparken, bazı ilaçlar için geri ödeme yapmamaktadır.

10.2.8. DMARD’ların Güvenliliği ve Yasal Hükümler

Hasta Hakları Kurulu, özel sağlık kurum ve kuruluşları, kamu hastaneleri, ağız diş sağlığı merkezleri, aile sağlığı merkezleri ve toplum sağlığı merkezlerinden gelen başvuruları değerlendiren, karara bağlayan, öneri sunan ve düzeltici işlemleri belirleyen bir birimdir (Hasta Hakları Yönetmeliği). Yönetmelik kapsamındaki işlemleri gerçekleştirmek amacıyla İl Sağlık Müdürlüğü bünyesinde uygun görülen yerlerde birden fazla kurul oluşturulabilir. Kurul, başkan, sendika işyeri temsilcisi, kurum temsilcisi, dernek temsilcisi ve

vatandaştan oluşur. İl Sağlık Müdürü veya görevlendireceği hasta hakları koordinatörü veya sağlık müdür yardımcısı başta olmak üzere en az lisans mezunu, hasta hakları konusunda deneyimi veya eğitimi olan, tercihen idari pozisyonu bulunan bir üye kurula başkanlık eder. Diğer kurul üyeleri şikayet edilen personelin varsa üyesi olduğu sendikanın işyeri temsilcisi, şikayet edilen personelin görev yaptığı kurumun ildeki üst yöneticisi tarafından görevlendirilen bir kurum temsilcisi, şikayet edilen personel özel sağlık kuruluşunda ise kuruluş mesul müdürü tarafından görevlendirilen bir temsilci, şikayet edilen personel askeri hastanede ise, askeri hastane başhekimliğince görevlendirilen bir temsilci, hasta hakları derneklerinden bir temsilci, hasta hakları derneği yoksa ya da temsilci bildirmemişse tüketici derneklerinden bir temsilci, valilikçe görevlendirilen bir vatandaştan oluşur (2014/30 Sayılı Hasta Hakları Uygulamaları Genelgesi).

Hastanelerdeki hasta hakları birimleri bu bağlamda kurulmuştur. Hasta iletişim Birimi Sorumlusu, öncelikli olarak hasta hakları konusunda eğitimi bulunan sosyal hizmet uzmanı, psikolog, iletişim fakültesi mezunları ya da müfredatında iletişim, halkla ilişkiler dersi bulunan fakülteler olmak üzere en az lisans mezunu kişiler arasından sağlık kuruluşunun teklifi, varsa sağlık kuruluşunun idari olarak bağlı olduğu ildeki üst kuruluşunun ve sağlık müdürlüğünün uygun görüşü, Valiliğin onayı ile görevlendirilir. Görevine aynı usulle son verilir. Hasta hakları konusunda eğitimi olmayan kişiler hasta iletişim birim sorumlusu olarak görevlendirilemez. Ancak sağlık tesisinde eğitim almış personel bulunmadığı hallerde şartlara uygun birim sorumlusu görevlendirilir. Sorumlunun en geç 3 ay içinde eğitim alması sağlanır.

Hasta hakları eğitimi veya eğitici eğitimi sertifikası olan hasta iletişim birim sorumlularının tekrar eğitim almasına gerek yoktur. Hasta iletişim birim sorumlusu, kendi isteği, tayin, istifa, sözleşme feshi, işten ayrılma sebepleri ve inceleme/soruşturma raporunda görev ve görev 'yeri değişikliği önerilmesi sonucunda görevden alınabilir. Bir defada kesintisiz 3 aydan fazla izne ayrılır ise yerine yeni bir görevlendirme yapılır. 3 aydan az olan resmi izin ve raporlarda kurum/kuruluş üst yöneticisi tarafından, birim sorumlusu vasıllarına uygun personel arasından izin/rapor dönemi süresince görevlendirme yapılır.

Sağlık hizmetlerinden yararlanan hastalar ve onların akrabaları hastaneye ilk başvurdukları sırada veya tanı, tedavi, hastanede yatış ve takip aşamasında karşılaştıkları tüm hak ihlalleri için birçok farklı yoldan başvuruda bulunabilir (19). Hasta ve yakınları tarafından, sağlık hizmet sunucularına ilişkin başvurular kurumun web sitesine, doğrudan hasta iletişim birimine veya İl Sağlık Müdürlüğüne yapılabilir. HBBS'ye, sağlık tesislerine yönelik şikayet, sorun-çözme, görüş- öneri veya teşekkür başvurusu yapılabilir. Bu başvuru ilgili sağlık tesisi hasta iletişim birimi tarafından işleme alınır. Hasta veya yakını tarafından hasta iletişim birimine doğrudan başvuru yapılması halinde. Başvuru kimlik ibrazıyla yazılı olarak alınır. Yazılı başvuru tarayıcıdan geçirilerek HBBS'ye doğrudan başvuru olarak kaydedilir. Süreç hakkında başvuran bilgilendirilir. İl Sağlık Müdürlüğü'ne yapılan başvurulardan HBBS'de bulunan sağlık kuruluşlarına ilişkin olanlar hasta hakları koordinatörlüğünce sisteme kaydedilerek süreç başlatılır.

10.2.9. Hukuk Kurallarının Algılanan Sınırlamaları ve Hukuk Kurallarının Güçlendirilmesi Gerekliği

Hasta haklarına ilişkin yukarıdaki hükümlere bakılmaksızın, görüştüğümüz uzmanlar Türk hukuk sisteminde RA'nın DMARD'larla tedavisine etki edebilecek bazı eksikliklere dikkat çekmiştir. İlgili hukuk kurallarının bulunmaması hastaları savunmasız bırakabilecek bazı durumlara yol açabilir.

a. İlaç Üreticilerinin Sorumluluğuna Özgü Bir Yasa Bulunmaması

Türkiye’de ilaçlara ilişkin sorumluluğa (özellikle üreticinin sorumluluğuna) özgü bir yasa bulunmamaktadır. Üreticilerin ilaçlara ilişkin sorumluluğu genel olarak Tüketicinin Korunması Hakkında Kanun ve ikincil tüketici mevzuatında, Borçlar Kanununa ve ilgili diğer genel yasalara tabidir.

Bununla birlikte, diğer bazı ülkelerde, üreticinin sorumluluğunu da düzenleyen ilaçlara özgü yasalar bulunmaktadır (örn. Alman İlaç Kanunu, Arzneimittelgesetz).

Bu nedenle, genel olarak, hastalar kanun yolu olarak Tüketicinin Korunması Hakkında Kanundan ve tüketicinin korunmasına ilişkin ikincil düzenlemelerden yararlanabilir. Ayrıca doktrinde, Borçlar Kanunu’nun tehlikeli faaliyetler yürüten kişilerin kusursuz sorumluluğunu düzenleyen 71. maddesinin ilaç üreticileri için geçerli olup olmadığına ilişkin tartışmalar mevcuttur.

Bununla birlikte, tıbbi müstahzarların karmaşıklığı ve ilaç kullanımının yüksek risk teşkil etmesi nedeniyle bu genel yasalar her zaman adil sonuçlar vermeyebilir. Bu nedenle, bazı akademisyenler ilaç üreticilerinin sorumluluğunu düzenleyen özel bir yasa çıkarılmasını önermektedir. Söz konusu akademisyenlerce, bu gibi bir yasanın diğer genel hususların yanı sıra ilaç ile hastanın maruz kaldığı zararlar arasındaki nedensellik bağına ilişkin kanıt koşullarını ve ilaç üreticilerinin kusursuz sorumluluğunun olup olmadığını, varsa bu sorumluluğun koşullarını düzenlemesi önerilmektedir. Almanya örneğinde olduğu gibi ilaçlar için ürün sorumluluğunun şartlarının ilaçlara özgü bir yasa ile tespit edilmesi, hem tüketiciler hem ilaç üreticileri açısından hukuki belirliliği artıracaktır.

b. Topluluk Davası İmkanının Bulunmaması

Bir grup adına belirli bir kişi tarafından açılan veya savunulan bir dava türü olan topluluk davaları Türkiye’de mevcut değildir. Bu nedenle, çok sayıda mağdurun tek bir tarafın neden olduğu aynı türden zarara uğraması halinde, mağdurlardan her birinin tazminat için ayrı ayrı dava açması gerekmektedir.

Hukuk Muhakemeleri Kanunu’nun 113. maddesinde “toplu dava” hükmü yer almasına rağmen, bu hüküm sadece birliklerin bir ihlal durumunda kendi üyelerinin veya diğer ilgili kişilerin haklarının tespit edilmesi için dava açmasına olanak sağlamaktadır. Yine de, belirli bir ihlalden zarar gören her bir kişinin tazminat talep etmek için ayrı ayrı dava açması gerekmektedir.

Her bir hastanın ayrı ayrı dava açmak zorunda olması, toplulukların ürün kusurları veya advers olaylar nedeniyle karşılaşılabilecekleri zararın tatmin edici bir şekilde yönetilmesi önünde engel teşkil etmektedir.

c. Uzun Yasal Süreçler ve Hızlandırılmış İhtilaf Çözüm Mekanizmalarının Bulunmaması

Üreticilerin veya Sağlık Meslek Mensuplarının (SMM) sorumluluğuna ilişkin davaların mahkemece çözüme kavuşturulması genellikle yıllar almaktadır. Türkiye’de daha hızlı sonuçlar veren bir tüketici hakem heyeti mekanizması bulunmaktadır. Ancak, tüketici hakem heyeti mekanizması yalnızca belirli bir tutarın (2019 yılı için 8.480 TL - yaklaşık 1.400 EUR) altındaki tazminat talepleri için kullanılabilir. Çoğu durumda hastaların zararları bundan çok daha yüksek olacağı için tüketici hakem heyetine başvuru mümkün olmamaktadır ve hastalar uzun yasal süreçlerden geçmek zorunda kalmaktadır.

d. Türkiye’deki İlaç Şirketlerinin Fikri Mülkiyet Hakları, Yükümlülükleri ve Korunması

Türkiye, patentlerle ilgili aşağıdaki uluslararası sözleşmelere taraftır:

- ▶ 1883 tarihli WIPO Sınaî Mülkiyetin Korunmasına İlişkin Paris Sözleşmesi (Londra, Washington, Lahey ve Stockholm metinleri dahil. Lizbon metni imzalanmış ancak henüz onaylanmamıştır).
- ▶ Avrupa Patent Sözleşmesi 1973.
- ▶ Patent İşbirliği Anlaşması 1970.
- ▶ WIPO Patentlerin Uluslararası Sınıflandırılmasına dair Strasburg Anlaşması 1971.
- ▶ DTÖ Ticaretle Bağlantılı Fikri Mülkiyet Hakları Anlaşması 1994 (TRIPS).

Türkiye’de yürürlükteki yasalar uyarınca, tüm farmasötik ürün formülleri patent korumasından yararlanabilir. Tüm yeni patentler için Türk Patent ve Marka Kurumuna başvuru yapılacaktır.

Kurumun web sitesinde, başvuru sürecine ilişkin ücretler ve düzenlemeler hakkında hem Türkçe hem de İngilizce bilgi verilmektedir (20).

Bir ilaç şirketinin uluslararası patent veya Avrupa patenti almak üzere Dünya Fikri Mülkiyet Örgütü’ne (WIPO) (Patent İşbirliği Anlaşması uyarınca) veya Avrupa Patent Ofisi’ne (EPO) başvuru yapması ve ardından Türkiye’nin taraf olduğu uluslararası anlaşmalar kapsamında bu başvuruyu bölge olarak Türkiye’yi de kapsayacak şekilde genişletmesi mümkündür. Bu yol sayesinde, bir patent verildiğinde Türkiye’de de patent koruması elde edilmiş olmaktadır. Uluslararası farmasötik patent sahipleri, patent korumalarını Türkiye’yi de kapsayacak şekilde genişletmek üzere genellikle bu yolu tercih etmektedir.

Tipik bir patent başvurusunun işlenip onaylanması 2 ila 6 yıl sürmektedir. Patent verildikten sonra patent koruması, başvuru tarihinden itibaren 20 yıl boyunca geçerlidir. Türk hukuku patentlerin yenilenmesine izin vermemektedir. Patent sahiplerinin patent korumasını devam ettirmek için yıllık ücret ödemesi gerekmektedir; yıllık ücretlerin ödenmemesi halinde patent koruması sona erer. Türk hukuku patent koruması süresinin uzatılmasına izin vermemektedir ve Türkiye’de destekleyici koruma belgeleri verilmemekte veya bunlar için başvuru yapılamamaktadır. Patent sahibi, Türk Patent ve Marka Kurumu’na başvurmak suretiyle patent haklarından vazgeçerek patentini iptal edebilir.

Aşağıdaki durumlardan biri kanıtlanırsa mahkemeler bir patenti iptal edebilir:

1. Patentın konusu patent verilebilirlik kriterlerini karşılamıyorsa.
2. Buluşun, buluşun konusunun ilgili olduğu teknik alanda bir uzmanın onu uygulamaya koyabilmesini mümkün kılacak yeterlikte, açık ve tam olarak tanımlamadığı ispat edilmişse.
3. Patentın konusu, patent başvurusunun kapsamına girmiyorsa.
4. Patent sahibi, patent talep etme hakkına sahip değilse.
5. Patent ile verilen korumanın kapsamı aşılmışsa.

e. Patent Sahiplerinin Korunması ve İhlal Teşkil Eden Unsurlar

Aşağıdaki eylemler patent ihlali teşkil eder (Sınai Mülkiyet Kanunu, Madde 141):

- ▶ Patent sahibinden izin almaksızın buluş konusu ürünü kısmen veya tamamen üretme sonucu taklit etmek.
- ▶ Kısmen veya tamamen taklit suretiyle meydana getirildiğini bildiği ya da bilmesi gerektiği hâlde tecavüz yoluyla üretilen buluş konusu ürünleri satmak, dağıtmak veya başka bir şekilde ticaret alanına çıkarmak ya da bu amaçlar için ithal etmek, ticari amaçla elde bulundurmamak, uygulamaya koymak

suretiyle kullanmak veya bu ürünle ilgili sözleşme yapmak için öneride bulunmak.

- ▶ Patent sahibinin izni olmaksızın buluş konusu usulü kullanmak veya bu usulün izinsiz olarak kullanıldığını bildiği ya da bilmesi gerektiği hâlde buluş konusu usulle doğrudan doğruya elde edilen ürünleri satmak, dağıtmak veya başka bir şekilde ticaret alanına çıkarmak ya da bu amaçlar için ithal etmek, ticari amaçla elde bulundurmamak, uygulamaya koymak suretiyle kullanmak veya bu ürünlerle ilgili sözleşme yapmak için öneride bulunmak Patent hakkını gasp etmek.
- ▶ Patent veya faydalı model sahibi tarafından sözleşmeye dayalı lisans veya zorunlu lisans yoluyla verilmiş hakları izinsiz genişletmek veya bu hakları üçüncü kişilere devretmek.

Patent veya başvuru sahibi, İstanbul, Ankara ve İzmir'deki özel fikri mülkiyet mahkemelerinde ve diğer şehirlerdeki asliye hukuk mahkemelerinde ihlal davası açabilir. Davacı aşağıdaki hukuk yollarını talep edebilir:

- ▶ İhlalin varlığına ilişkin bir karar.
- ▶ Olası bir ihlalin önlenmesi.
- ▶ Patentle verilen hakların ihlaline neden olan eylemlerin sonlandırılması.
- ▶ İhlalin sonlandırılması ve maddi ve manevi zararlar için geri ödeme talep edilmesi.
- ▶ İhlale veya cezaya neden olan ürünlere el konulması ve ihlale neden olanlar dışındaki ürünlerin üretilmesini engellemeyecek ölçüde, sadece bu ihlale neden olan ürünleri üretmek için kullanılan cihaz veya makineler gibi araçlara el konulması.
- ▶ El konulan ürün ve cihazların mülkiyeti.
- ▶ Masrafları ihlal eden kişi tarafından karşılanmak üzere, ihlali engelleyecek ihtiyati tedbirlerin alınması, örneğin el konulan ürün ve cihazların şekillerini değiştirme, bu ürün ve cihazların üzerindeki ticari markaları silme veya gerekirse ihlali engellemek için bu ürün ve cihazları yok etme.
- ▶ İhlal kararının günlük gazetelerde veya diğer kanallar yoluyla tam veya kısmi olarak duyurulması veya ihlalin ilgili taraflara bildirilmesi.

f. Fikri Mülkiyet Yasaları ve Türkiye'de Düşük Maliyetli Jenerik İlaçların Önündeki Engeller

Patent koruması, patent koruması süresi devam ederken jeneriklerin pazara girmesini önlemektedir. Ancak, Sınai Mülkiyet Kanunu Madde 85/3-(c) uyarınca patent koruması ruhsat başvurularını veya ruhsat almaya yönelik diğer faaliyetleri kapsamamaktadır (Bolar istisnası olarak bilinmektedir). Bu nedenle, jenerik ilaç üreticilerinin jenerik ruhsat başvurularını veya bu gibi başvurular yapmak amacıyla yürüttükleri diğer faaliyetleri önlemek mümkün değildir.

Bu kısıtlamalar nedeniyle, kullanılabilir tek yol veri imtiyazı hükümlerini uygulamaktır. Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğine göre, veri imtiyazı süresi bir ürünün Türkiye-AB Gümrük Birliği bölgesinde ilk kez ruhsatlandırıldığı tarihten itibaren altı yıldır. Veri imtiyazı yalnızca 1 Ocak 2005'ten sonra ruhsatlandırılmış olan ürünler (ve ilk kez 1 Ocak 2001'den sonra ruhsatlandırılmış olup 1 Ocak 2005'e kadar hiçbir jenerik başvurusu yapılmamış olan ürünler) için geçerlidir. Öte yandan, ilacın patent süresi daha erken sona ererse, veri imtiyazı süresi de bununla birlikte sona ermiş sayılır. Patent başvuruları bir ruhsat başvurusundan çok daha önce yapıldığından veri imtiyazı süreleri, patent koruması süresi ile sınırlı olduğu durumlarda pratikte çok işe yaramayabilir. Bu süre zarfında, orijinal ilacın ruhsat başvurusu

sırasında gerçekleştirilen klinik çalışmalardan elde edilen klinik veriler kullanılarak kısaltılmış başvuru yapılamaz.

Türkiye’de pazarlama imtiyazı bulunmamaktadır. Jenerik ilaç şirketleri, veri imtiyazı süresi sona erdikten sonra ruhsat almak için kısaltılmış başvuru yapabilmektedir (20).

10.3. Sonuç

Modern tıp ve bilimsel kanıtlar; insanlara ve ülkelere ciddi fiziki, zihinsel, toplumsal ve ekonomik yükler bindiren, güçten düşürücü bir tıbbi rahatsızlık olan RA için DMARD’ların standart tedavi olduğunu ortaya koymuştur. RA’nın tedavisi için DMARD’ların satın alınması, saklanması ve temin edilmesi hâlihazırda ülkenin geniş sağlık hizmetleri sunumu bağlamında var olan toplumsal, etik ve hukuki zorluklara ek bir zorluk teşkil etmemektedir. Hekimler, hastaneler ve bilgi sistemlerinden oluşan sağlık sistemleri, RA hastalarının hastalık ve DMARD’lar hakkında gerekli tüm bilgilere erişebilmesini sağlamaktadır.

DMARD’lar hastalar ve sağlık uzmanları arasında eşit derecede kabul görmektedir ve Türkiye’deki hukuk ve ruhsatlandırma sistemleri hem hastaların bakıma erişimini hem de sağlık uzmanlarının hastalara bakım sunmaya devam etmesini yeterli ölçüde sağlayarak güvence altına almaktadır.

Türkiye Cumhuriyeti Anayasası ve sosyal güvenlik sektörü, hiçbir ayırım gözetilmeksizin tüm RA hastalarının kaliteli sağlık hizmetlerine eşit derecede erişimini sağlayan oturmuş bir sisteme sahiptir. Bununla birlikte, artan sağlık ağırları ve araştırmalara bilgi sağlamaya yönelik veri paylaşım uygulamaları nedeniyle verilerin gizliliğinin korunmasına ilişkin bazı zorluklar da mevcuttur.

Yürürlüğe giren Verilerin Korunması Kanunu doğru bir adımdır ve hastaların haklarını koruyan güçlü hükümler içermektedir; yine de verilerin sağlık araştırmalarında daha yaygın olarak kullanılmasına ve sağlık hizmetlerinin iyileştirilmesine imkân tanıyacak ek iyileştirmeler yapılabilecek alanlar bulunmaktadır.

Türkiye’deki hukuk sistemi oturmuş bir yapıya sahiptir ve patent sahiplerinin haklarını korumaya yönelik güçlü fikri mülkiyet yasaları içermesi ve başlıca uluslararası mevzuatlara uyum sağlaması sayesinde ilaç şirketlerini Ar-Ge çalışmalarını artırmaya teşvik etmektedir. Ayrıca, bu yasaların hem yüksek kaliteli ilaçlara erişimi güvence altına alacak hem de ilaç şirketlerinin istenmeyen stratejilerini önleyecek nitelikte dengeli bir yapıya sahip olduğu belirtilmelidir. Bu durum özellikle benzer etkililiğe sahip olan ancak orijinal ilacın maliyetinin çok daha altında bir fiyata sunulan etkili biyobenzerlerin pazara girmesinde etkili olmaktadır.

10.4. Kaynakça

1. *Hammurabi’s Code of Laws, Adapted from the LW King Translation. Available at <http://iws.collin.edu/mbailey/hammurabi's%20laws.htm>*
2. ÖZKAN H, AKYILDIZ S, (2008) *Hasta Hekim Hakları ve Davaları, 2008. Available at <https://books.google.ae/books>*
3. GÜLHAN İ (2014) *Patients’ Rights in the European Union, Turkey Clinic J Med Ethics 2014*
4. ÖZTAN B (2002) *Basic Concepts of Civil Law, 2002, P. 221*
5. Andorno R (2005) *The Oviedo Convention: A European Legal Framework at the Intersection of Human Rights and*

- Health Law, JIBL Vol 02, 2005. Available at https://www.researchgate.net/publication/238341888_The_Oviedo_Convention_A_European_Legal_Framework_at_the_Intersection_of_Human_Rights_and_Health_Law*
6. Yargıtay 4. HD, 1976/6297 E. 1977/2541 K. 07.03.1977 tarih
7. HAKERİ H (2012) *Medical Law*, 2012, p. 271.
8. Danıştay 15. Daire, 2014/5076 E. 2015/2184 K. 15.04.2015 tarih
9. HAKERİ H, *Distinction between Malpractice and Complication in Medical Law*. Available at <https://www.toraks.org.tr/uploadFiles/book/file/173201492523-238.pdf>
10. *The Constitution of The Republic of Turkey*. Available at https://global.tbmm.gov.tr/docs/constitution_en.pdf
11. *Turkish Civil Code in English*. Available at https://www.tusev.org.tr/usrfiles/files/Turkish_Civil_Code.pdf
12. *Turkish Penal Code in English*. Available at <https://www.wipo.int/edocs/lexdocs/laws/en/tr/tr171en.pdf>
13. Aydemir I, Öngören B. (2013) *Patient rights practice in Turkey*. *Academic Research International*. Vol. 4 No. 2 March 2013. Available at [http://www.savap.org.pk/journals/ARInt./Vol.4\(2\)/2013\(4.2-53\).pdf](http://www.savap.org.pk/journals/ARInt./Vol.4(2)/2013(4.2-53).pdf)
14. Eren ÖC, (2017) *Turkey and the Council of Europe's Oviedo Convention at Its 20th Anniversary*. *Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi*, Mayıs 2017; Cilt 22, Sayı 2. Available at <http://dergipark.gov.tr/download/article-file/307885>
15. *Tababet ve Şuabatı San'atlarının Tarzı İcrasına Dair Kanun*. Available at <http://www.mevzuat.gov.tr/MevzuatMetin/1.3.1219.pdf>
16. Karaduman O. *The new personal data protection law in Turkey*. Report from Gün + Partners. Available at <https://gun.av.tr/the-new-personal-data-protection-law-in-turkey-2/> Accessed on 05March2019
17. Erdem A, (1999) *Bioethics regulations in Turkey*. *Medical Deontology Regulation. Journal of Medical Ethics* 1999;25:404-407. Available at <https://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC479267&blobtype=pdf>
18. *Rules of Professional Ethics of the Turkish Medical Association*. Available at <http://www.ttb.org.tr/en/index.php/ttb/404.php>
19. Buken NO, Buken E (2004) *Patient's Rights in Turkey*, *JISHIM-Journal of the International Society for the History of Islamic Medicine* 2004; 3 (5): 39-45. P-ISSN: 1303-667X
20. Üçer K, Olgun G, Ekim H, Özeke HB Attorney Partnership. *Pharmaceutical IP and competition law in Turkey: overview*. Available at [https://uk.practicallaw.thomsonreuters.com/0-522-5042?transitionType=Default&contextData=\(sc.Default\)&firstPage=true&comp=pluk&bhcp=1](https://uk.practicallaw.thomsonreuters.com/0-522-5042?transitionType=Default&contextData=(sc.Default)&firstPage=true&comp=pluk&bhcp=1)
21. *Konu uzmanı görüşmeleri*, 2018

11. SONUÇLAR

11.1. Klinik Uygulama Açısından Sonuçlar

- ▶ Hastalık aktivite seviyelerinden bağımsız olarak, hedefli olmayan bir tedavi yaklaşımdan daha çok hedefe yönelik bir tedavi stratejisi kullanıldığında daha iyi klinik sonuçlar elde edildiği görülmüştür. Çalışmalarda, DMARD ile ideal hedefe yönelik tedavinin hastalık aktivitesini düşürdüğü veya klinik remisyonu sağladığı belirtilmiştir.
- ▶ Yeni teşhis edilen erken ve semptomatik DMARD naif RA'lı hastalar için, tedavi hastalık aktivitesi göre kararlaştırılır. MTX hem monoterapi hem de diğer ilaçlar ile kombinasyon olarak RA'lı hastalar için çapa (ilk) ilaç olmaya devam etmektedir. Dahası, MTX'in RA'da komorbiditeleri ve mortaliteyi azalttığı görülmektedir. Bununla birlikte, MTX kontrendikasyonu olan hastalar için, kısa süreli glukokortikoidlerin eklenmesi ile birlikte leflunomid veya sülfasalazin gibi diğer csDMARD'lar başlatılabilir.
- ▶ Tedavi bir csDMARD monoterapisi ile başlasa bile, csDMARD'ların kombinasyon olarak kullanılmasının hastalık aktivitesinde daha iyi sonuçlar sağlandığını gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Monoterapiyi diğer csDMARD'larla kombinasyon kararı, prognostik olarak olumsuz faktörlerin (devam eden yüksek hastalık aktivitesi, yüksek serum belirteç seviyeleri, erken eklem hasarı, vb.) varlığına veya yokluğuna dayanmalıdır.
- ▶ Kombinasyon tedavileri, daha önce monoterapi alan bazı hastalarda yanıt oranlarını iyileştirmektedir. Eğer ilk csDMARD monoterapisi denemesi veya csDMARD'ların kombinasyonu ile tedavi hedefine ulaşamıyorsa, güvenilirlik parametrelerinin detaylı olarak gözden geçirilmesinden sonra bDMARD eklenmesi düşünülmelidir. bDMARD'lar arasında csDMARD ile kombinasyon olarak kullanımda klinik sonuçlar açısından fark bulunmamaktadır. Hastalığın herhangi bir aşamasında RA tedavisi, her zaman bazı hedeflerle ulaşmak üzerine yapılmalıdır. Bu hedefler hastalık aktivitesinde ve eklem hasarında azalma veya toplam klinik remisyona ulaşmak olabilmektedir. csDMARD'lar ile kombinasyon halinde kullanılacak bDMARD'ların seçimi esas olarak hastanın ve ilacın güvenilirlik profiline ve bDMARD'ların maliyetine dayanmalıdır.
- ▶ bDMARD'ların bire bir karşılaştırmalarında kesin sonuçlar elde edilmemiştir. Bu karşılaştırma için istatistiksel bir sonuca varmak amacıyla denemeler yapıldıysa da örneklemin heterojenliği göz ardı edilememiştir. Bu bakımdan kesin bir sonuca varmak için doğrudan karşılaştırmalı bire bir çalışmalar gerekmektedir.
- ▶ csDMARD'ların (monoterapi ve kombinasyon) başarısız olmasının ardından metotreksat ile biyolojik ajanların kombine edilmesi bDMARD monoterapilerine kıyasla daha iyi klinik sonuçlar vermiştir. Bu durum istisnasız olarak tüm biyolojik ajan alt grupları için geçerli olmuştur. tsDMARD'lar açısından metotreksat ile kombinasyonun daha iyi sonuçlar verdiği benzer bir bulgu gözlenmiştir. Ancak, bu ilaçların güvenilirliğine dair hâlâ aydınlatılmamış bazı alanlar bulunmaktadır.
- ▶ tsDMARD'ların kullanılması, anti-TNF dahil olmak üzere csDMARD'lara ve biyolojik ajanlara yetersiz yanıt veren kişilerde klinik faydalar sağlamıştır. Ancak, örneklem büyüklüğü nedeniyle bu çalışmaların gücü sınırlı kalmıştır. Bilimsel olarak sağlam metodolojilere dayalı çalışmalar gereklidir.
- ▶ Bu sistematik literatür taraması ve Delphi Panel çalışmasına dayanarak, Türkiye dinamiklerine uygun doğru teknolojiyi bulabilmek için, ilaç önerilerinin mevcut uluslararası kılavuzlardakilerden farklı olmayacağı söylenebilir. csDMARD'lar birinci basamak tedavi olmayı sürdürmektedir. Bununla birlikte, ikinci basamak tedavi için biyolojik ajanlar en çok tercih edilen seçenek olarak gözükmektedir.

11.2. Politika Belirleyiciler Açısından Sonuçlar

- ▶ Türkiye’de kanıtların eksikliği göz önüne alındığında, RA’ya yönelik mevcut tedavi seçeneklerinin klinik etkililiğini karşılaştırmayı hedefleyen güvenilir bilimsel çalışmalar teşvik edilmelidir. Araştırma çalışmaları aynı zamanda, çeşitli sağlık teknolojilerinin hasta tarafından kabul edilebilirliğini anlamayı da amaçlamalıdır.
- ▶ Sağlık sisteminin etkili tedavi seçeneklerinin uluslararası çalışmalar ışığında mevcut ulusal kılavuzlara dahil edilmelidir. RA tedavisinde sık sık yeni gelişmeler olması göz önüne alınarak, uluslararası tedavi kılavuzlarındaki yeni tedavi seçeneklerinin ve bu tür tedavi değişikliklerin daha yakından takip edilmesi önerilmektedir. Bu sayede yeni gelişmeler, Türk ulusal tedavi kılavuzlarına gerektiği şekilde dahil edilebilir. Bu tür yeni tedavi seçeneklerine, ulusal tedavi kılavuzlarında yer vermeden önce, yerel gereksinimler göz önünde bulundurularak sistematik bir değerlendirme yapılması gerekmektedir.
- ▶ Tedavi seçeneklerinin bulunurluğu ve uygulama mekanizmasıyla ilişkili konular düzenli olarak değerlendirilmelidir. Herhangi bir yeni tedavi seçeneğinin Türk Ulusal tedavi kılavuzlarına dahil edilmesinden ve eklenmesinden sonra, politika yapıcılarının bu yeni tedavi seçeneklerinin toplum tarafından nasıl erişilebilir hale getirileceğini kararlaştırması gerekmektedir. Bu, sağlık sistemlerinin tedarik/dağıtım ve geri ödeme mekanizmalarının kapsamlı bir şekilde gözden geçirilmesi anlamına gelebilir.
- ▶ Bu tedavilerin hasta grupları tarafından kabul görmesi ile ilgili konularda stratejiler belirlenmeli ve uygulanmalıdır. Herhangi yeni bir tedavi seçeneğinin yeterli kullanılabilirliğini sağlamanın yanı sıra, hastaları bu tedavilerin güvenliği ve etkinliği konusunda eğitmek için de çaba sarf edilmesi gerekmektedir. Hiçbir tedavi seçeneğinin hastalar tarafından tedaviye uygun bir şekilde bağlılığı ve uyumu olmadan başarılı olamayacağı açıktır. Bu çalışmada, DMARD tedavisinde hasta eğitiminin ve hasta desteğinin iyileştirilmesi gerektiği görülmüştür.
- ▶ bDMARD’ların maliyet etkinlik analizleri çalışmalarda, birbirinden farklı sonuçlara ulaşmaktadır. Çoğu çalışma bDMARD’ları yalnızca csDMARD ile tedavi başlanıp başarısız olunan durumlarda csDMARD ile kombinasyon kullanılması halinde maliyet etkin bir seçenek olarak görmüştür. Bazı araştırmalar da ise advers olay riskinin yüksek olduğunu ve bDMARD’ların sundukları faydalara kıyasla bu yüksek maliyetlerin kabul edilemez olduğu sonucuna ulaşmıştır. Bununla birlikte, hem uluslararası hem de Türk ulusal tedavi kılavuzları, hastaları ayrıntılı bir şekilde taradıktan ve csDMARD’ların ilk tedavi seçeneği olarak kullanılmasından sonra bDMARD’ları önermektedir.
- ▶ RA hastası olan büyük bir nüfusa bakım sağlamak için satın alma sürecinin gerekli biyobenzer ilaçların satın alınmasına odaklı şekilde kolaylaştırılması gerekmektedir. Bu nedenle, RA yükü en ağır olan segmentte bDMARD’lar için daha hızlı biyobenzer ilaç üretilmesini destekleyecek politikalar geliştirilmesinin desteklenmesi önemli bir yaklaşım olarak görülmelidir.
- ▶ Ayrıca, kaynak tahsisi, politika geliştirme ve ilaç seçimlerine rehberlik etmesi için ulusal düzeyde yapılandırılmış hasta verilerini toplayan sistemler geliştirilmesi gerekmektedir.

11.3. Bu İncelemenin Kısıtlamaları

- ▶ Bu değerlendirmenin kapsamı nedeniyle bulgularımız, sistematik literatür taraması ile sınırlandırılmıştır. Bir meta analize genişletilmemiştir. Bu nedenle, bu seçilen tedavilerin etki boyutlarında, bir fark elde edilmemiştir.

- Literatürde RA'nın klinik sonuçlarının birçok kritik belirleyicisi doğrulanamamıştır. Bunlar arasında, hastaların tedaviyi kabulü ve tedaviye uyumu yer almaktadır. Bunlar gibi faktörlerin RA gibi kronik hastalıklarda genel sonuçlar üzerindeki etkisi hakkında az bilgi bulunmaktadır.

11.4. Mevcut Literatürdeki Bilgi Boşlukları

Bu çalışma, RA'ya yönelik mevcut tedavi seçeneklerinin klinik etkililiği ve maliyet etkinliğide dâhil olmak üzere ayrıntılı bir değerlendirmesini de içeren kapsamlı bir çalışmadır. Bunun yanında, yerel dinamiklerin uygun şekilde anlaşılması ile yanıtlanabilecek alanlarla ilgili bazı bilgi açıklıkları bulunmaktadır. Türkiye'de yapılan klinik çalışmaların sayısının yetersiz olması nedeniyle benzer demografik profillere sahip olan ülkelerden kanıtlar seçilmeye çalışılmıştır. Klinik etkililik ve maliyet etkililik göstergelerinin ötesinde, bu bulguların aşağıda belirtilen konular ile beraber değerlendirilmesi önemlidir:

1. Sağlık sisteminin klinik etkili ve maliyet etkin tedaviyi ulusal kılavuzlara dahil etmeye ne kadar hazır olduğu,
2. Bu tedavi seçeneklerinin bulunurluğu ve uygulama mekanizmasıyla ilişkili sorunlar,
3. Bu tedavilerin hasta gruplarına tarafından kabul edilebilirliğiyle ilgili sorunlar.

EKLER

EK 1 Delphi Uygulaması

Delphi Uygulaması 1. Aşama	
Ad Soyad:	
İş ünvanı:	
Kuruluş:	
Telefon numarası:	
Tarih:	____ / ____ / ____

A. Türkiye’de Romatoid Artrit’in (RA) Epidemiyolojik Yükü

RA’nın küresel prevalansı yaklaşık 1% olarak tahmin edilmiştir (Cross vd 2014)

1. Türkiye’de RA’nın tahmini prevalansı ne kadardır?

Üst tahminim: _____ %

En iyi tahminim: _____ %

Alt tahminim: _____ %

Yeterli veri yok, mevcut: _____ %

2. Türkiye’de RA’nın kadınlar arasındaki tahmini prevalansı ne kadardır?

Üst tahminim: _____ %

En iyi tahminim: _____ %

Alt tahminim: _____ %

Yeterli veri yok, mevcut: _____ %

3. Türkiye’de RA’nın erkekler arasındaki tahmini prevalansı ne kadardır?

Üst tahminim: _____ %

En iyi tahminim: _____ %

Alt tahminim: _____ %

Yeterli veri yok, mevcut: _____ %

B. İlaç Reçeteleme

1. Türkiye’de RA klinik yönetimi için takip edilmekte olan herhangi bir ulusal veya uluslararası kılavuz var mıdır?

Lütfen yorumlarınızı burada paylaşınız, var ise tahminlerinizi destekleyecek gerçek verilere veya çalışmalara dair referanslar veriniz.

--

C. Klinik Senaryolar

Lütfen klinik deneyiminize veya kanıta dayalı bilgilere dayanarak aşağıdaki sorulara yanıt veriniz.

Lütfen tercih ettiğiniz tedavi yöntemini ✓ ile işaretleyiniz

Geleneksel sentetik DMARD’lar (csDMARD’lar)	
▶ Metotreksat	
▶ Hidroksiklorokin	
▶ Sülfasalazin	
▶ Leflunomid	
Biyolojik DMARD’lar (bDMARD’lar)	
▶ Adalimumab	
▶ Sertolizumab	
▶ Etanersept	
▶ İnfliksımab	
▶ Golimumab	
▶ Abatasept	
▶ Rituksımab	
▶ Tosilizumab	
Hedefli Sentetik DMARD (tsDMARD)	
▶ Tofasitinib	

2. Deneyimleriniz doğrultusunda bir csDMARD'ın klinik etkinlik açısından diğer csDMARD'lardan üstünlük durumu var mıdır? (*metotreksat, hidrosiklorokin, leflunomid, veya sülfasalazin*)
3. Birinci basamak tedavi için csDMARD mono-tedavisi veya csDMARD kombinasyon tedavisi arasında tercihiniz nedir?
4. Birinci basamak tedavisi olarak tercih edeceğiniz belirli bir csDMARDs kombinasyonu var mı?
5. Birinci basamak tedavisi olarak csDMARD mono-tedavisinin başarısız olması durumunda, hastayı ikinci bir mono-tedaviye mi yoksa iki veya daha fazla csDMARD kombinasyon tedavisine yönlendirmeyi mi tercih edersiniz?

Biyolojikler ve tsDMARD

6. Sizce belirli bir anti-TNF (*adalimumab, sertolizumab, etanersept, golimumab, veya infliksimab*) mi yoksa anti-TNF olmayan (*abatasept, rituksimab, veya tosilizumab*) bDMARD mı diğer biyolojik ajanlara göre daha etkilidir?
7. Hangi iki bDMARD (*adalimumab, sertolizumab, etanersept, golimumab, infliksimab, abatasept, rituksimab veya tosilizumab*) mono-tedavisinin veya metotreksat ile kombine edilmiş hangi bDMARD'ın klinik etkinliği yüksektir?
8. İlk bDMARD'ın başarısız olması durumunda ikinci bir bDMARD kullanmayı tercih eder misiniz?
9. Deneyimleriniz ve uzmanlığınız doğrultusunda tsDMARD (*tofasitinib*) bDMARD'dan (*adalimumab, sertolizumab, etanersept, golimumab, infliksimab, abatasept, rituksimab, veya tosilizumab*) daha etkili midir?

Lütfen yorumlarınızı burada paylaşınız, var ise tahminlerinizi destekleyecek gerçek verilere veya çalışmalara dair referanslar veriniz.

D. Tedavi Maliyeti

1. Aşağıdaki ilaçlar ile tedavi edilen RA hastaları için aylık tahmini tedavi maliyetinin (*sadece ilaçlar*) ne kadar olacağını düşünüyorsunuz?

İlaç tipi	Üst tahminim	En iyi tahminim	Alt tahminim
csDMARD			
▶ Metotreksat			
▶ Hidroksiklorokin			
▶ Sülfasalazin			
▶ Leflunomid			
bDMARD			
▶ Adalimumab			
▶ Sertolizumab			
▶ Etanersept			
▶ İnfliksımab			
▶ Golimumab			
▶ Abatasept			
▶ Rituksımab			
▶ Tosilizumab			
tsDMARD			
▶ Tofasitinib			

Lütfen yorumlarınızı burada paylaşınız, var ise tahminlerinizi destekleyecek gerçek verilere veya çalışmalara dair referanslar veriniz.

E. Reçete ve İlaç Tedarik Sistemi

1. RA'lı hastaların yüzde kaçını kamu/devlet hastanelerinde/kliniklerinde tedavi görmektedir?
(Lütfen sadece yüzde veriniz, örneğin %40 veya %50 veya uygun olduğunu düşündüğünüz herhangi bir oran)

2. RA'lı hastaların yüzde kaçını özel hastanelerde/kliniklerde tedavi görmektedir?
(Lütfen sadece yüzde veriniz, örneğin %40 veya %50 veya uygun olduğunu düşündüğünüz herhangi bir oran)

3. Türkiye'de hastaneler RA tedavisi için belirlenmiş bir reçetelenebilir ilaç listesi (drug formulary) takip etmekte midir? Eğer evet ise, yalnızca kamu/devlet hastaneleri/klinikleri mi yoksa özel hastaneler/klinikler de sabit reçetelenebilir ilaç listesi (*fixed drug formulary*) takip etmekte midir?

4. Reçetelenebilir ilaç listesi klinik veriler ışığında mı geliştirilmiştir ve ne sıklıkla güncellenmektedir?

5. Biyobenzer veya biyolojik DMARD'lar reçetelenebilir ilaç listesinin bir parçası olarak mı temin edilmekte ve reçetelenmektedir?

F. Genel Güvenlik

Lütfen aşağıdaki ilaçları/kombinasyonları 1-5 ölçeğinde güvenilirliğine göre azalan sıra ile sıralayınız. (1 en güvenli ve 5 en az güvenli olacaktır). Genel güvenilirlik ile ilgili bir fark düşünmüyorsanız 2 veya daha fazla ilaca aynı puanı verebilirsiniz.

Lütfen uygun olduğunu düşündüğünüz sıralamayı yuvarlak içine alınız.

İlaç tipi	Genel güvenilirlik sıralaması				
csDMARD					
▶ Metotreksat	1	2	3	4	5
▶ Hidroksiklorokin	1	2	3	4	5
▶ Sülfasalazin	1	2	3	4	5
▶ Leflunomid	1	2	3	4	5
bDMARD					
▶ Adalimumab	1	2	3	4	5
▶ Sertolizumab	1	2	3	4	5
▶ Etanersept	1	2	3	4	5
▶ Infliksimab	1	2	3	4	5
▶ Golimumab	1	2	3	4	5
▶ Abatasept	1	2	3	4	5
▶ Rituksimab	1	2	3	4	5
▶ Tosilizumab	1	2	3	4	5
tsDMARD					
Tofasitinib	1	2	3	4	5
Kombinasyonlar					
csDMARD'ların diğer csDMARD'lar ile kombinasyonu	1	2	3	4	5
csDMARD'ların bDMARD'lar ile kombinasyonu	1	2	3	4	5
bDMARD'ların diğer bDMARD'lar ile kombinasyonu	1	2	3	4	5

Lütfen yorumlarınızı burada paylaşınız var ise tahminlerinizi destekleyecek gerçek verilere veya çalışmalara dair referanslar veriniz.

G. Hastanın Kabul Edebilirliği

Klinik deneyiminizden yola çıkarak lütfen aşağıdaki ilaçları/kombinasyonları 1-5 ölçeğinde hasta kabulüne göre azalan sıra ile sıralayınız.

(1 en çok kabul edilen ve 5 en az kabul edilen olacaktır). Hasta Kabul edebilirliği ile ilgili bir fark düşünmüyorsanız 2 veya daha fazla ilaca aynı puanı verebilirsiniz.

Lütfen uygun olduğunu düşündüğünüz sıralamayı yuvarlak içine alınız.

İlaç tipi	Hastanın kabul edebilirliği				
csDMARD					
▶ Metotreksat	1	2	3	4	5
▶ Hidroksiklorokin	1	2	3	4	5
▶ Sülfasalazin	1	2	3	4	5
▶ Leflunomid	1	2	3	4	5
bDMARD					
▶ Adalimumab	1	2	3	4	5
▶ Certolizumab	1	2	3	4	5
▶ Etanersept	1	2	3	4	5
▶ Infliksimab	1	2	3	4	5
▶ Golimumab	1	2	3	4	5
▶ Abatasept	1	2	3	4	5
▶ Rituksimab	1	2	3	4	5
▶ Tocilizumab	1	2	3	4	5
tsDMARD					
Tofasitinib	1	2	3	4	5
Kombinasyonlar					
csDMARD'ların diğer csDMARD'lar ile kombinasyonu	1	2	3	4	5
csDMARD'ların bDMARD'lar ile kombinasyonu	1	2	3	4	5
bDMARD'ların diğer bDMARD'lar ile kombinasyonu	1	2	3	4	5

Lütfen yorumlarınızı burada paylaşınız var ise tahminlerinizi destekleyecek gerçek verilere veya çalışmalara dair referanslar veriniz.

H. Biyobenzer İlaçların Reçetelenmesi

Klinik çalışmalarınızda RA hastalarına rutin olarak biyobenzer ilaçlar yazmakta mısınız? Bu biyobenzer ilaçların, klinik etkinlikleri, maliyet etkinlikleri ve hasta kabulleri konudaki görüşlerinizi / düşünceleriniz nelerdir?

Lütfen yorumlarınızı burada paylaşınız var ise tahminlerinizi destekleyecek gerçek verilere veya çalışmalara dair referanslar veriniz.

İ. Kanıta Dayalı Uygulamalar İçin Araştırma

1. RA hastalarını tedavi ederken özellikle ilaçların etkinliklerinin karşılaştırılması bağlamında Türkiye’de yapılmış klinik araştırmalarda elde edilen bulguları nasıl ve ne düzeyde kullanıyorsunuz?

2. RA alanında Türkiye’deki yerel araştırmaların klinik yönetiminde kanıta dayalı tedavi için yeterli ve amaca uygun veri sağladığını düşünüyor musunuz?

3. RA tedavi alternatifleri göz önüne alındığında bilimsel çalışmalar ile cevaplanmasını isteyeceğiniz yeni araştırma soruları neler olabilir?

Delphi Çalışmasının İkinci Turu

A. RA Epidemiyolojik Yüğü

1. Size göre Türkiye'deki RA prevalansı için en iyi tahmin hangisidir?

- a) %0.35
- b) %0.5
- c) %1

2. Türkiye'de kadınlar arasındaki tahmini RA prevalansı nedir?

- a) %0.5
- b) %0.8
- c) %1.2

3. Türkiye'de erkekler arasındaki tahmini RA prevalansı nedir?

- a) %0.15
- b) %0.3
- c) %0.55

B. İlaç Reçete Etme

4. Türkiye'de RA'nın klinik yönetimi için aşağıdaki kılavuzlardan hangisini referans olarak kullanıyorsunuz?

- a) Türkiye Romatizma Araştırma ve Savaş Derneği (TRASD) kılavuzları
- b) Türkiye Romatoloji Derneği (TRD) kılavuzları
- c) Uluslararası ACR ve EULAR kılavuzları

5. Türkiye'deki diğer romatologların/FTR uzmanlarının RA'nın klinik yönetimi için Türkiye Romatizma Araştırma ve Savaş Derneği (TRASD) kılavuzlarını kullandığı görüşüne katılıyor musunuz?

- a) Evet
- b) Hayır
- c) Bilmiyorum/Bir Şey Diyemem

6. Türkiye'deki diğer romatologların/FTR uzmanlarının RA'nın klinik yönetimi için Türk Romatoloji Derneği (TRD) kılavuzlarını kullandığı görüşüne katılıyor musunuz?

- a) Evet
- b) Hayır
- c) Bilmiyorum/Bir Şey Diyemem

C. Klinik Senaryolar

Lütfen klinik deneyiminize veya kanıta dayalı bilgilerinize dayanarak aşağıdaki soruları yanıtlayın.

7. RA'lı hastalar için birinci basamak tedavi tercihiniz nedir?

Geleneksel Sentetik DMARD'lar (csDMARD'lar)	
Metotreksat	
Hidroksiklorokin	
Sulfasalazin	
Leflunomid	
Biyolojik DMARD (bDMARD'lar)	
Adalimumab	

8. Aşağıdakilerden hangisi csDMARD monoterapisinin başarısız olması halinde tercih ettiğiniz birinci basamak tedavi csDMARD kombinasyonudur?

- Metotreksat + Hidroksiklorokin
- Metotreksat + Sulfasalazin
- Leflunomid + Sulfasalazin
- Metotreksat + Hidroksiklorokin + Sulfasalazin

9. Rituksimab hakkında aşağıdaki ifadelerden hangisinin “DOĞRU” olduğunu düşünüyorsunuz?

- Ritüksimab diğer biyolojik ajanlara kıyasla daha iyi bir etkililik göstermiştir.
- Ritüksimabın etkililiği diğer anti-TNF ilaçlar ile benzerdir
- Ritüksimabın etkililiği diğer anti-TNF dışı ilaçlar ile benzerdir
- Bir şey diyemem, daha fazla klinik kanıt ve veri lazım

10. Tosilizumab hakkında aşağıdaki ifadelerden hangisinin “DOĞRU” olduğunu düşünüyorsunuz?

- Tosilizumab monoterapisi Metotreksat + bDMARD kombinasyonundan daha etkilidir
- Tosilizumab monoterapisi Metotreksat + bDMARD kombinasyonu kadar etkilidir
- Tosilizumab monoterapisinin etkililiği Metotreksat + bDMARD kombinasyonuna kıyasla daha düşüktür

11. tsDMARD (tofasitinib) hakkında aşağıdaki ifadelerden hangisinin “DOĞRU” olduğunu düşünüyorsunuz?

- tsDMARD (tofasitinib) diğer bDMARD'lar ile kombinasyon halinde bDMARD veya MTX'ten daha etkilidir
- tsDMARD (tofasitinib) diğer bDMARD'lar ile kombinasyon halinde bDMARD veya MTX'ten daha az etkilidir
- tsDMARD (tofasitinib) diğer bDMARD'lar ile kombinasyon halinde bDMARD veya MTX kadar etkilidir
- Bir şey diyemem, daha fazla klinik kanıt ve veri lazım

D. Tedavi Maliyeti

Bu çalışmanın 1. Evresine dayanarak, aşağıdaki ilaçlarla tedavi edilen RA hastaları için tedavinin tahmini aylık doğrudan maliyetini (yalnızca ilaç maliyeti) belirledik. Bu tahmini doğru buluyor musunuz? Doğru bulmuyorsanız lütfen yeni bir tahmini aylık maliyet belirtin

İlaç tipi	Tahmini aylık maliyet	Katılıyorum (Evet/Hayır)	Hayır ise yeni tahmin giriniz
csDMARD			
▶ Metotreksat (Oral)	20 TL		
▶ Hidroksiklorokin	20 TL		
▶ Sulfasalazin	25 TL		
▶ Leflunomid	40 TL		
bDMARD			
▶ Adalimumab	2200 TL		
▶ Sertolizumab	2150 TL		
▶ Etanersept	2250 TL		
▶ İnfliksımab	1800 TL		
▶ Golimumab	2400 TL		
▶ Abatasept	2400 TL		
▶ Rituksımab	1500 TL		
▶ Tosilizumab	1800 TL		
tsDMARD			
▶ Tofasitinib	2000 TL		

EK 2: Çıkar Çatışması Beyanları

SAĞLIK TEKNOLOJİSİ DEĞERLENDİRME DAİRE BAŞKANLIĞI
Çıkar Çatışması Bildirimi (Tarafsızlık Beyanı) Formu

“Romatoid Artrit Konusunda Sağlık Teknolojisi Değerlendirme” Projesine Yönelik Danışmanlık Hizmet Alımı konulu Sağlık Teknolojisi Değerlendirme (STD) çalışması süresince, çalışılan STD konusu ile ilgili olarak;

- Doğrudan ya da dolaylı bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç, tıbbi cihaz ya da diğer ürünleri üreten, ithal eden, dağıtan ve /veya sağlayan herhangi bir gerçek ya da tüzel kişiden çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınıp/alınmadığı,
- Çıkar çatışması potansiyeli olabilecek; bilimsel ve/veya tıbbi komite üyeliği veya danışmanlık, bilirkişilik, fiilen çalışma durumu, hissedarlık ve buna benzer durumların olup/olmadığı,
- Veri toplanmasında, sonuçların yorumlanmasında, STD raporunun yazılmasında herhangi bir çıkar ilişkisi alanı bulunup/ bulunmadığı,

açık bir şekilde belirtilip imzalanmalıdır.

<input type="checkbox"/> Yazımınız / STD raporuna yaptığımız katkının tarafsızlığı ile ilgili bilinmesi gereken herhangi bir mali katkı, çıkar ilişkisi veya diğer çıkar çatışması ihtimali (potansiyeli) YOKTUR .		
Adı, Soyadı	Tarih	İmza

<input type="checkbox"/> Yazımınız / STD raporuna yaptığımız katkının tarafsızlığı ile ilgili bilinmesi gereken herhangi bir mali katkı, çıkar ilişkisi veya diğer çıkar çatışması ihtimali (potansiyeli) VARDIR* . (*Tarafsızlığınızı olumsuz etkileyebilecek ne tür bir çıkar çatışması olduğunu lütfen açıklayınız.)		
.....		
Adı, Soyadı	Tarih	İmza

EK 3: AMSTAR

Çalışmaya dahil edilen incelemelerin metodolojik kalitesi bağımsız olarak “birden fazla sistematik incelemenin değerlendirilmesi” (AMSTAR) aracını kullanan iki yazar tarafından değerlendirilecektir. AMSTAR aracı aşağıdaki kriterleri kullanarak sistematik incelemelerin kalitesini değerlendirir:

1. Bir önsel tasarım sağlanmış mı?
2. Tekrarlı çalışma seçimi ve veri çıkarma yapılmış mı?
3. Kapsamlı bir literatür araştırması yapılmış mı?
4. Yayının durumu (ör: gri literatür) bir çalışmaya dahil etme kriteri olarak kullanılmış mı?
5. Bir çalışma (dahil edilen ve dahil edilmeyen) listesi sağlanmış mı?
6. Dahil edilen çalışmaların özellikleri sağlanmış mı?
7. Dahil edilen çalışmaların bilimsel kalitesi değerlendirilmiş ve belgelenmiş mi?
8. Dahil edilen çalışmaların bilimsel kalitesi formülleme sonuçlarında uygun şekilde kullanılmış mı?
9. Çalışmaların bulgularını birleştirmekte kullanılan yöntemler uygun mudur?
10. Yayın yanlılığı ihtimali değerlendirilmiş mi?
11. Çıkar çatışması belirtilmiş mi?

EK 4: Cochrane Yanlılık Riski Değerlendirme Aracı

Alan	Yargı desteği	Yazarların yargısının gözden geçirilmesi
Seçim yanlılığı		
Rastgele dizi üretimi	Karşılaştırılabilir gruplar üretilip üretilmemesi gerektiğini değerlendirmek için, tahsis dizisini yeterli ayrıntıda oluşturmak için kullanılan yöntemi açıklayınız.	Randomize bir sekansın yetersiz üretimi nedeniyle seçim yanlılığı (müdahalelere yönelik önyargılı tahsis)
Tahsis gizleme	Tahsis sırasını, kayıttan önce ya da kayıt sırasında öngörülen müdahalelerin mümkün olup olmadığını belirlemek için yeterli ayrıntıda gizlemek için kullanılan yöntemi tarif ediniz.	Atama öncesi yetersiz tahsislerin gizlenmesi nedeniyle seçim yanlılığı (müdahalelere yönelik önyargılı tahsis).
Performans yanlılığı		
Katılımcıların ve personelin körleştirilmesi <i>Her ana sonuç için (veya sonuçların sınıfı) değerlendirmeler yapılmalıdır.</i>	Varsa, katılımcıların ve katılımcıların aldığı müdahalenin bilgisine karşı, katılımcılara ve personele yapılan tüm önlemleri açıklayınız. Amaçlanan körlemenin etkili olup olmadığı ile ilgili herhangi bir bilgi veriniz.	Çalışma sırasında katılımcı ve personel tarafından tahsis edilen müdahalelerin bilgisi nedeniyle performans yanlılığı.
Saptama yanlılığı		
Sonuçların körleştirilmesi <i>Her ana sonuç için (veya sonuçların sınıfı) değerlendirmeler yapılmalıdır.</i>	Varsa, katılımcıların aldığı müdahalenin bilgisinden kör sonuç değerlendiricilerine kullanılan tüm önlemleri açıklayınız. Amaçlanan körlemenin etkili olup olmadığı ile ilgili herhangi bir bilgi veriniz.	Sonuç değerlendiriciler tarafından tahsis edilen müdahalelerin bilgisi nedeniyle saptama yanlılığı.
Eksilme yanlılığı		
Tamamlanmamış sonuç verileri <i>Her ana sonuç için (veya sonuçların sınıfı) değerlendirmeler yapılmalıdır.</i>	Analizden kaynaklanan yıpranma ve istisnalar dahil olmak üzere, her bir ana sonuç için sonuç verilerinin bütünlüğünü açıklayın. Yıpranma ve istisnaların bildirilip bildirilmediğini, her bir müdahale grubundaki sayıları (toplam randomize katılımcılar ile karşılaştırıldı), rapor edilen yıpranma / hariç tutmanın nedenleri ve inceleme yazarları tarafından yapılan analizlerde yeniden dahil ediniz.	Eksik sonuç verilerinin miktarı, niteliği veya işlenmesinden kaynaklanan eksilme yanlılığı.

Ek 4 - Devamı

Alan	Yargı desteği	Yazarların yargısının gözden geçirilmesi
Raporlama yanlığı		
Seçerek raporlama	Seçici sonuç rapor etme olasılığının gözden geçiren yazarlar tarafından nasıl inceleneceğini ve nelerin bulunduğunu belirtiniz.	Seçici sonuç raporlaması nedeniyle raporlama yanlığı
Diğer yanlılıklar		
Diğer yanlılıklar	Araçtaki diğer etki alanlarında ele alınmayan önyargılarla ilgili önemli endişeleri belirtin. İnceleme protokolünde belirli sorular / girişler önceden belirlenmişse, her soru / giriş için yanıtlar sağlayınız.	Tabloda başka yerde ele alınmayan sorunlar nedeniyle yanlılık.

EK 5: HTA Core Model ve bölümleri

HTA Core Modeli, HTA bilgilerini değerlendirme öğeleri olarak adlandırılan standartlaştırılmış öğelere - HTA ile ilgili bilgi öğelerine ayırmaktadır. Her değerlendirme konusu, projenin değerlendirmesi hakkında cevaplandırılması gereken bir soru içerir. Ayrıca, uluslararası bilgi paylaşımı için faydalı olması muhtemel olan unsurlar, temel unsurlar olarak tanımlanmaktadır. HTA modelinde bu raporu hazırlamak için kullanılmış toplam 9 başlık bulunmaktadır:

1. Sağlık sorunu ve teknolojinin mevcut kullanımı
2. Teknolojinin tanımı ve teknik özellikleri
3. Güvenlilik
4. Klinik etkililik
5. Maliyet ve ekonomik değerlendirme
6. Etik analiz
7. Organizasyonel yönler
8. Hastalar ve sosyal yönler
9. Yasal Yönler

EK 6: Araştırma Stratejisi

Sistemik incelemeler (SI) için araştırma stratejisi, randomize kontrollü çalışmalar (RKÇ), kontrollü çalışmalar (KÇ faz IV), kontrollü çalışmalar (KÇ, faz III) ve Pubmed’den sağlık teknolojisi değerlendirmeleri (STD)

Arama	Arama terimi	Sonuçlar	Arama makale türü
#1	Search "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh]	105015	
#2	Search Arthritis Rheumatoid[Title]	54	
#3	Search Arthritis, Rheumatoid	137409	
#4	Search Rheumatoid Arthritis[Title/Abstract]	95457	
#5	Search Methotrexate[Title/Abstract]	37742	
#6	Search METOART[Title/Abstract]	0	
#7	Search METOJECT[Title/Abstract]	4	
#8	Search EMTHEXATE S[Title/Abstract]	1073839	
#9	Search METHOTREXAT EBEWE[Title/Abstract]	1	
#10	Search METHOTREXATE KOCAK[Title/Abstract]	0	
#11	Search TREXAN[Title/Abstract]	10	
#12	Search METOART CON[Title/Abstract]	24274	
#13	Search MEXTU[Title/Abstract]	0	
#14	Search ZEXATE[Title/Abstract]	0	
#15	Search sulfasalazine[Title/Abstract]	2960	
#16	Search hydroxychloroquine[Title/Abstract]	3236	
#17	Search leflunomide[Title/Abstract]	1954	
#18	Search B-cell kinase inhibitor[Title/Abstract]	741	
#19	Search RITUXIMAB[Title/Abstract]	17064	
#20	Search MABTHERA[Title/Abstract]	167	
#21	Search JAK inhibitor[Title/Abstract]	652	
#22	Search TOFACITINIB[Title/Abstract]	665	
#23	Search XELJANZ[Title/Abstract]	17	
#24	Search Interleukin-6 inhibitor[Title/Abstract]	20	
#25	Search TOCILIZUMAB[Title/Abstract]	2053	
#26	Search ACTEMRA[Title/Abstract]	31	
#27	Search T-cell-activation inhibitor[Title/Abstract]	11	
#28	Search ABATACEPT[Title/Abstract]	1211	

Ek 6 - Devamı -1

Arama	Arama terimi	Sonuçlar	Arama makale türü
#29	Search ORENCIA[Title/Abstract]	36	
#30	Search TNF inhibitor[Title/Abstract]	589	
#31	Search ADALIMUMAB[Title/Abstract]	5404	
#32	Search HUMIRA[Title/Abstract]	197	
#33	Search ETANERCEPT[Title/Abstract]	6055	
#34	Search ENBREL[Title/Abstract]	281	
#35	Search INFLIXIMAB[Title/Abstract]	10543	
#36	Search REMICADE[Title/Abstract]	314	
#37	Search REMSIMA[Title/Abstract]	47	
#38	Search GOLIMUMAB[Title/Abstract]	776	
#39	Search SIMPONI[Title/Abstract]	22	
#40	Search CERTOLIZUMAB PEGOL[Title/Abstract]	572	
#41	Search CIMZIA[Title/Abstract]	30	
#42	Search (("Arthritis, Rheumatoid"[Mesh]) OR Arthritis Rheumatoid[Title]) OR Arthritis, Rheumatoid) OR Rheumatoid Arthritis[Title/Abstract]	137409	
#43	Search (((((((((Methotrexate[Title/Abstract]) OR METOART[Title/Abstract]) OR METOJECT[Title/Abstract]) OR EMTHEXATE S[Title/Abstract]) OR METHOTREXAT EBEWE[Title/Abstract]) OR METHOTREXATE KOCAK[Title/Abstract]) OR TREXAN[Title/Abstract]) OR METOART CON[Title/Abstract]) OR MEXTU[Title/Abstract]) OR ZEXATE[Title/Abstract]	1132318	
#44	Search (((((((((((Methotrexate[Title/Abstract]) OR METOART[Title/Abstract]) OR METOJECT[Title/Abstract]) OR EMTHEXATE S[Title/Abstract]) OR METHOTREXAT EBEWE[Title/Abstract]) OR METHOTREXATE KOCAK[Title/Abstract]) OR TREXAN[Title/Abstract]) OR METOART CON[Title/Abstract]) OR MEXTU[Title/Abstract]) OR ZEXATE[Title/Abstract])) AND sulfasalazine[Title/Abstract]	859	
#45	Search (((((((((((Methotrexate[Title/Abstract]) OR METOART[Title/Abstract]) OR METOJECT[Title/Abstract]) OR EMTHEXATE S[Title/Abstract]) OR METHOTREXAT EBEWE[Title/Abstract]) OR METHOTREXATE KOCAK[Title/Abstract]) OR TREXAN[Title/Abstract]) OR METOART CON[Title/Abstract]) OR MEXTU[Title/Abstract]) OR ZEXATE[Title/Abstract])) AND hydroxychloroquine[Title/Abstract]	663	

Ek 6 - Devamı -2

Arama	Arama terimi	Sonuçlar	Arama makale türü
#46	Search ((((((((((Methotrexate[Title/Abstract]) OR METOART[Title/Abstract]) OR METOJECT[Title/Abstract]) OR EMTHEXATE S[Title/Abstract]) OR METHOTREXAT EBEWE[Title/Abstract]) OR METHOTREXATE KOCAK[Title/Abstract]) OR TREXAN[Title/Abstract]) OR METOART CON[Title/Abstract]) OR MEXTU[Title/Abstract]) OR ZEXATE[Title/Abstract])) AND leflunomide[Title/Abstract]	699	
#47	Search ((B-cell kinase inhibitor[Title/Abstract]) OR RITUXIMAB[Title/Abstract]) OR MABTHERA[Title/Abstract]	17779	
#48	Search ((JAK inhibitor[Title/Abstract]) OR TOFACITINIB[Title/Abstract]) OR XELJANZ[Title/Abstract]	1189	
#49	Search ((Interleukin-6 inhibitor[Title/Abstract]) OR TOCILIZUMAB[Title/Abstract]) OR ACTEMRA[Title/Abstract]	2063	
#50	Search ((T-cell-activation inhibitor[Title/Abstract]) OR ABATACEPT[Title/Abstract]) OR ORENCIA[Title/Abstract]	1226	
#51	Search (ADALIMUMAB[Title/Abstract]) OR HUMIRA[Title/Abstract]	5435	
#52	Search (ETANERCEPT[Title/Abstract]) OR ENBREL[Title/Abstract]	6133	
#53	Search ((INFLIXIMAB[Title/Abstract]) OR REMICADE [Title/Abstract]) OR REMSIMA[Title/Abstract]	10599	
#54	Search (GOLIMUMAB[Title/Abstract]) OR SIMPONI[Title/Abstract]	777	
#55	Search (CERTOLIZUMAB PEGOL[Title/Abstract]) OR CIMZIA[Title/Abstract]	581	
#56	Search ((((((TNF inhibitor[Title/Abstract]) OR ((ADALIMUMAB[Title/Abstract]) OR HUMIRA[Title/Abstract])) OR ((ETANERCEPT[Title/Abstract]) OR ENBREL[Title/Abstract])) OR (((INFLIXIMAB[Title/Abstract]) OR REMICADE[Title/Abstract]) OR REMSIMA[Title/Abstract])) OR ((GOLIMUMAB[Title/Abstract]) OR SIMPONI[Title/Abstract])) OR ((CERTOLIZUMAB PEGOL[Title/Abstract]) OR CIMZIA[Title/Abstract]))	17424	

Ek 6 - Devamı -5

Arama	Arama terimi	Sonuçlar	Arama makale türü
#58 (devamı)	METHOTREXAT EBEWE[Title/Abstract]) OR METHOTREXATE KOCAK[Title/Abstract]) OR TREXAN[Title/Abstract]) OR METOART CON[Title/Abstract]) OR MEXTU[Title/ Abstract]) OR ZEXATE[Title/Abstract])) AND hydroxychloroquine[Title/Abstract])) OR ((((((((((Methotrexate[Title/Abstract]) OR METOART[Title/Abstract]) OR METOJECT[Title/ Abstract]) OR EMTHEXATE S[Title/Abstract]) OR METHOTREXAT EBEWE[Title/Abstract]) OR METHOTREXATE KOCAK[Title/Abstract]) OR TREXAN[Title/Abstract]) OR METOART CON[Title/Abstract]) OR MEXTU[Title/Abstract]) OR ZEXATE[Title/Abstract])) AND leflunomide[Title/ Abstract])) OR (((B-cell kinase inhibitor[Title/ Abstract]) OR RITUXIMAB[Title/Abstract]) OR MABTHERA[Title/Abstract])) OR (((JAK inhibitor[Title/Abstract]) OR TOFACITINIB[Title/ Abstract]) OR XELJANZ[Title/Abstract])) OR (((Interleukin-6 inhibitor[Title/Abstract]) OR TOCILIZUMAB[Title/Abstract]) OR ACTEMRA[Title/ Abstract])) OR (((T-cell-activation inhibitor[Title/ Abstract]) OR ABATACEPT[Title/Abstract]) OR ORENCIA[Title/Abstract])) OR (((((TNF inhibitor[Title/Abstract]) OR ((ADALIMUMAB[Title/ Abstract]) OR HUMIRA[Title/Abstract])) OR ((ETANERCEPT[Title/Abstract]) OR ENBREL[Title/ Abstract])) OR (((INFLIXIMAB[Title/Abstract]) OR REMICADE[Title/Abstract]) OR REMSIMA[Title/ Abstract])) OR ((GOLIMUMAB[Title/Abstract]) OR SIMPONI[Title/Abstract])) OR ((CERTOLIZUMAB PEGOL[Title/Abstract]) OR CIMZIA[Title/Abstract]))		
#59	Search ((((((Turkey) OR United States) OR United Kingdom) OR Germany) OR Italy) OR Russia) OR France	7030782	
#60	Search (((((((“Arthritis, Rheumatoid”[Mesh]) OR Arthritis Rheumatoid[Title]) OR Arthritis, Rheumatoid) OR	3959	With Country filter

Ek 6 - Devamı -8

Arama	Arama terimi	Sonuçlar	Arama makale türü
#61 (devamı)	<p>MEXTU[Title/Abstract]) OR ZEXATE[Title/Abstract])) AND sulfasalazine[Title/Abstract])) OR (((((((((((Methotrexate[Title/Abstract]) OR METOART[Title/Abstract]) OR METOJECT[Title/Abstract]) OR EMTHEXATE S[Title/Abstract]) OR METHOTREXAT EBEWE[Title/Abstract]) OR METHOTREXATE KOCAK[Title/Abstract]) OR TREXAN[Title/Abstract]) OR METOART CON[Title/Abstract]) OR MEXTU[Title/Abstract]) OR ZEXATE[Title/Abstract])) AND hydroxychloroquine[Title/Abstract])) OR (((((((((((Methotrexate[Title/Abstract]) OR METOART[Title/Abstract]) OR METOJECT[Title/Abstract]) OR EMTHEXATE S[Title/Abstract]) OR METHOTREXAT EBEWE[Title/Abstract]) OR METHOTREXATE KOCAK[Title/Abstract]) OR TREXAN[Title/Abstract]) OR METOART CON[Title/Abstract]) OR MEXTU[Title/Abstract]) OR ZEXATE[Title/Abstract])) AND leflunomide[Title/Abstract])) OR (((B-cell kinase inhibitor[Title/Abstract]) OR RITUXIMAB[Title/Abstract]) OR MABTHERA[Title/Abstract])) OR (((JAK inhibitor[Title/Abstract]) OR TOFACITINIB[Title/Abstract]) OR XELJANZ[Title/Abstract])) OR (((Interleukin-6 inhibitor[Title/Abstract]) OR TOCILIZUMAB[Title/Abstract]) OR ACTEMRA[Title/Abstract])) OR (((T-cell-activation inhibitor[Title/Abstract]) OR ABATACEPT[Title/Abstract]) OR ORENCIA[Title/Abstract])) OR (((((TNF inhibitor[Title/Abstract]) OR ((ADALIMUMAB[Title/Abstract]) OR HUMIRA[Title/Abstract])) OR ((ETANERCEPT[Title/Abstract]) OR ENBREL[Title/Abstract])) OR (((INFLIXIMAB[Title/Abstract]) OR REMICADE[Title/Abstract]) OR REMSIMA[Title/Abstract])) OR ((GOLIMUMAB[Title/Abstract]) OR SIMPONI[Title/Abstract])) OR ((CERTOLIZUMAB PEGOL[Title/Abstract]) OR CIMZIA[Title/Abstract])))) AND ((((((Turkey) OR United States) OR United Kingdom) OR Germany) OR Italy) OR Russia) OR France) Filters: Systematic Reviews</p>		

Ek 6 - Devamı -9

Arama	Arama terimi	Sonuçlar	Arama makale türü
#62	<p>Search (((((((("Arthritis, Rheumatoid"[Mesh]) OR Arthritis Rheumatoid[Title]) OR Arthritis, Rheumatoid) OR Rheumatoid Arthritis[Title/Abstract])) AND (((((((((((((((((((Methotrexate[Title/Abstract]) OR METOART[Title/Abstract]) OR METOJECT[Title/Abstract]) OR EMTHEXATE S[Title/Abstract]) OR METHOTREXAT EBEWE[Title/Abstract]) OR METHOTREXATE KOCAK[Title/Abstract]) OR TREXAN[Title/Abstract]) OR METOART CON[Title/Abstract]) OR MEXTU[Title/Abstract]) OR ZEXATE[Title/Abstract])) OR (((((((((((((((((((Methotrexate[Title/Abstract]) OR METOART[Title/Abstract]) OR METOJECT[Title/Abstract]) OR EMTHEXATE S[Title/Abstract]) OR METHOTREXAT EBEWE[Title/Abstract]) OR METHOTREXATE KOCAK[Title/Abstract]) OR TREXAN[Title/Abstract]) OR METOART CON[Title/Abstract]) OR MEXTU[Title/Abstract]) OR ZEXATE[Title/Abstract])) AND sulfasalazine[Title/Abstract])) OR (((((((((((((((((((Methotrexate[Title/Abstract]) OR METOART[Title/Abstract]) OR METOJECT[Title/Abstract]) OR EMTHEXATE S[Title/Abstract]) OR METHOTREXAT EBEWE[Title/Abstract]) OR METHOTREXATE KOCAK[Title/Abstract]) OR TREXAN[Title/Abstract]) OR METOART CON[Title/Abstract]) OR MEXTU[Title/Abstract]) OR ZEXATE[Title/Abstract])) AND hydroxychloroquine[Title/Abstract])) OR (((((((((((((((((((Methotrexate[Title/Abstract]) OR METOART[Title/Abstract]) OR METOJECT[Title/Abstract]) OR EMTHEXATE S[Title/Abstract]) OR METHOTREXAT EBEWE[Title/Abstract]) OR METHOTREXATE KOCAK[Title/Abstract]) OR TREXAN[Title/Abstract]) OR METOART CON[Title/Abstract]) OR MEXTU[Title/Abstract]) OR ZEXATE[Title/Abstract])) AND leflunomide[Title/Abstract])) OR (((B-cell kinase inhibitor[Title/Abstract]) OR RITUXIMAB[Title/Abstract]) OR</p>	207	Filter: Full text systematic reviews

Ek 6 - Devamı -11

Arama	Arama terimi	Sonuçlar	Arama makale türü
#63 (devamı)	<p>((((((((((((Methotrexate[Title/Abstract]) OR METOART[Title/Abstract]) OR METOJECT[Title/Abstract]) OR EMTHEXATE S[Title/Abstract]) OR METHOTREXAT EBEWE[Title/Abstract]) OR METHOTREXATE KOCAK[Title/Abstract]) OR TREXAN[Title/Abstract]) OR METOART CON[Title/Abstract]) OR MEXTU[Title/Abstract]) OR ZEXATE[Title/Abstract])) AND hydroxychloroquine[Title/Abstract])) OR (((((((((((((Methotrexate[Title/Abstract]) OR METOART[Title/Abstract]) OR METOJECT[Title/Abstract]) OR EMTHEXATE S[Title/Abstract]) OR METHOTREXAT EBEWE[Title/Abstract]) OR METHOTREXATE KOCAK[Title/Abstract]) OR TREXAN[Title/Abstract]) OR METOART CON[Title/Abstract]) OR MEXTU[Title/Abstract]) OR ZEXATE[Title/Abstract])) AND leflunomide[Title/Abstract])) OR (((B-cell kinase inhibitor[Title/Abstract]) OR RITUXIMAB[Title/Abstract]) OR MABTHERA[Title/Abstract])) OR (((JAK inhibitor[Title/Abstract]) OR TOFACITINIB[Title/Abstract]) OR XELJANZ[Title/Abstract])) OR (((Interleukin-6 inhibitor[Title/Abstract]) OR TOCILIZUMAB[Title/Abstract]) OR ACTEMRA[Title/Abstract])) OR (((T-cell-activation inhibitor[Title/Abstract]) OR ABATACEPT[Title/Abstract]) OR ORENCIA[Title/Abstract])) OR (((((TNF inhibitor[Title/Abstract]) OR ((ADALIMUMAB[Title/Abstract]) OR HUMIRA[Title/Abstract])) OR ((ETANERCEPT[Title/Abstract]) OR ENBRELE[Title/Abstract])) OR (((INFLIXIMAB[Title/Abstract]) OR REMICADE[Title/Abstract]) OR REMSIMA[Title/Abstract])) OR ((GOLIMUMAB[Title/Abstract]) OR SIMPONI[Title/Abstract])) OR ((CERTOLIZUMAB PEGOL[Title/Abstract]) OR CIMZIA[Title/Abstract]))) AND (((((((Turkey) OR United States) OR United Kingdom) OR Germany) OR Italy) OR Russia) OR France) Filters: Systematic Reviews; Full text; Humans</p>		

Ek 6 - Devamı -12

Arama	Arama terimi	Sonuçlar	Arama makale türü
#64	<p>Search (((((((("Arthritis, Rheumatoid"[Mesh]) OR Arthritis Rheumatoid[Title]) OR Arthritis, Rheumatoid) OR Rheumatoid Arthritis[Title/Abstract])) AND ((((((((((((((((((((((((Methotrexate[Title/Abstract]) OR METOART[Title/Abstract]) OR METOJECT[Title/Abstract]) OR EMTHEXATE S[Title/Abstract]) OR METHOTREXAT EBEWE[Title/Abstract]) OR METHOTREXATE KOCAK[Title/Abstract]) OR TREXAN[Title/Abstract]) OR METOART CON[Title/Abstract]) OR MEXTU[Title/Abstract]) OR ZEXATE[Title/Abstract])) OR ((((((((((((((((((((((((Methotrexate[Title/Abstract]) OR METOART[Title/Abstract]) OR METOJECT[Title/Abstract]) OR EMTHEXATE S[Title/Abstract]) OR METHOTREXAT EBEWE[Title/Abstract]) OR METHOTREXATE KOCAK[Title/Abstract]) OR TREXAN[Title/Abstract]) OR METOART CON[Title/Abstract]) OR MEXTU[Title/Abstract]) OR ZEXATE[Title/Abstract])) AND sulfasalazine[Title/Abstract])) OR ((((((((((((((((((((((((Methotrexate[Title/Abstract]) OR METOART[Title/Abstract]) OR METOJECT[Title/Abstract]) OR EMTHEXATE S[Title/Abstract]) OR METHOTREXAT EBEWE[Title/Abstract]) OR METHOTREXATE KOCAK[Title/Abstract]) OR TREXAN[Title/Abstract]) OR METOART CON[Title/Abstract]) OR MEXTU[Title/Abstract]) OR ZEXATE[Title/Abstract])) AND hydroxychloroquine[Title/Abstract])) OR ((((((((((((((((((((((((Methotrexate[Title/Abstract]) OR METOART[Title/Abstract]) OR METOJECT[Title/Abstract]) OR EMTHEXATE S[Title/Abstract]) OR METHOTREXAT EBEWE[Title/Abstract]) OR METHOTREXATE KOCAK[Title/Abstract]) OR TREXAN[Title/Abstract]) OR METOART CON[Title/Abstract]) OR MEXTU[Title/Abstract]) OR ZEXATE[Title/Abstract])) AND leflunomide[Title/Abstract])) OR (((B-cell kinase inhibitor[Title/Abstract]) OR</p>	5	Filters: Systematic Reviews; Full text; Humans; Adolescent: 13-18 years

Ek 6 - Devamı -14

Arama	Arama terimi	Sonuçlar	Arama makale türü
#65 (devamı)	<p>MEXTU[Title/Abstract]) OR ZEXATE[Title/Abstract])) AND sulfasalazine[Title/Abstract])) OR (((((((((((((Methotrexate[Title/Abstract]) OR METOART[Title/Abstract]) OR METOJECT[Title/Abstract]) OR EMTHEXATE S[Title/Abstract]) OR METHOTREXAT EBEWE[Title/Abstract]) OR METHOTREXATE KOCAK[Title/Abstract]) OR TREXAN[Title/Abstract]) OR METOART CON[Title/Abstract]) OR MEXTU[Title/Abstract]) OR ZEXATE[Title/Abstract])) AND hydroxychloroquine[Title/Abstract])) OR ((((((Methotrexate[Title/Abstract]) OR METOART[Title/Abstract]) OR METOJECT[Title/Abstract]) OR EMTHEXATE S[Title/Abstract]) OR METHOTREXAT EBEWE[Title/Abstract]) OR METHOTREXATE KOCAK[Title/Abstract]) OR TREXAN[Title/Abstract]) OR METOART CON[Title/Abstract]) OR MEXTU[Title/Abstract]) OR ZEXATE[Title/Abstract])) AND leflunomide[Title/Abstract])) OR (((B-cell kinase inhibitor[Title/Abstract]) OR RITUXIMAB[Title/Abstract]) OR MABTHERA[Title/Abstract])) OR (((JAK inhibitor[Title/Abstract]) OR TOFACITINIB[Title/Abstract]) OR XELJANZ[Title/Abstract])) OR (((Interleukin-6 inhibitor[Title/Abstract]) OR TOCILIZUMAB[Title/Abstract]) OR ACTEMRA[Title/Abstract])) OR (((T-cell-activation inhibitor[Title/Abstract]) OR ABATACEPT[Title/Abstract]) OR ORENCIA[Title/Abstract])) OR (((((TNF inhibitor[Title/Abstract]) OR ((ADALIMUMAB[Title/Abstract]) OR HUMIRA[Title/Abstract])) OR ((ETANERCEPT[Title/Abstract]) OR ENBREL[Title/Abstract])) OR (((INFLIXIMAB[Title/Abstract]) OR REMICADE[Title/Abstract]) OR REMSIMA[Title/Abstract])) OR ((GOLIMUMAB[Title/Abstract]) OR SIMPONI[Title/Abstract])) OR ((CERTOLIZUMAB PEGOL[Title/Abstract]) OR CIMZIA[Title/Abstract]))) AND (((((((Turkey) OR United States) OR United Kingdom) OR Germany) OR Italy) OR Russia) OR France) Filters: Systematic Reviews; Full text; Humans; Adolescent: 13-18 years; Adult: 19+ years</p>		

Ek 6 - Devamı -15

Arama	Arama terimi	Sonuçlar	Arama makale türü
#66	<p>Search (((((((("Arthritis, Rheumatoid"[Mesh]) OR Arthritis Rheumatoid[Title]) OR Arthritis, Rheumatoid) OR Rheumatoid Arthritis[Title/Abstract])) AND (((((((((((((((((((((Methotrexate[Title/Abstract]) OR METOART[Title/Abstract]) OR METOJECT[Title/Abstract]) OR EMTHEXATE S[Title/Abstract]) OR METHOTREXAT EBEWE[Title/Abstract]) OR METHOTREXATE KOCAK[Title/Abstract]) OR TREXAN[Title/Abstract]) OR METOART CON[Title/Abstract]) OR MEXTU[Title/Abstract]) OR ZEXATE[Title/Abstract])) OR (((((((((((((((((((((Methotrexate[Title/Abstract]) OR METOART[Title/Abstract]) OR METOJECT[Title/Abstract]) OR EMTHEXATE S[Title/Abstract]) OR METHOTREXAT EBEWE[Title/Abstract]) OR METHOTREXATE KOCAK[Title/Abstract]) OR TREXAN[Title/Abstract]) OR METOART CON[Title/Abstract]) OR MEXTU[Title/Abstract]) OR ZEXATE[Title/Abstract])) AND sulfasalazine[Title/Abstract])) OR (((((((((((((((((((((Methotrexate[Title/Abstract]) OR METOART[Title/Abstract]) OR METOJECT[Title/Abstract]) OR EMTHEXATE S[Title/Abstract]) OR METHOTREXAT EBEWE[Title/Abstract]) OR METHOTREXATE KOCAK[Title/Abstract]) OR TREXAN[Title/Abstract]) OR METOART CON[Title/Abstract]) OR MEXTU[Title/Abstract]) OR ZEXATE[Title/Abstract])) AND hydroxychloroquine[Title/Abstract])) OR (((((((((((((((((((((Methotrexate[Title/Abstract]) OR METOART[Title/Abstract]) OR METOJECT[Title/Abstract]) OR EMTHEXATE S[Title/Abstract]) OR METHOTREXAT EBEWE[Title/Abstract]) OR METHOTREXATE KOCAK[Title/Abstract]) OR TREXAN[Title/Abstract]) OR METOART CON[Title/Abstract]) OR MEXTU[Title/Abstract]) OR ZEXATE[Title/Abstract])) AND leflunomide[Title/Abstract])) OR (((B-cell kinase inhibitor[Title/Abstract]) OR RITUXIMAB[Title/Abstract]) OR</p>	45	<p>Filters: Systematic Reviews; Full text; Publication date from 1998/01/01 to 2018/12/31; Humans; Adolescent: 13-18 years; Adult: 19+ years</p>

Ek 6 - Devamı -16

Arama	Arama terimi	Sonuçlar	Arama makale türü
#66 (devamı)	MABTHERA[Title/Abstract])) OR (((JAK inhibitor[Title/Abstract] OR TOFACITINIB[Title/Abstract] OR XELJANZ[Title/Abstract])) OR (((Interleukin-6 inhibitor[Title/Abstract] OR TOCILIZUMAB[Title/Abstract] OR ACTEMRA[Title/Abstract])) OR (((T-cell-activation inhibitor[Title/Abstract] OR ABATACEPT[Title/Abstract] OR ORENCIA[Title/Abstract])) OR ((((((TNF inhibitor[Title/Abstract] OR ((ADALIMUMAB[Title/Abstract] OR HUMIRA[Title/Abstract])) OR ((ETANERCEPT[Title/Abstract] OR ENBREL[Title/Abstract])) OR (((INFLIXIMAB[Title/Abstract] OR REMICADE[Title/Abstract] OR REMSIMA[Title/Abstract])) OR ((GOLIMUMAB[Title/Abstract] OR SIMPONI[Title/Abstract])) OR ((CERTOLIZUMAB PEGOL[Title/Abstract] OR CIMZIA[Title/Abstract]))))))) AND ((((((Turkey) OR United States) OR United Kingdom) OR Germany) OR Italy) OR Russia) OR France) Filters: Systematic Reviews; Full text; Publication date from 1998/01/01 to 2018/12/31; Humans; Adolescent: 13-18 years; Adult: 19+ years		
#67	Search ((((((("Arthritis, Rheumatoid"[Mesh]) OR Arthritis Rheumatoid[Title] OR Arthritis, Rheumatoid) OR Rheumatoid Arthritis[Title/Abstract])) AND (((((((((((((((((((Methotrexate[Title/Abstract] OR METOART[Title/Abstract] OR METOJECT[Title/Abstract] OR EMTHEXATE S[Title/Abstract] OR METHOTREXAT EBEWE[Title/Abstract] OR METHOTREXATE KOCAK[Title/Abstract] OR TREXAN[Title/Abstract] OR METOART CON[Title/Abstract] OR MEXTU[Title/Abstract] OR ZEXATE[Title/Abstract])) OR (((((((((((((((Methotrexate[Title/Abstract] OR METOART[Title/Abstract] OR METOJECT[Title/Abstract] OR EMTHEXATE S[Title/Abstract] OR METHOTREXAT EBEWE[Title/Abstract] OR METHOTREXATE KOCAK[Title/Abstract] OR TREXAN[Title/Abstract] OR METOART CON[Title/Abstract] OR MEXTU[Title/Abstract] OR ZEXATE[Title/Abstract])) AND sulfasalazine[Title/Abstract])) OR	262	Filters: Randomized Controlled Trial; Full text; Publication date from 1998/01/01 to 2018/12/31; Humans; Adolescent: 13-18 years; Adult: 19+ years

Ek 6 - Devamı -17

Arama	Arama terimi	Sonuçlar	Arama makale türü
#67 (devamı)	<p>((((((((((Methotrexate[Title/Abstract]) OR METOART[Title/Abstract]) OR METOJECT[Title/Abstract]) OR EMTHEXATE S[Title/Abstract]) OR METHOTREXAT EBEWE[Title/Abstract]) OR METHOTREXATE KOCAK[Title/Abstract]) OR TREXAN[Title/Abstract]) OR METOART CON[Title/Abstract]) OR MEXTU[Title/Abstract]) OR ZEXATE[Title/Abstract])) AND hydroxychloroquine[Title/Abstract])) OR (((((((((((Methotrexate[Title/Abstract]) OR METOART[Title/Abstract]) OR METOJECT[Title/Abstract]) OR EMTHEXATE S[Title/Abstract]) OR METHOTREXAT EBEWE[Title/Abstract]) OR METHOTREXATE KOCAK[Title/Abstract]) OR TREXAN[Title/Abstract]) OR METOART CON[Title/Abstract]) OR MEXTU[Title/Abstract]) OR ZEXATE[Title/Abstract])) AND leflunomide[Title/Abstract])) OR (((B-cell kinase inhibitor[Title/Abstract]) OR RITUXIMAB[Title/Abstract]) OR MABTHERA[Title/Abstract])) OR (((JAK inhibitor[Title/Abstract]) OR TOFACITINIB[Title/Abstract]) OR XELJANZ[Title/Abstract])) OR (((Interleukin-6 inhibitor[Title/Abstract]) OR TOCILIZUMAB[Title/Abstract]) OR ACTEMRA[Title/Abstract])) OR (((T-cell-activation inhibitor[Title/Abstract]) OR ABATACEPT[Title/Abstract]) OR ORENCIA[Title/Abstract])) OR (((((TNF inhibitor[Title/Abstract]) OR ((ADALIMUMAB[Title/Abstract]) OR HUMIRA[Title/Abstract])) OR ((ETANERCEPT[Title/Abstract]) OR ENBREL[Title/Abstract])) OR ((INFLIXIMAB[Title/Abstract]) OR REMICADE[Title/Abstract]) OR REMSIMA[Title/Abstract])) OR ((GOLIMUMAB[Title/Abstract]) OR SIMPONI[Title/Abstract])) OR ((CERTOLIZUMAB PEGOL[Title/Abstract]) OR CIMZIA[Title/Abstract]))) AND ((((((Turkey) OR United States) OR United Kingdom) OR Germany) OR Italy) OR Russia) OR France) Filters: Randomized Controlled Trial; Full text; Publication date from 1998/01/01 to 2018/12/31; Humans; Adolescent: 13-18 years; Adult: 19+ years</p>		

Ek 6 - Devamı -18

Arama	Arama terimi	Sonuçlar	Arama makale türü
#68	<p>Search (((((((("Arthritis, Rheumatoid"[Mesh]) OR Arthritis Rheumatoid[Title]) OR Arthritis, Rheumatoid) OR Rheumatoid Arthritis[Title/Abstract])) AND (((((((((((((((((((((Methotrexate[Title/Abstract]) OR METOART[Title/Abstract]) OR METOJECT[Title/Abstract]) OR EMTHEXATE S[Title/Abstract]) OR METHOTREXAT EBEWE[Title/Abstract]) OR METHOTREXATE KOCAK[Title/Abstract]) OR TREXAN[Title/Abstract]) OR METOART CON[Title/Abstract]) OR MEXTU[Title/Abstract]) OR ZEXATE[Title/Abstract])) OR (((((((((((((((((((((Methotrexate[Title/Abstract]) OR METOART[Title/Abstract]) OR METOJECT[Title/Abstract]) OR EMTHEXATE S[Title/Abstract]) OR METHOTREXAT EBEWE[Title/Abstract]) OR METHOTREXATE KOCAK[Title/Abstract]) OR TREXAN[Title/Abstract]) OR METOART CON[Title/Abstract]) OR MEXTU[Title/Abstract]) OR ZEXATE[Title/Abstract])) AND sulfasalazine[Title/Abstract])) OR (((((((((((((((((((((Methotrexate[Title/Abstract]) OR METOART[Title/Abstract]) OR METOJECT[Title/Abstract]) OR EMTHEXATE S[Title/Abstract]) OR METHOTREXAT EBEWE[Title/Abstract]) OR METHOTREXATE KOCAK[Title/Abstract]) OR TREXAN[Title/Abstract]) OR METOART CON[Title/Abstract]) OR MEXTU[Title/Abstract]) OR ZEXATE[Title/Abstract])) AND hydroxychloroquine[Title/Abstract])) OR (((((((((((((((((((((Methotrexate[Title/Abstract]) OR METOART[Title/Abstract]) OR METOJECT[Title/Abstract]) OR EMTHEXATE S[Title/Abstract]) OR METHOTREXAT EBEWE[Title/Abstract]) OR METHOTREXATE KOCAK[Title/Abstract]) OR TREXAN[Title/Abstract]) OR METOART CON[Title/Abstract]) OR MEXTU[Title/Abstract]) OR ZEXATE[Title/Abstract])) AND leflunomide[Title/Abstract])) OR (((B-cell kinase inhibitor[Title/Abstract]) OR RITUXIMAB[Title/Abstract]) OR</p>	8	<p>Filters: Clinical Trial, Phase IV; Full text; Publication date from 1998/01/01 to 2018/12/31; Humans; Adolescent: 13-18 years; Adult: 19+ years</p>

Ek 6 - Devamı -19

Arama	Arama terimi	Sonuçlar	Arama makale türü
#68 (devamı)	<p>MABTHERA[Title/Abstract])) OR (((JAK inhibitor[Title/Abstract] OR TOFACITINIB[Title/Abstract] OR XELJANZ[Title/Abstract])) OR (((Interleukin-6 inhibitor[Title/Abstract] OR TOCILIZUMAB[Title/Abstract] OR ACTEMRA[Title/Abstract])) OR (((T-cell-activation inhibitor[Title/Abstract] OR ABATACEPT[Title/Abstract] OR ORENCIA[Title/Abstract])) OR ((((((TNF inhibitor[Title/Abstract] OR ((ADALIMUMAB[Title/Abstract] OR HUMIRA[Title/Abstract])) OR ((ETANERCEPT[Title/Abstract] OR ENBREL[Title/Abstract])) OR (((INFLIXIMAB[Title/Abstract] OR REMICADE[Title/Abstract] OR REMSIMA[Title/Abstract])) OR ((GOLIMUMAB[Title/Abstract] OR SIMPONI[Title/Abstract])) OR ((CERTOLIZUMAB PEGOL[Title/Abstract] OR CIMZIA[Title/Abstract]))) AND ((((((Turkey) OR United States) OR United Kingdom) OR Germany) OR Italy) OR Russia) OR France) Filters: Clinical Trial, Phase IV; Full text; Publication date from 1998/01/01 to 2018/12/31; Humans; Adolescent: 13-18 years; Adult: 19+ years</p>		
#69	<p>Search (((((((("Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR Arthritis Rheumatoid[Title]) OR Arthritis, Rheumatoid) OR Rheumatoid Arthritis[Title/Abstract])) AND (((((((((((((((((((((Methotrexate[Title/Abstract] OR METOART[Title/Abstract] OR METOJECT[Title/Abstract] OR EMTHEXATE S[Title/Abstract] OR METHOTREXAT EBEWE[Title/Abstract] OR METHOTREXATE KOCAK[Title/Abstract] OR TREXAN[Title/Abstract] OR METOART CON[Title/Abstract] OR MEXTU[Title/Abstract] OR ZEXATE[Title/Abstract])) OR (((((((((((((((((((((Methotrexate[Title/Abstract] OR METOART[Title/Abstract] OR METOJECT[Title/Abstract] OR EMTHEXATE S[Title/Abstract] OR METHOTREXAT EBEWE[Title/Abstract] OR METHOTREXATE KOCAK[Title/Abstract] OR TREXAN[Title/Abstract] OR METOART CON[Title/Abstract] OR</p>	66	<p>Filters: Clinical Trial, Phase III; Full text; Publication date from 1998/01/01 to 2018/12/31; Humans; Adolescent: 13-18 years; Adult: 19+ years</p>

Ek 6 - Devamı -20

Arama	Arama terimi	Sonuçlar	Arama makale türü
#69 (devamı)	<p>MEXTU[Title/Abstract]) OR ZEXATE[Title/Abstract])) AND sulfasalazine[Title/Abstract])) OR (((((((((((Methotrexate[Title/Abstract]) OR METOART[Title/Abstract]) OR METOJECT[Title/Abstract]) OR EMTHEXATE S[Title/Abstract]) OR METHOTREXAT EBEWE[Title/Abstract]) OR METHOTREXATE KOCAK[Title/Abstract]) OR TREXAN[Title/Abstract]) OR METOART CON[Title/Abstract]) OR MEXTU[Title/Abstract]) OR ZEXATE[Title/Abstract])) AND hydroxychloroquine[Title/Abstract])) OR (((((((((((Methotrexate[Title/Abstract]) OR METOART[Title/Abstract]) OR METOJECT[Title/Abstract]) OR EMTHEXATE S[Title/Abstract]) OR METHOTREXAT EBEWE[Title/Abstract]) OR METHOTREXATE KOCAK[Title/Abstract]) OR TREXAN[Title/Abstract]) OR METOART CON[Title/Abstract]) OR MEXTU[Title/Abstract]) OR ZEXATE[Title/Abstract])) AND leflunomide[Title/Abstract])) OR (((B-cell kinase inhibitor[Title/Abstract]) OR RITUXIMAB[Title/Abstract]) OR MABTHERA[Title/Abstract])) OR (((JAK inhibitor[Title/Abstract]) OR TOFACITINIB[Title/Abstract]) OR XELJANZ[Title/Abstract])) OR (((Interleukin-6 inhibitor[Title/Abstract]) OR TOCILIZUMAB[Title/Abstract]) OR ACTEMRA[Title/Abstract])) OR (((T-cell-activation inhibitor[Title/Abstract]) OR ABATACEPT[Title/Abstract]) OR ORENCIA[Title/Abstract])) OR (((((TNF inhibitor[Title/Abstract]) OR ((ADALIMUMAB[Title/Abstract]) OR HUMIRA[Title/Abstract])) OR ((ETANERCEPT[Title/Abstract]) OR ENBREL[Title/Abstract])) OR (((INFLIXIMAB[Title/Abstract]) OR REMICADE[Title/Abstract]) OR REMSIMA[Title/Abstract])) OR ((GOLIMUMAB[Title/Abstract]) OR SIMPONI[Title/Abstract])) OR ((CERTOLIZUMAB PEGOL[Title/Abstract]) OR</p>		

Ek 6 - Devamı -22

Arama	Arama terimi	Sonuçlar	Arama makale türü
#75 (devamı)	<p>TREXAN[Title/Abstract] OR METOART CON[Title/Abstract] OR MEXTU[Title/ Abstract] OR ZEXATE[Title/Abstract])) AND hydroxychloroquine[Title/Abstract])) OR ((((((((((Methotrexate[Title/Abstract] OR METOART[Title/Abstract] OR METOJECT[Title/ Abstract] OR EMTHEXATE S[Title/Abstract] OR METHOTREXAT EBEWE[Title/Abstract] OR METHOTREXATE KOCAK[Title/Abstract] OR TREXAN[Title/Abstract] OR METOART CON[Title/Abstract] OR MEXTU[Title/Abstract] OR ZEXATE[Title/Abstract])) AND leflunomide[Title/ Abstract])) OR (((B-cell kinase inhibitor[Title/ Abstract] OR RITUXIMAB[Title/Abstract] OR MABTHERA[Title/Abstract])) OR (((JAK inhibitor[Title/Abstract] OR TOFACITINIB[Title/ Abstract] OR XELJANZ[Title/Abstract])) OR (((Interleukin-6 inhibitor[Title/Abstract] OR TOCILIZUMAB[Title/Abstract] OR ACTEMRA[Title/ Abstract])) OR (((T-cell-activation inhibitor[Title/ Abstract] OR ABATACEPT[Title/Abstract] OR ORENCIA[Title/Abstract])) OR (((((TNF inhibitor[Title/Abstract] OR ((ADALIMUMAB[Title/ Abstract] OR HUMIRA[Title/Abstract])) OR ((ETANERCEPT[Title/Abstract] OR ENBREL[Title/ Abstract])) OR (((INFLIXIMAB[Title/Abstract] OR REMICADE[Title/Abstract] OR REMSIMA[Title/ Abstract])) OR ((GOLIMUMAB[Title/Abstract] OR SIMPONI[Title/Abstract])) OR ((CERTOLIZUMAB PEGOL[Title/Abstract] OR CIMZIA[Title/ Abstract]))) AND ((((((Turkey) OR United States) OR United Kingdom) OR Germany) OR Italy) OR Russia) OR France))) AND (((HTA) OR HTA[Title/ Abstract] OR Health Technology Assessment[Title/ Abstract]) Filters: Full text; Publication date from 1998/01/01 to 2018/12/31; Humans; Adolescent: 13-18 years; Adult: 19+ years</p>		

Mevcut sağlık teknoloji değerlendirmeleri (STD) ve sistematik incelemeler (Sis) için araştırma stratejisi, İnceleme ve yayınlama merkezi - York Üniversitesi ve NHS Sağlık Araştırması Ulusal Enstitüsü

Arama	Arama terimi	Sonuçlar
1	MeSH DESCRIPTOR Arthritis, Rheumatoid EXPLODE ALL TREES WITH QUALIFIERS DT, PC IN DARE, NHSEED, HTA	309
2	((ZEXATE OR MEXTU OR METOART CON OR TREXAN OR METHOTREXATE KOCAK OR METHOTREXAT EBEWE OR EMTHEXATE S OR METOJECT OR METOART OR Methotrexate): TI) and ((Systematic review: ZDT and Bibliographic: ZPS) OR (Systematic review:ZDT and Abstract:ZPS) OR (Cochrane review:ZDT) OR (Cochrane related review record:ZDT) OR (Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Full publication record:ZDT) IN DARE, NHSEED, HTA FROM 1998 TO 2018	105
3	((Methotrexate OR METOART OR METOJECT OR EMTHEXATE S OR METHOTREXAT EBEWE OR METHOTREXATE KOCAK OR TREXAN OR METOART CON OR MEXTU OR ZEXATE):TI AND (sulfasalazine):TI) and ((Systematic review:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Systematic review:ZDT and Abstract:ZPS) OR (Cochrane review:ZDT) OR (Cochrane related review record:ZDT) OR (Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Full publication record:ZDT) IN DARE, NHSEED, HTA FROM 1998 TO 2018	1
4	((Methotrexate OR METOART OR METOJECT OR EMTHEXATE S OR METHOTREXAT EBEWE OR METHOTREXATE KOCAK OR TREXAN OR METOART CON OR MEXTU OR ZEXATE):TI AND (hydroxychloroquine):TI) and ((Systematic review:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Systematic review:ZDT and Abstract:ZPS) OR (Cochrane review:ZDT) OR (Cochrane related review record:ZDT) OR (Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Full publication record:ZDT) IN DARE, NHSEED, HTA FROM 1998 TO 2018	0
5	((Methotrexate OR METOART OR METOJECT OR EMTHEXATE S OR METHOTREXAT EBEWE OR METHOTREXATE KOCAK OR TREXAN OR METOART CON OR MEXTU OR ZEXATE): TI AND (leflunomide): TI) and ((Systematic review: ZDT and Bibliographic: ZPS) OR (Systematic review: ZDT and Abstract: ZPS) OR (Cochrane review:ZDT) OR (Cochrane related review record:ZDT) OR (Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Full publication record:ZDT) IN DARE, NHSEED, HTA FROM 1998 TO 2018	2

Arama	Arama terimi	Sonuçlar
6	((B-cell kinase inhibitor OR RITUXIMAB OR MABTHERA): TI) and ((Systematic review: ZDT and Bibliographic: ZPS) OR (Systematic review: ZDT and Abstract: ZPS) OR (Cochrane review: ZDT) OR (Cochrane related review record: ZDT) OR (Economic evaluation: ZDT and Bibliographic: ZPS) OR (Economic evaluation: ZDT and Abstract: ZPS) OR Full publication record: ZDT) IN DARE, NHSEED, HTA FROM 1998 TO 2018	146
7	((JAK inhibitor OR TOFACITINIB OR XELJANZ): TI) and ((Systematic review: ZDT and Bibliographic: ZPS) OR (Systematic review: ZDT and Abstract: ZPS) OR (Cochrane review: ZDT) OR (Cochrane related review record: ZDT) OR (Economic evaluation: ZDT and Bibliographic: ZPS) OR (Economic evaluation: ZDT and Abstract: ZPS) OR Full publication record: ZDT) IN DARE, NHSEED, HTA FROM 1998 TO 2018	15
8	((Interleukin-6 inhibitor OR TOCILIZUMAB OR ACTEMRA): TI) and ((Systematic review: ZDT and Bibliographic: ZPS) OR (Systematic review: ZDT and Abstract:ZPS) OR (Cochrane review:ZDT) OR (Cochrane related review record:ZDT) OR (Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Full publication record:ZDT) IN DARE, NHSEED, HTA FROM 1998 TO 2018	26
9	((T-cell-activation inhibitor OR ABATACEPT OR ORENCIA): TI) and ((Systematic review: ZDT and Bibliographic: ZPS) OR (Systematic review: ZDT and Abstract:ZPS) OR (Cochrane review:ZDT) OR (Cochrane related review record:ZDT) OR (Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Full publication record:ZDT) IN DARE, NHSEED, HTA FROM 1998 TO 2018	30
10	((TNF inhibitor OR ADALIMUMAB OR HUMIRA OR ETANERCEPT OR ENBREL OR INFlixIMAB OR REMICADE OR REMSIMA OR GOLIMUMAB OR SIMPONI OR CERTOLIZUMAB PEGOL OR CIMZIA): TI) and ((Systematic review: ZDT and Bibliographic: ZPS) OR (Systematic review:ZDT and Abstract:ZPS) OR (Cochrane review:ZDT) OR (Cochrane related review record:ZDT) OR (Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Full publication record:ZDT) IN DARE, NHSEED, HTA FROM 1998 TO 2018	274
11	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	560
12	#1 AND #11	123

İncelemeler, denemeler, teknoloji değerlendirmeleri, ekonomik değerlendirmeler ve Cochrane veri tabanından sistematik incelemeler, özet etki değerlendirmeleri veri tabanı, Cochrane merkezi kayıt, STD veritabanı, NHS ekonomik değerlendirme veritabanı ve Cochrane işbirliği için araştırma stratejisi

Arama	Arama terimi	Sonuçlar
#1	"Arthritis, Rheumatoid"	4867
#2	Arthritis Rheumatoid	10921
#3	Rheumatoid Arthritis	10921
#4	#1 or #2 or #3	10921
#5	MeSH descriptor: [Methotrexate] explode all trees	3094
#6	#5 or METOART or METOJECT or EMTHEXATE S or METHOTREXAT EBEWE or METHOTREXATE KOCAK or TREXAN or METOART CON or MEXTU or ZEXATE	3109
#7	sulfasalazine	839
#8	#6 and #7	147
#9	hydroxychloroquine	682
#10	#6 and #9	95
#11	leflunomide	451
#12	#6 and #11	57
#13	B-cell kinase inhibitor	187
#14	#13 or RITUXIMAB or MABTHERA	3234
#15	JAK inhibitor	381
#16	#15 or TOFACITINIB or XELJANZ	666
#17	Interleukin-6 inhibitor	852
#18	#17 or TOCILIZUMAB or ACTEMRA	1350
#19	T-cell-activation inhibitor	87
#20	#19 or ABATACEPT or ORENCIA	599
#21	TNF inhibitor	1095
#22	ADALIMUMAB or HUMIRA	1930

Arama	Arama terimi	Sonuçlar
#23	ETANERCEPT or ENBREL	1611
#24	INFLIXIMAB or REMICADE or REMSIMA	1974
#25	GOLIMUMAB or SIMPONI	488
#26	CERTOLIZUMAB PEGOL or CIMZIA	378
#27	#21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26	5534
#28	#6 or #8 or #10 or #12 or #14 or #16 or #18 or #20 or #27	12907
#29	#4 and #28	3208
#30	Turkey or United States or United Kingdom or Germany or Italy or Russia or France	337030
#31	#29 and #30 Publication Year from 1998 to 2018	1672

Clinicaltrials.gov’da yer alan klinik deneyler için araştırma stratejisi

Arama	Arama terimi	Sonuçlar
#1	METHOTREXATE OR METOART OR METOJECT OR EMTHEXATE S OR METHOTREXAT EBEWE OR METHOTREXATE KOCAK OR TREXAN OR METOART CON OR MEXTU OR ZEXATE OR SULFASALAZINE OR HYDROXYCHLOROQUINE OR LEFLUNOMIDE OR B CELL KINASE INHIBITOR OR RITUXIMAB OR MABTHERA OR JAK Available, Completed Studies Interventional Studies Rheumatic Arthritis Methotrexate or DMARDs Adult Phase 3, 4 NIH, U.S. Fed, Industry, Other Start date from 01/01/1998 to 07/12/2020 Applied Filters: Available, Completed, Interventional, Adult (18–65), Phase 3, Phase 4, Funding: NIH, Funding: U.S. Federal, Funding: Industry Funding: Other	38

JBI veritabanında yer alan Sistematik İncelemeler ve Uygulama Raporları için araştırma stratejisi

Arama	Arama terimi	Sonuçlar
#1	Rheumatoid Arthritis; METHOTREXATE OR METOART OR METOJECT OR EMTHEXATE S OR METHOTREXAT EBEWE OR METHOTREXATE KOCAK OR TREXAN OR METOART CON OR MEXTU OR ZEXATE OR SULFASALAZINE OR HYDROXYCHLOROQUINE OR LEFLUNOMIDE OR B CELL KINASE INHIBITOR OR RITUXIMAB OR MABTHERA OR JAK INHIBITOR OR TOFACITINIB OR XELJANZ OR INTERLEUKIN 6 INHIBITOR OR TOCILIZUMAB OR ACTEMRA OR T CELL ACTIVATION INHIBITOR OR ABATACEPT OR ORENCIA OR TNF INHIBITOR OR ADALIMUMAB OR HUMIRA OR ETANERCEPT OR ENBREL OR INFlixIMAB OR REMICADE OR REMSIMA OR GOLIMUMAB OR SIMPONI OR CERTOLIZUMAB PEGOL OR CIMZIA	9

Uluslararası Farmakoekonomi ve Sonuç Araştırmaları Derneği (ISPOR) için Arama Stratejisi

Arama	Arama terimi	Sonuçlar
#1	Keyword: None Disease: Rheumatoid Arthritis Topic: Clinical Outcomes Studies (COS) Subtopic: All Meeting: All	52
#2	Keyword: None Disease: Rheumatoid Arthritis Topic: Cost Studies (CS) Subtopic: All Meeting: All	297
#3	Keyword: None Disease: Rheumatoid Arthritis Topic: Health Care Use & Policy Studies (HP) Subtopic: Health Technology Assessment Programs (HTA) Meeting: All	4

EK 7 Tablo 1. Dahil Edilen RCT'lerin Özellikleri

Çalışma PubMed ID	Ülke	Toplam örneklem	Müdahale	Katılımcılar	Çalışma süresi (Hafta)
Methotrexate +Sulfasalazine					
10364900	Finland, France, Germany	205	MTX + PBO	69	52
			MTX + SSZ	68	
			SSZ + PBO	68	
16926184	UK	165	MTX + SSZ	56	78
			SSZ	55	
			MTX	54	
Methotrexate + Sulfasalazine + Hydroxychloroquine					
12115219	USA	171	MTX + HCQ	58	104
			MTX + SSZ	55	
			MTX + SSZ	58	
Leflunomide					
12416973	USA and Canada	263	MTX + PBO	133	24
			MTX + LEF	130	
10888712	Europe and South Africa	999	MTX + PBO	498	52
			LEF + PBO	501	
10573044	USA and Canada	364	MTX + PBO	182	52
			LEF + PBO	182	
Adalimumab					
26138593	International	120	MTX	61	24
			ADA + MTX	59	
22739990	Germany	172	MTX + PBO	85	48
			ADA + MTX	87	
22562973	International	1032	MTX + PBO	517	26
			ADA + MTX	515	

Ek 7 - Tablo 1/Devamı -1

Çalışma PubMed ID	Ülke	Toplam örneklem	Müdahale	Katılımcılar	Çalışma süresi (Hafta)
16385520	Australia, Europe, North America	799	MTX	257	104
			ADA	274	
			ADA + MTX	268	
15146409	USA and Canada	407	MTX + PBO	200	52
			ADA + MTX	207	
12528101	USA and Canada	135	MTX + PBO	62	24
			ADA + MTX	73	
18821658	USA	148	MTX + PBO	75	24
			ADA + MTX	73	
19369462	UK	526	MTX	166	104
			ADA + MTX	199	
			ADA	161	
22915617	International	638	ADA + MTX	229	104
			ADA	205	
			MTX	204	
Certolizumab					
26533965	International	868	MTX + PBO	213	52
			CTZ + MTX	655	
22344576	USA and Europe	247	CTZ + MTX	126	24
			MTX + PBO	121	
19015207	USA and Europe	373	MTX + PBO	127	24
			CTZ + MTX	246	
19909548	USA	589	CTZ + MTX	390	52
			MTX + PBO	199	
Etanercept					
24618266	UK	110	MTX + PBO	55	52
			ETN + MTX	55	

Ek 7 - Tablo 1/Devamı -2

Çalışma PubMed ID	Ülke	Toplam örneklem	Müdahale	Katılımcılar	Çalışma süresi (Hafta)
15001324	Europe	682	MTX	228	52
			ETN + MTX	231	
			ETN	223	
11096165	North America	424	MTX + PBO	217	52
			ETN	207	
20937671	International	499	MTX + PBO	249	52
			RTX + MTX	250	
20187135	UK	202	ETN + MTX	108	104
			MTX	94	
18794178	International	254	ETN	103	104
			ETN + SSZ	101	
			SSZ	50	
Golimumab					
23861303	International	637	MTX + PBO	160	52
			GOL + PBO	159	
			GOL + MTX	318	
22661646	International	592	MTX + PBO	197	24
			GOL + MTX	395	
19066176	International	444	MTX + PBO	133	24
			GOL + PBO	133	
			GOL + MTX	178	
18383539	International	172	MTX + PBO	35	16
			GOL + MTX	137	
20131276	International	643	MTX + PBO	129	48
			GOL	257	
			GOL + MTX	257	

Ek 7 - Tablo 1/Devamı -3

Çalışma PubMed ID	Ülke	Toplam örneklem	Müdahale	Katılımcılar	Çalışma süresi (Hafta)
19644849	UK	637	MTX + PBO	160	24
			GOL + PBO	159	
			GOL + MTX	318	
25005327	UK	319	MTX + PBO	160	52
			GOL + MTX	159	
Infliximab					
16572442	International	724	MTX + PBO	363	22
			IFX + MTX	361	
15641102	UK	20	MTX + PBO	10	54
			IFX + MTX	10	
15529377	International	645	MTX + PBO	298	54
			IFX + MTX	373	
11096166	North America, Europe	169	MTX + PBO	88	54
			IFX + MTX	86	
10622295	USA	169	MTX + PBO	88	52
			IFX + MTX	81	
Rituximab					
22012969	International	499	MTX + PBO	249	104
			RTX + MTX	250	
20488885	International	342	MTX + PBO	172	24
			RTX + MTX	170	
16649186	International	341	MTX + PBO	149	24
			RTX + MTX	192	
15201414	Australia, Canada, Israel, Europe	121	MTX + PBO	40	24
			RTX + PBO	40	
			RTX + MTX	40	

Ek 7 - Tablo 1/Devamı -4

Çalışma PubMed ID	Ülke	Toplam örneklem	Müdahale	Katılımcılar	Çalışma süresi (Hafta)
16947627	USA	520	MTX + PBO	209	24
			RTX + PBO	311	
17062648	USA	120	MTX + PBO	40	48
			RTX	40	
			RTX + MTX	40	
16947627	USA	517	MTX + PBO	209	24
			RTX + MTX	301	
Tocilizumab					
18625622	UK	328	MTX + PBO	158	24
			TCZ + MTX	170	
22562983	International	553	TCZ + MTX	277	24
			TCZ + PBO	276	
21360490	International	791	MTX + PBO	393	52
			TCZ + MTX	398	
19297346	International	524	MTX + PBO	259	24
			TCZ + PBO	265	
18358926	International	409	MTX + PBO	204	24
			TCZ + MTX	205	
16947782	Europe	151	MTX + PBO	49	16
			TCZ + MTX	50	
			TCZ	52	
Abatacept					
22915624	Europe	50	MTX + PBO	23	16
			ABA + MTX	27	
19124524	International	509	MTX + PBO	253	52
			ABA + MTX	256	

Ek 7 - Tablo 1/Devamı - 5

Çalışma PubMed ID	Ülke	Toplam örneklem	Müdahale	Katılımcılar	Çalışma süresi (Hafta)
16785473	USA	652	MTX + PBO	219	52
			ABA + MTX	433	
16052582	International	234	MTX + PBO	119	52
			ABA + MTX	115	
25367713	USA	351	ABA + MTX	119	78
			ABA	116	
			MTX	116	
		256	ABA + MTX	91	NR
			ABA	81	
			MTX	84	
18383390	USA	539	ABA + MTX	378	104
			MTX + PBO	161	
Tofacitinib					
27002108	International	109	MTX + PBO	37	52
			TOFA	36	
			TOFA + MTX	36	
23348607	International	395	MTX + PBO	79	24
			TOFA + MTX	316	
22006202	International	149	MTX + PBO	69	24
			TOFA + MTX	71	
25186034	International	200	MTX + PBO	66	12
			TOFA + MTX	134	
27734232	USA	134	MTX + PBO	40	26
			TOFA + MTX	94	
DOI: 10.1056/ NEJMoa1310476	International	559	MTX	186	104
			TOFA	373	

Ek 7 - Tablo 1/Devamı - 6

Çalışma PubMed ID	Ülke	Toplam örneklem	Müdahale	Katılımcılar	Çalışma süresi (Hafta)
Conventional synthetic + biologics					
23755969	North America	353	MTX + SSZ+HCQ	178	24
			ETN + MTX	175	
22508468	USA	376	ETN + MTX	244	102
			MTX+SSZ+HCQ	132	
28388820	USA	289	MTX + SSZ + HCQ	145	48
			ETN + MTX	144	
	UK	205	MTX + SSZ + LEF	104	52
			Anti-TNF	101	
20082236	Italy	120	Anti-TNF + MTX	60	24
			Anti-TNF + LEF	60	
Head to head biologics					
18055472	International	431	MTX + PBO	110	28
			IFX + MTX	165	
			ABA + MTX	156	
21360491	USA	51	Anti-TNF + MTX + PBO	18	24
			Anti-TNF + RTX + MTX	33	
16935912	USA	121	ABA + ETN	85	52
			ETN + PBO	36	
18821691	USA	1220	DMARDs + PBO	415	24
			TCZ + DMARDs	805	
21949007	USA	614	TCZ + DMARDs	409	24
			DMARDs + PBO	205	
27654603	France	292	NON-TNFI	146	24
			Alternate Anti-TNF	146	

Ek 7 - Tablo 1/Devamı - 7

Çalışma PubMed ID	Ülke	Toplam örneklem	Müdahale	Katılımcılar	Çalışma süresi (Hafta)
23148339	UK	120	ADA + MTX	60	52
			ETN + MTX	60	
26473625	US	646	ABA + MTX	318	104
			ADA + MTX	328	
24442884	International	1111	RTX	604	26
			Alternate Anti-TNF	507	
28629665	International	1146	TCZ	384	52
			TCZ + MTX	376	
			ADA + MTX	386	
		295	RTX	144	52
			Anti-TNF	151	

EK 7 Tablo 2. RCT'lerde rapor edilen hasta özellikleri

Çalışma PubMed ID	RA Süresi (yıl)	DAS28	HAQ-DI	SJC	MTX öncesi (%)	MTX dahil önceki DMARD'lar (%)	MTX müdahalesinde MTX dozu (mg/hafta)
Methotrexate + Sulfasalazine							
10364900	0.2	NR	1.3	9.8	0	0	7.5-15
16926184	1	3.8	NR	NR	100%	100%	17
Methotrexate + Sulfasalazine + Hydroxychloroquine							
12115219	6.9	NR	NR	21.4	54	NR	7.5-17.5
Leflunomide							
12416973	11.6	NR	1.5	18	100	100	16.4
10888712	3.7	NR	1	16.1	NR	67	12.6
10573044	6.8	NR	0.8	13.7	0	43	12
Adalimumab							
26138593	6.3	6.2	1.7	18.2	100	100	16.9
22739990	0.1	6.2	1.4	10.4	0	0	15
22562973	0.4	6	1.6	18	0	10	20
16385520	0.7	6.3	1.5	21.6	0	86	16.6
15146409	10.9	NR	1.46	19.2	100	100	16.6
12528101	12.1	NR	1.6	16.9	100	100	16.7
18821658	NR	5.9	1.3	10	NR	NR	16.2
19369462	0.7	6.3	1.6	21	100%	100%	17
22915617	0.7	6.3	1.6	21.8	NR	38%	NR
Certolizumab							
26533965	NR	6.8	1.6	NR	0	0	21.4
22344576	9.6	6.2	1.4	22.5	100	100	16.7
19015207	5.9	6.8	1.6	21.2	100	100	12.4
19909548	NR	6.9	1.7	NR	100%	100%	more than 10

Ek 7 - Tablo 2/Devamı - 1

Çalışma PubMed ID	RA Süresi (yıl)	DAS28	HAQ-DI	SJC	MTX öncesi (%)	MTX dahil önceki DMARD'lar (%)	MTX müdahalesinde MTX dozu (mg/hafta)
Etanercept							
24618266	0.6	4.1	1	NR	0	0	25
15001324	6.6	NR	1.7	22.6	43	NR	17
11096165	1	NR	NR	24	0	43	19
20937671	0.92	7	1.7	20.8	NR	70%	NR
20187135	8.6	2.8	0.6	2.7	NR	NR	NR
18794178	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Golimumab							
23861303	3.54	5.7	1.5	15.4	0	51	19.1
22661646	6.9	6	1.6	14.9	100	100	15-25
19066176	5.7	6.1	1.3	12.4	100	100	15
18383539	7.8	6.4	1.6	15	100	100	10
20131276	8	NR	1.5	15.6	49%	69%	15
19644849	3	6.3	1.5	15.3	NR	52%	19.1
25005327	3.2	5.1	1.5	15.4	57%	57%	15
Infliximab							
16572442	7.3	NR	1.5	15	100	100	15
15641102	0.6	NR	1.3	NR	0	0	17
15529377	0.8	NR	1.5	21.4	0	20	15.3
11096166	11.5	NR	1.7	21.5	100	100	16.5
10622295	8.8	NR	1.6	22	100%	100%	15
Rituximab							
22012969	0.9	7	1.7	20.8	0	69	7.5-20
20488885	7	6.5	NR	20.2	100	100	16.4
16649186	10.1	6.7	1.7	21.6	100	100	15.2
15201414	10.6	6.8	1.9	21	100	100	10

Ek 7 - Tablo 2/Devamı - 2

Çalışma PubMed ID	RA Süresi (yıl)	DAS28	HAQ-DI	SJC	MTX öncesi (%)	MTX dahil önceki DMARD'lar (%)	MTX müdahalesinde MTX dozu (mg/hafta)
16947627	11.9	6.8	1.9	23.1	100	100	60.5
17062648	10.8	6.8	1.9	19.4	100%	100%	more than 10
16947627	11.8		1.9	23.2	100%	100%	16.7
Tocilizumab							
18625622	0.7	6.8	1.7	18.9	0	NR	15.8
22562983	8.2	6.3	1.4	14.8	100	100	16
21360490	9.1	6.5	1.5	17	100	100	15.2
19297346	6.3	6.8	1.6	19.1	33	43	15.5
18358926	7.6	6.8	1.6	20.1	100	100	14.7
16947782	0.8	6.5	NR	11.4	100	100	15.5
22972745	12.3	5.7	NR	18.4	100%	100%	NR
Abatacept							
22915624	2.2	5.3	NR	10	100	100	17.1
9124524	0.5	6.3	1.7	22.4	2	3	18.5
16785473	8.6	6.8	1.7	21.6	100	100	16
16052582	9.3	5.5	1	21.6	99	99	15.4
25367713	0.56	5.4	1.4	11.1	30%	NR	15
	NR	5.4	1.4	11.2	NR	NR	NR
18383390	8.5	6.4	1.7	22	100%	100%	NR
Tofacitinib							
27002108	0.7	6.3	1.5	14.8	0	0	15
23348607	9	6.3	1.4	14.1	100	100	25
22006202	9.4	5.2	1.3	14.9	100	100	16.5
25186034	13	NR	1.55	NR	100%	100%	15
27734232	8.7	6.2	1.3	16.6	NR	NR	21
DOI: 10.1056 / NEJMoa1310476	2.8	6.5	1.5	16.5	NR	NR	15

Ek 7 - Tablo 2/Devamı - 3

Çalışma PubMed ID	RA Süresi (yıl)	DAS28	HAQ-DI	SJC	MTX öncesi (%)	MTX dahil önceki DMARD'lar (%)	MTX müdahalesinde MTX dozu (mg/hafta)
Conventional synthetic + biologics							
23755969	5.2	5.8	1.4	11.2	100	100	19.6
22508468	0.4	5.8	1	12.4	24	25	20
28388820	6	3.6	0.8	5	100%	100%	NR
	5.2	6.2	1.8	11	100%	100%	NR
20082236	4.5	7.6	1.7	17.9	NR	NR	15
Head to head biologics							
18055472	7.8	6.8	1.8	20.6	100	100	16.4
21360491	10.4	6.6	1.4	15.9	100%	100%	17
16935912	12.9	NR	0.9	19.8	100%	100%	15
18821691	9.8	6.6	NR	19.2	100%	100%	14.7
21949007	8.62	6.53	NR	19.7	NR	70%	17.1
27654603	10	5.1	1.3	5	77%	77%	15
23148339	6	5.7	NR	9	70%	70%	NR
26473625	1.8	5.5	1.5	NR	100%	100%	NR
24442884	8.3	4.9	1.4	7	52%	54%	13.7
28629665	6	6.5	1.6	11.1	36%	43%	15
	7.4	NR	1.7	9	100%	100%	NR

EK 7 Tablo 3. RCT'lerde rapor edilen ACR 50 bulgusunun özeti

Çalışma PubMed ID	Müdahale	Katılımcılar	ACR 50 yanıtları
Methotrexate +Sulfasalazine			
10364900	MTX + PBO	69	59%
	MTX + SSZ	68	65%***
	SSZ + PBO	68	59%
16926184	MTX + SSZ	56	11%***
	SSZ	55	6%
	MTX	54	7%
Methotrexate + Sulfasalazine + Hydroxychloroquine			
12115219	MTX + HCQ	58	40%
	MTX + SSZ	55	55%***
	MTX + SSZ	58	29%
Leflunomide			
12416973	MTX + PBO	133	6%
	MTX + LEF	130	26%***
10573044	MTX + PBO	182	18%***
	LEF + PBO	182	13%
Adalimumab			
26138593	MTX	61	12%
	ADA + MTX	59	51%***
22739990	MTX + PBO	85	51%
	ADA + MTX	87	53%***
22562973	MTX + PBO	517	34%
	ADA + MTX	515	52%***
16385520	MTX	257	43%
	ADA	274	37%
	ADA + MTX	268	59%***

Ek 7 - Tablo 3/Devamı - 1

Çalışma PubMed ID	Müdahale	Katılımcılar	ACR 50 yanıtları
15146409	MTX + PBO	200	10%
	ADA + MTX	207	42%***
12528101	MTX + PBO	62	8%
	ADA + MTX	73	42%
18821658	MTX + PBO	75	45%
	ADA + MTX	73	56%***
19369462	MTX	166	31%
	ADA + MTX	199	53%
	ADA	161	60%***
Certolizumab			
26533965	MTX + PBO	213	53%
	CTZ + MTX	655	62%***
22344576	CTZ + MTX	126	18%***
	MTX + PBO	121	6%
19015207	MTX + PBO	127	3%
	CTZ + MTX	246	33%***
Etanercept			
24618266	MTX + PBO	55	22%
	ETN + MTX	55	26%***
15001324	MTX	228	40%
	ETN + MTX	231	69%***
	ETN	223	42%
11096165	MTX + PBO	217	30%
	ETN	207	43%***
20937671	MTX + PBO	249	42%
	RTX + MTX	250	65%***
20187135	ETN + MTX	108	70%***
	MTX	94	46%

Ek 7 - Tablo 3/Devamı - 2

Çalışma PubMed ID	Müdahale	Katılımcılar	ACR 50 yanıtları
18794178	ETN	103	49%
	ETN + SSZ	101	59%***
	SSZ	50	10%
Golimumab			
23861303	MTX + PBO	160	36%
	GOL + PBO	159	38%
	GOL + MTX	318	45%***
22661646	MTX + PBO	197	13%
	GOL + MTX	395	35%***
19066176	MTX + PBO	133	14%
	GOL + PBO	133	20%
	GOL + MTX	178	34%***
18383539	MTX + PBO	35	6%
	GOL + MTX	137	31%***
20131276	MTX + PBO	129	32%
	GOL	257	18%
	GOL + MTX	257	39%***
19644849	MTX + PBO	160	31%***
	GOL + PBO	159	35%
	GOL + MTX	318	41%***
25005327	MTX + PBO	160	36%
	GOL + MTX	159	48%***
Infliximab			
16572442	MTX + PBO	363	10%
	IFX + MTX	361	34%***
15641102	MTX + PBO	10	0%
	IFX + MTX	10	60%***
15529377	MTX + PBO	298	32%
	IFX + MTX	373	50%***

Ek 7 - Tablo 3/Devamı - 3

Çalışma PubMed ID	Müdahale	Katılımcılar	ACR 50 yanıtları
11096166	MTX + PBO	88	10%
	IFX + MTX	86	38%***
10622295	MTX + PBO	88	20%
	IFX + MTX	81	58%***
Rituximab			
22012969	MTX + PBO	249	42%
	RTX + MTX	250	65%***
20488885	MTX + PBO	172	9%
	RTX + MTX	170	26%***
16649186	MTX + PBO	149	13%
	RTX + MTX	192	34%***
15201414	MTX + PBO	40	5%
	RTX + PBO	40	15%
	RTX + MTX	40	35%***
16947627	MTX + PBO	209	5%
	RTX + PBO	311	27%***
17062648	MTX + PBO	40	5%
	RTX	40	13%
	RTX + MTX	40	35%***
16947627	MTX + PBO	209	8%
	RTX + MTX	301	28%***
Tocilizumab			
18625622	MTX + PBO	158	4%
	TCZ + MTX	170	29%***
22562983	TCZ + MTX	277	46%***
	TCZ + PBO	276	40%
21360490	MTX + PBO	393	9%
	TCZ + MTX	398	35%***

Ek 7 - Tablo 3/Devamı - 4

Çalışma PubMed ID	Müdahale	Katılımcılar	ACR 50 yanıtları
19297346	MTX + PBO	259	34%
	TCZ + PBO	265	44%***
18358926	MTX + PBO	204	11%
	TCZ + MTX	205	44%***
16947782	MTX + PBO	49	29%
	TCZ + MTX	50	53%***
	TCZ	52	41%
22972745	TCZ + MTX	360	27%***
	TCZ	163	24%
Abatacept			
19124524	MTX + PBO	253	42%
	ABA + MTX	256	57%***
16785473	MTX + PBO	219	18%
	ABA + MTX	433	47%***
16052582	MTX + PBO	119	20%
	ABA + MTX	115	42%***
18383390	ABA + MTX	378	54%***
	MTX + PBO	161	32%
Tofacitinib			
27002108	MTX + PBO	37	8%
	TOFA	36	8%***
	TOFA + MTX	36	8%
23348607	MTX + PBO	79	8%***
	TOFA + MTX	316	44%***
22006202	MTX + PBO	69	25%
	TOFA + MTX	71	40%***
27734232	MTX + PBO	40	8%
	TOFA + MTX	94	37%***

Ek 7 - Tablo 3/Devamı - 5

Çalışma PubMed ID	Müdahale	Katılımcılar	ACR 50 yanıtları
DOI: 10.1056/ NEJMoa1310476	MTX	186	28%
	TOFA	373	49%***
Conventional synthetic + biologics			
23755969	MTX + SSZ+HCQ	178	26%
	ETN + MTX	175	36%***
22508468	ETN + MTX	244	38%***
	MTX+SSZ+HCQ	132	28%
20082236	Anti-TNF + MTX	60	51%***
	Anti-TNF + LEF	60	47%
Head to head biologics			
18055472	MTX + PBO	110	20%
	IFX + MTX	165	32%
	ABA + MTX	156	48%***
21360491	Anti-TNF + MTX + PBO	18	6%
	Anti-TNF + RTX + MTX	33	12%***
16935912	ABA + ETN	85	28%***
	ETN + PBO	36	17%
18821691	DMARDs + PBO	415	9%
	TCZ + DMARDs	805	38%***
21949007	TCZ + DMARDs	409	19%***
	DMARDs + PBO	205	12%
26473625	ABA + MTX	318	No difference*
	ADA + MTX	328	No difference*
28629665	TCZ	384	35%
	TCZ + MTX	376	44%***
	ADA + MTX	386	43%
	RTX	144	41%
	Anti-TNF	151	45%***

EK 7 Tablo 4. RCT'lerde rapor edilen DAS 28 (Remisyon) bulgusu

Çalışma PubMed ID	Müdahale	Katılımcılar	Remisyon (DAS28)
Methotrexate +Sulfasalazine			
10364900	MTX + PBO	69	12%
	MTX + SSZ	68	16%***
	SSZ + PBO	68	11%
16926184	MTX + SSZ	56	5%***
	SSZ	55	2%
	MTX	54	2%
Adalimumab			
26138593	MTX	61	12%
	ADA + MTX	59	24%***
22739990	MTX + PBO	85	37%
	ADA + MTX	87	42%***
22562973	MTX + PBO	517	17%
	ADA + MTX	515	34%***
16385520	MTX	257	27%
	ADA	274	25%
	ADA + MTX	268	29%***
18821658	MTX + PBO	75	4%
	ADA + MTX	73	48%***
19369462	MTX	166	20%
	ADA + MTX	199	30%
	ADA	161	32%***
Certolizumab			
26533965	MTX + PBO	213	36%
	CTZ + MTX	655	48%***
22344576	CTZ + MTX	126	9%***
	MTX + PBO	121	3%

Ek 7 - Tablo 4/Devamı - 1

Çalışma PubMed ID	Müdahale	Katılımcılar	Remisyon (DAS28)
19015207	MTX + PBO	127	1%
	CTZ + MTX	246	9%***
Etanercept			
24618266	MTX + PBO	55	37%
	ETN + MTX	55	47%***
15001324	MTX	228	13%
	ETN + MTX	231	35%***
	ETN	223	16%
20937671	MTX + PBO	249	13%
	RTX + MTX	250	31%***
20187135	ETN + MTX	108	57%***
	MTX	94	35%
Golimumab			
23861303	MTX + PBO	160	35%
	GOL + PBO	159	31%
	GOL + MTX	318	45%***
22661646	MTX + PBO	197	3%
	GOL + MTX	395	6%***
19066176	MTX + PBO	133	6%
	GOL + PBO	133	12%
	GOL + MTX	178	21%***
18383539	MTX + PBO	35	6%
	GOL + MTX	137	26%***
20131276	MTX + PBO	129	15%
	GOL	257	18%
	GOL + MTX	257	38%***
19644849	MTX + PBO	160	28%
	GOL + PBO	159	25%
	GOL + MTX	318	38%***

Ek 7 - Tablo 4/Devamı - 2

Çalışma PubMed ID	Müdahale	Katılımcılar	Remisyon (DAS28)
25005327	MTX + PBO	160	29%
	GOL + MTX	159	39%***
Infliximab			
16572442	MTX + PBO	363	14%
	IFX + MTX	361	32%***
15641102	MTX + PBO	10	20%
	IFX + MTX	10	70%***
15529377	MTX + PBO	298	15%
	IFX + MTX	373	31%***
Rituximab			
22012969	MTX + PBO	249	13%
	RTX + MTX	250	31%***
20488885	MTX + PBO	172	2%
	RTX + MTX	170	5%***
16649186	MTX + PBO	149	11%
	RTX + MTX	192	18%***
15201414	MTX + PBO	40	50%
	RTX + PBO	40	85%***
	RTX + MTX	40	83%
16947627	MTX + PBO	209	0%
	RTX + PBO	311	3%
16947627	MTX + PBO	209	3%
	RTX + MTX	301	18%***
Tocilizumab			
18625622	MTX + PBO	158	2%
	TCZ + MTX	170	30%***
22562983	TCZ + MTX	277	40%***
	TCZ + PBO	276	35%

Ek 7 - Tablo 4/Devamı - 3

Çalışma PubMed ID	Müdahale	Katılımcılar	Remisyon (DAS28)
21360490	MTX + PBO	393	47%***
	TCZ + MTX	398	8%
19297346	MTX + PBO	259	12%
	TCZ + PBO	265	34%***
18358926	MTX + PBO	204	1%
	TCZ + MTX	205	27%***
16947782	MTX + PBO	49	8%
	TCZ + MTX	50	34%***
	TCZ	52	17%
22972745	TCZ + MTX	360	25%***
	TCZ	163	19%
Abatacept			
22915624	MTX + PBO	23	14%
	ABA + MTX	27	50%***
19124524	MTX + PBO	253	23%
	ABA + MTX	256	41%***
16052582	MTX + PBO	119	8%
	ABA + MTX	115	32%***
25367713	ABA + MTX	119	37%***
	ABA	116	27%
	MTX	116	22%
18383390	ABA + MTX	378	56%***
	MTX + PBO	161	31%
Tofacitinib			
27002108	MTX + PBO	37	6%
	TOFA	36	7%
	TOFA + MTX	36	8%***
23348607	MTX + PBO	79	2%
	TOFA + MTX	316	16%***

Ek 7 - Tablo 4/Devamı - 4

Çalışma PubMed ID	Müdahale	Katılımcılar	Remisyon (DAS28)
22006202	MTX + PBO	69	15%
	TOFA + MTX	71	31%***
DOI: 10.1056/ NEJMoa1310476	MTX	186	10%
	TOFA	373	21%***
Conventional synthetic + biologics			
23755969	MTX + SSZ + HCQ	178	21%
	ETN + MTX	175	25%***
22508468	ETN + MTX	244	57%
	MTX + SSZ + HCQ	132	59%***
28388820	MTX + SSZ + HCQ	145	No difference*
	ETN + MTX	144	No difference*
	MTX + SSZ + LEF	104	36%
	Anti-TNF	101	44%***
20082236	Anti-TNF + MTX	60	20%***
	Anti-TNF + LEF	60	15%
Head to head biologics			
18055472	MTX + PBO	110	3%
	IFX + MTX	165	13%***
	ABA + MTX	156	11%
21360491	Anti-TNF + MTX + PBO	18	6%
	Anti-TNF + RTX + MTX	33	18%***
18821691	DMARDs + PBO	415	3%
	TCZ + DMARDs	805	30%
21949007	TCZ + DMARDs	409	38%***
	DMARDs + PBO	205	3%
27654603	NON-TNFI	146	20%***
	Alternate Anti-TNF	146	10%

Ek 7 - Tablo 4/Devamı - 5

Çalışma PubMed ID	Müdahale	Katılımcılar	Remisyon (DAS28)
23148339	ADA + MTX	60	2%
	ETN + MTX	60	2%
26473625	ABA + MTX	318	15%***
	ADA + MTX	328	11%
24442884	RTX	604	11%***
	Alternate Anti-TNF	507	8%
28629665	TCZ	384	23%
	TCZ + MTX	376	27%
	ADA + MTX	386	33%***
	RTX	144	23%***
	Anti-TNF	151	21%

EK 7 Tablo 5. RCT'lerde Rapor Edilen Radyolojik Progresyon Bulgusu

Çalışma PubMed ID	Müdahale	Katılımcılar	Radyolojik progresyon ortalama değişim %
Methotrexate +Sulfasalazine			
10364900	MTX + PBO	69	4.5
	MTX + SSZ	68	3.5***
	SSZ + PBO	68	4.6
Leflunomide			
10573044	MTX + PBO	182	3.3***
	LEF + PBO	182	3.5
Adalimumab			
22739990	MTX + PBO	85	3.0
	ADA + MTX	87	2.9***
22562973	MTX + PBO	517	1.0
	ADA + MTX	515	0.2***
16385520	MTX	257	10.4
	ADA	274	5.5
	ADA + MTX	268	1.9***
15146409	MTX + PBO	200	2.7
	ADA + MTX	207	0.1***
19369462	MTX	166	4.1
	ADA + MTX	199	1***
	ADA	161	4
22915617	ADA + MTX	229	18%***
	ADA	205	40%
	MTX	204	40%
Adalimumab			
26533965	MTX + PBO	213	1.8
	CTZ + MTX	655	0.2***

Ek 7 - Tablo 5/Devamı - 1

Çalışma PubMed ID	Müdahale	Katılımcılar	Radyolojik progresyon ortalama değişim %
19015207	MTX + PBO	127	1.2
	CTZ + MTX	246	-0.4***
Etanercept			
24618266	MTX + PBO	55	0.9*
	ETN + MTX	55	0.9*
15001324	MTX	228	2.8
	ETN + MTX	231	-0.5***
	ETN	223	0.5
11096165	MTX + PBO	217	1.6
	ETN	207	1.0***
20937671	MTX + PBO	249	1.1
	RTX + MTX	250	0.4***
20187135	ETN + MTX	108	10%***
	MTX	94	33%
18794178	ETN	103	2.8
	ETN + SSZ	101	2.6***
	SSZ	50	4.5
Golimumab			
23861303	MTX + PBO	160	1.4
	GOL + MTX	318	0.4***
22661646	MTX + PBO	197	1.1
	GOL + MTX	395	0.0***
19066176	MTX + PBO	133	0.6*
	GOL + MTX	178	0.6*
25005327	MTX + PBO	160	57.50%
	GOL + MTX	159	64.20%***

Ek 7 - Tablo 5/Devamı - 2

Çalışma PubMed ID	Müdahale	Katılımcılar	Radyolojik progresyon ortalama değişim %
Infliximab			
15529377	MTX + PBO	298	3.7
	IFX + MTX	373	0.5***
11096166	MTX + PBO	88	7
	IFX + MTX	86	-0.7***
Rituximab			
22012969	MTX + PBO	249	1.1
	RTX + MTX	250	0.4***
16947627	MTX + PBO	209	1.2
	RTX + PBO	311	0.6***
16947627	MTX + PBO	209	1.2
	RTX + MTX	301	0.6***
Tocilizumab			
22562983	TCZ + MTX	277	0.1***
	TCZ + PBO	276	0.2
21360490	MTX + PBO	393	1.1
	TCZ + MTX	398	0.3***
Abatacept			
22915624	MTX + PBO	23	0.4
	ABA + MTX	27	-0.3***
19124524	MTX + PBO	253	1.1
	ABA + MTX	256	0.6***
16785473	MTX + PBO	219	2.3
	ABA + MTX	433	1.2***
	ABA + MTX	91	Better***
	ABA	81	
	MTX	84	
18383390	ABA + MTX	378	1.1***
	MTX + PBO	161	3.1

Ek 7 - Tablo 5/Devamı - 3

Çalışma PubMed ID	Müdahale	Katılımcılar	Radyolojik progresyon ortalama değişim %
Tofacitinib			
27002108	MTX + PBO	37	1.4
	TOFA	36	-0.2***
	TOFA + MTX	36	0.9
23348607	MTX + PBO	79	0.9
	TOFA + MTX	316	0.1***
27734232	MTX + PBO	40	64.90%
	TOFA + MTX	94	85.40%***
DOI: 10.1056/ NEJMoal310476	MTX	186	35.10%***
	TOFA	373	20.10%
Conventional synthetic + biologics			
23755969	MTX + SSZ + HCQ	178	0.5
	ETN + MTX	175	0.3***
22508468	ETN + MTX	244	0.6***
	MTX + SSZ + HCQ	132	2.7
Head to head biologics			
26473625	ABA + MTX	318	38%
	ADA + MTX	328	37%***

EK 7 Tablo 6. RCT'lerde rapor edilen yan etkiler

Çalışma PubMed ID	Müdahale	Katılımcılar	Yan etki
Methotrexate +Sulfasalazine			
10364900	MTX + PBO	69	3***
	MTX + SSZ	68	8
	SSZ + PBO	68	6
Leflunomide			
12416973	MTX + PBO	133	9***
	MTX + LEF	130	16
10573044	MTX + PBO	182	22
	LEF + PBO	182	10***
Adalimumab			
26138593	MTX	61	2***
	ADA + MTX	59	3
22739990	MTX + PBO	85	4
	ADA + MTX	87	3***
22562973	MTX + PBO	517	32***
	ADA + MTX	515	37
16385520	MTX	257	16***
	ADA	274	21
	ADA + MTX	268	18
15146409	MTX + PBO	200	1***
	ADA + MTX	207	16
12528101	MTX + PBO	62	0***
	ADA + MTX	73	3
18821658	MTX + PBO	75	11***
	ADA + MTX	73	13
Certolizumab			
22344576	CTZ + MTX	126	16
	MTX + PBO	121	12***

Ek 7 - Tablo 6/Devamı - 1

Çalışma PubMed ID	Müdahale	Katılımcılar	Yan etki
19015207	MTX + PBO	127	4***
	CTZ + MTX	246	18
Etanercept			
24618266	MTX + PBO	55	3***
	ETN + MTX	55	15
15001324	MTX	228	10
	ETN + MTX	231	10
	ETN	223	10
11096165	MTX + PBO	217	16***
	ETN	207	77
20187135	ETN + MTX	108	8***
	MTX	94	12
18794178	ETN	103	34
	ETN + SSZ	101	21
	SSZ	50	2***
Golimumab			
23861303	MTX + PBO	160	22
	GOL + MTX	318	44
22661646	MTX + PBO	197	4***
	GOL + MTX	395	19
19066176	MTX + PBO	133	5***
	GOL + PBO	133	8
	GOL + MTX	178	22
18383539	MTX + PBO	35	3***
	GOL + MTX	137	11
20131276	MTX + PBO	129	2***
	GOL	257	10
	GOL + MTX	257	10

Ek 7 - Tablo 6/Devamı - 2

Çalışma PubMed ID	Müdahale	Katılımcılar	Yan etki
19644849	MTX + PBO	160	16
	GOL + PBO	159	11***
	GOL + MTX	318	24
Infliximab			
16572442	MTX + PBO	363	6***
	IFX + MTX	361	24
15641102	MTX + PBO	10	0***
	IFX + MTX	10	1
15529377	MTX + PBO	298	32***
	IFX + MTX	373	51
11096166	MTX + PBO	88	18
	IFX + MTX	86	16
10622295	MTX + PBO	88	14
	IFX + MTX	81	10***
Rituximab			
22012969	MTX + PBO	249	26
	RTX + MTX	250	24***
20488885	MTX + PBO	172	3***
	RTX + MTX	170	7
16649186	MTX + PBO	149	0***
	RTX + MTX	192	6
15201414	MTX + PBO	40	4
	RTX + PBO	40	4
	RTX + MTX	40	4
16947627	MTX + PBO	209	23
	RTX + PBO	311	18***
16947627	MTX + PBO	209	49***
	RTX + MTX	301	53

Ek 7 - Tablo 6/Devamı - 3

Çalışma PubMed ID	Müdahale	Katılımcılar	Yan etki
Tocilizumab			
18625622	MTX + PBO	158	31
	TCZ + MTX	170	24***
22562983	TCZ + MTX	277	17
	TCZ + PBO	276	16***
21360490	MTX + PBO	393	44***
	TCZ + MTX	398	50
19297346	MTX + PBO	259	8***
	TCZ + PBO	265	11***
18358926	MTX + PBO	204	33
	TCZ + MTX	205	29
16947782	MTX + PBO	49	4***
	TCZ + MTX	50	6
	TCZ	52	5
22972745	TCZ + MTX	360	11
	TCZ	163	9***
Abatacept			
22915624	MTX + PBO	23	6***
	ABA + MTX	27	8
19124524	MTX + PBO	253	20
	ABA + MTX	256	20
16785473	MTX + PBO	219	5***
	ABA + MTX	433	19
16052582	MTX + PBO	119	2
	ABA + MTX	115	2
25367713	ABA + MTX	119	8
	ABA	116	14
	MTX	116	9***

Ek 7 - Tablo 6/Devamı - 4

Çalışma PubMed ID	Müdahale	Katılımcılar	Yan etki
18383390	ABA + MTX	378	68***
	MTX + PBO	161	149
Tofacitinib			
27002108	MTX + PBO	37	1***
	TOFA	36	5
	TOFA + MTX	36	4
23348607	MTX + PBO	79	5***
	TOFA + MTX	316	49
22006202	MTX + PBO	69	8
	TOFA + MTX	71	5***
DOI: 10.1056/ NEJMoa1310476	MTX	186	22
	TOFA	373	40***
Conventional synthetic + biologics			
23755969	MTX + SSZ + HCQ	178	25***
	ETN + MTX	175	26
22508468	ETN + MTX	244	18
	MTX + SSZ + HCQ	132	12***
	MTX + SSZ + LEF	104	10***
	Anti-TNF	101	18
Head to head biologic			
18055472	MTX + PBO	110	3***
	IFX + MTX	165	8
	ABA + MTX	156	3
21360491	Anti-TNF + MTX + PBO	18	0***
	Anti-TNF + RTX + MTX	33	2
16935912	ABA + ETN	85	14
	ETN + PBO	36	1***

Ek 7 - Tablo 6/Devamı - 5

Çalışma PubMed ID	Müdahale	Katılımcılar	Yan etki
18821691	DMARDs + PBO	415	54
	TCZ + DMARDs	805	18***
21949007	TCZ + DMARDs	409	35
	DMARDs + PBO	205	13***
27654603	NON-TNFI	146	16
	Alternate Anti-TNF	146	8***
23148339	ADA + MTX	60	1***
	ETN + MTX	60	2
24442884	RTX	604	82
	Alternate Anti-TNF	507	56***
28629665	TCZ	384	35
	TCZ + MTX	376	27
	ADA + MTX	386	24***
	RTX	144	15
	Anti-TNF	151	12***

EK 7 Tablo 7. RCT'lerde rapor edilen HAQ-DI skorları

Çalışma PubMed ID	Müdahale	Katılımcılar	HAQ-DI/ % (0 M-HAQ Skorunu başarma veya 0.3 azaltma)
Methotrexate +Sulfasalazine			
10364900	MTX + PBO	69	-0.73***
	MTX + SSZ	68	-0.7
	SSZ + PBO	68	-0.74
16926184	MTX + SSZ	56	-0.5***
	SSZ	55	-0.25
	MTX	54	-0.19
Leflunomide			
10888712	MTX + PBO	498	-0.5***
	LEF + PBO	501	-0.45
10573044	MTX + PBO	182	-0.2
	LEF + PBO	182	-0.3***
Adalimumab			
26138593	MTX	61	44.30%
	ADA + MTX	59	71.20%***
22739990	MTX + PBO	85	0.66***
	ADA + MTX	87	0.61
22562973	MTX + PBO	517	0.9***
	ADA + MTX	515	0.7
16385520	MTX	257	63%
	ADA	274	58%
	ADA + MTX	268	72%***
15146409	MTX + PBO	200	-0.25***
	ADA + MTX	207	-0.05
12528101	MTX + PBO	62	-0.27
	ADA + MTX	73	-0.59***

Ek 7 - Tablo 7/Devamı - 1

Çalışma PubMed ID	Müdahale	Katılımcılar	HAQ-DI/ % (0 M-HAQ Skorunu başarma veya 0.3 azaltma)
18821658	MTX + PBO	75	-0.4
	ADA + MTX	73	-0.7***
Certolizumab			
26533965	MTX + PBO	213	-0.8
	CTZ + MTX	655	-1***
22344576	CTZ + MTX	126	-0.32***
	MTX + PBO	121	-0.09
19015207	MTX + PBO	127	11%
	CTZ + MTX	246	53%***
19909548	CTZ + MTX	390	-0.6
	MTX + PBO	199	-2***
Etanercept			
24618266	MTX + PBO	55	-0.31
	ETN + MTX	55	-0.4***
20937671	MTX + PBO	249	-0.62
	RTX + MTX	250	-0.91***
18794178	ETN	103	1***
	ETN + SSZ	101	1.2
	SSZ	50	1.5
Golimumab			
23861303	MTX + PBO	160	0.58***
	GOL + MTX	318	0.7
22661646	MTX + PBO	197	45.20%
	GOL + MTX	395	67.30%***
19066176	MTX + PBO	133	-0.13
	GOL + PBO	133	-0.13
	GOL + MTX	178	-0.44***

Ek 7 - Tablo 7/Devamı - 2

Çalışma PubMed ID	Müdahale	Katılımcılar	HAQ-DI/ % (0 M-HAQ Skorunu başarma veya 0.3 azaltma)
20131276	MTX + PBO	129	-9.7***
	GOL	257	14.4
	GOL + MTX	257	34.3
19644849	MTX + PBO	160	36.90%
	GOL + PBO	159	31%
	GOL + MTX	318	45%***
25005327	MTX + PBO	160	73.60%
	GOL + MTX	159	82.60%***
Infliximab			
15641102	MTX + PBO	10	-10***
	IFX + MTX	10	-80
15529377	MTX + PBO	298	65.20%
	IFX + MTX	373	75.50%***
11096166	MTX + PBO	88	10%
	IFX + MTX	86	30%***
10622295	MTX + PBO	88	-3
	IFX + MTX	81	-24***
Rituximab			
22012969	MTX + PBO	249	-0.62
	RTX + MTX	250	-0.91***
20488885	MTX + PBO	172	47.70%
	RTX + MTX	170	58.20%***
16649186	MTX + PBO	149	-0.16
	RTX + MTX	192	-0.49***
16947627	MTX + PBO	209	-0.1
	RTX + PBO	311	-0.4***

Ek 7 - Tablo 7/Devamı - 3

Çalışma PubMed ID	Müdahale	Katılımcılar	HAQ-DI/ % (0 M-HAQ Skorunu başarma veya 0.3 azaltma)
17062648	MTX + PBO	40	-0.3
	RTX	40	-0.5
	RTX + MTX	40	-0.6***
16947627	MTX + PBO	209	-0.1
	RTX + MTX	301	-0.4***
Tocilizumab			
18625622	MTX + PBO	158	-0.05
	TCZ + MTX	170	-0.39***
22562983	TCZ + MTX	277	-0.55***
	TCZ + PBO	276	-0.51
21360490	MTX + PBO	393	-0.6***
	TCZ + MTX	398	-0.4
19297346	MTX + PBO	259	-0.5
	TCZ + PBO	265	-0.7***
18358926	MTX + PBO	204	-0.34
	TCZ + MTX	205	-0.52***
Abatacept			
19124524	MTX + PBO	253	62.10%
	ABA + MTX	256	72.90%***
16052582	MTX + PBO	119	7.60%
	ABA + MTX	115	15.70%***
25367713	ABA + MTX	119	26***
	ABA	116	19
	MTX	116	12
Tofacitinib			
27002108	MTX + PBO	37	7.3
	TOFA	36	7.5
	TOFA + MTX	36	7.6***

Ek 7 - Tablo 7/Devamı - 4

Çalışma PubMed ID	Müdahale	Katılımcılar	HAQ-DI/ % (0 M-HAQ Skorunu başarma veya 0.3 azaltma)
23348607	MTX + PBO	79	-0.55
	TOFA + MTX	316	-0.66***
22006202	MTX + PBO	69	-0.16
	TOFA + MTX	71	-0.53***
25186034	MTX + PBO	66	-0.18
	TOFA + MTX	134	-0.46***
27734232	MTX + PBO	40	-0.28
	TOFA + MTX	94	-0.68***
DOI: 10.1056/NEJMoa1310476	MTX	186	-0.7
	TOFA	373	-0.9***
Conventional synthetic + biologics			
23755969	MTX + SSZ + HCQ	178	-0.46
	ETN + MTX	175	-0.64***
22508468	ETN + MTX	244	-0.1***
	MTX + SSZ + HCQ	132	0
	MTX + SSZ + LEF	104	-0.45***
	Anti-TNF	101	-0.3
Head to head biologics			
18055472	MTX + PBO	110	-1.48
	IFX + MTX	165	-2.25
	ABA + MTX	156	-2.53***
21360491	Anti-TNF + MTX + PBO	18	0.70%
	Anti-TNF + RTX + MTX	33	-22%***
16935912	ABA + ETN	85	-0.3***
	ETN + PBO	36	-0.2

Ek 7 - Tablo 7/Devamı - 5

Çalışma PubMed ID	Müdahale	Katılımcılar	HAQ-DI/ % (0 M-HAQ Skorunu başarma veya 0.3 azaltma)
27654603	NON-TNFI	146	-0.43***
	Alternate Anti-TNF	146	-0.38
24442884	RTX	604	-0.6***
	Alternate Anti-TNF	507	-0.5
	RTX	144	-0.49***
	Anti-TNF	151	-0.38

EK 7 Tablo 8. RCT'lerde rapor edilen yaşam kalitesi skor değişimi

Çalışma PubMed ID	Müdahale	Katılımcılar	Yaşam kalitesi ortalaması değişimi SF36
Leflunomide			
10573044	MTX + PBO	182	7.6***
	LEF + PBO	182	4.6
Adalimumab			
22739990	MTX + PBO	85	2.7
	ADA + MTX	87	3.3***
15146409	MTX + PBO	200	6
	ADA + MTX	207	16***
12528101	MTX + PBO	62	
	ADA + MTX	73	Better***
18821658	MTX + PBO	75	-4.7
	ADA + MTX	73	-7.6***
Certolizumab			
26533965	MTX + PBO	213	12.7***
	CTZ + MTX	655	12.4
22344576	CTZ + MTX	126	5.12***
	MTX + PBO	121	-0.38
19015207	MTX + PBO	127	0.9
	CTZ + MTX	246	5.5***
19909548	CTZ + MTX	390	8.1***
	MTX + PBO	199	2
Etanercept			
24618266	MTX + PBO	55	6.93
	ETN + MTX	55	8.1***
18794178	ETN	103	25%
	ETN + SSZ	101	30%***
	SSZ	50	0%

Ek 7 - Tablo 8/Devamı - 1

Çalışma PubMed ID	Müdahale	Katılımcılar	Yaşam kalitesi ortalaması değişimi SF36
Golimumab			
20131276	MTX + PBO	129	9.3***
	GOL	257	6
	GOL + MTX	257	9.1
Infliximab			
15641102	MTX + PBO	10	-12
	IFX + MTX	10	-85***
15529377	MTX + PBO	298	10.1
	IFX + MTX	373	13.2***
11096166	MTX + PBO	88	18%
	IFX + MTX	86	40%***
Rituximab			
20488885	MTX + PBO	172	2.49***
	RTX + MTX	170	5.7
Tocilizumab			
22562983	TCZ + MTX	277	-5.97***
	TCZ + PBO	276	-5.19
18358926	MTX + PBO	204	5
	TCZ + MTX	205	9.7***
Abatacept			
19124524	MTX + PBO	253	9.18
	ABA + MTX	256	11.68***
18383390	ABA + MTX	378	9.7***
	MTX + PBO	161	6.4
Tofacitinib			
25186034	MTX + PBO	66	49.1
	TOFA + MTX	134	66.4***

Ek 7 - Tablo 8/Devamı - 2

Çalışma PubMed ID	Müdahale	Katılımcılar	Yaşam kalitesi ortalaması değişimi SF36
Conventional synthetic + biologics			
	MTX + SSZ + LEF	104	
	Anti-TNF	101	Better***
Head to head biologics			
18055472	MTX + PBO	110	4
	IFX + MTX	165	6
	ABA + MTX	156	7***
16935912	ABA + ETN	85	7.5***
	ETN + PBO	36	3.4
23148339	ADA + MTX	60	0.7
	ETN + MTX	60	0.7
	RTX	144	0.2***
	Anti-TNF	151	0.3

EK 7 Tablo 9. Seçilen özetlerden temel denemesi ve hasta özellikleri

Çalışma	Ülke	Süre (hafta)	Müdahale	N	MTX öncesi (%)	MTX dahil önceki DMARD'lar (%)	MTX müdahalesinde MTX dozu (mg/hafta)	Hastalık süresi (yıl)	DAS28	HAQ-DI
Strand, 2013	USA	52	MTX TOFA	462	100	100	NR	NR	NR	NR
Strand, 2017	USA	52	TOFA	1146	NR	NR	20	NR	NR	NR
			TOFA + MTX ADA + MTX							
Weinblatt, 2013	USA	52	ABA + MTX	646	100	100	NR	1.8	5.5	NR
			ADA + MTX							

Ek 7 - Tablo 9/Devamı - 1

Çalışma	Ülke	Süre (hafta)	Müda- hale	N	MTX öncesi (%)	MTX dahil önceki DMARD'lar (%)	MTX müda- halesin- de MTX dozu (mg/ hafta)	Hastalık süresi (yıl)	DAS28	HAQ- DI
Fleis- chmann, 2013	Internation- al	104	ABA + MTX	646	100	100	NR	NR	NR	NR
			ADA + MTX							
Koehm, 2017	Internation- al	24	TCZ	325	100	100	NR	NR	NR	NR
			ADA							
Alten, 2014	Germa- ny	104	TOFA	392	NR	NR	NR	NR	NR	NR
			MTX							
Burmester, 2015	Germa- ny	24	MTX	579	0	0	NR	NR	6.6	1.52
			TCZ							
Emery, 2013a	UK	52	MTX	319	0	0	NR	NR	NR	NR
			MTX + GOL							
Emery, 2013b	Inter- nation- al	26	ADA + MTX	1032	0	0	NR	NR	NR	NR
			MTX + PBO							
Kremer, 2017	USA	52	TCZ + MTX	296	100	100	15	6.8	6.3	NR
			TCZ							
Kavanaugh, 2012	Inter- nation- al	52	ADA + MTX	1032	0	0	NR	1.5	NR	NR
			MTX + PBO							
O'dell, 2012	Inter- nation- al	48	MTX + SSZ + HCQ	353	100	100	19.6	5.2	5.8	NR
			MTX + ETN							
Fleis- chmann, 2012	Inter- nation- al	78	ADA + MTX	926	0	0	NR	<1	NR	NR
			MTX + PBO							

Ek 7 - Tablo 9/Devamı - 2

Çalışma	Ülke	Süre (hafta)	Müda- hale	N	MTX öncesi (%)	MTX dahil önceki DMARD'lar (%)	MTX müda- halesin- de MTX dozu (mg/ hafta)	Hastalık süresi (yıl)	DAS28	HAQ- DI
Detert, 2012	Germa- ny	48	ADA + MTX MTX + PBO	172	0	0	15	0.2	6.2	1.4
Weinblatt, 2014	USA	52	GOL + MTX MTX+ PBO	393	100	100	20	NR	NR	NR
Harrold, 2016	USA	26	TCZ TNF+ MTX	431	100	100	10	NR	NR	NR
Kremer, 2013	USA	260	TCZ + MTX MTX + PBO	1190	NR	NR	NR	8.96	NR	NR
Detert, 2013	Germa- ny	48	ADA + MTX MTX + PBO	172	NR	NR	15	1.7	6.3	NR
De Filippis, 2014	Italy	52	ENT INF	54	100	NR	NR	NR	NR	NR
Weinblatt, 2014	USA	104	ABA + MTX ADA + MTX	646	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Kremer, 2017	USA	NR	TCZ ICZ +MTX	294	NR	NR	NR	NR	NR	NR

EK 7 Tablo 10. Seçilen konferans sunumlarından rapor edilen sonuçlar

	Müdahale	Katılımcılar	ACR 50 yanıtları	Remisyon (DAS28)	Radyolojik progresyon ortalama değişim	Yan etkiler	HAQ-DI/% M-HAQ Skorunu başarıma veya 0.3 azaltma)	Yaşam kalitesi ortalaması değişimi SF36
Strand, 2013	MTX	328	NR	NR	NR	NR	-0.98	12.34
	TOFA	134	NR	NR	NR	NR	-0.68	7.42
Strand, 2017	TOFA	384	NR	NR	NR	NR	-0.6	22.2
	TOFA + MTX	376	NR	NR	NR	NR	-0.6	24.9
	ADA + MTX	386	NR	NR	NR	NR	-0.6	24.2
Weinblat, 2013	ABA + MTX	318	46.20%	NR	0.58	3.50%	NR	NR
	ADA + MTX	328	46%	NR	0.38	6.10%	NR	NR
Fleischmann, 2013	ABA + MTX	318	NR	NR	NR	NR	54.10%	9.3
	ADA + MTX	328	NR	NR	NR	NR	48.80%	8.6
Koehm, 2017	ABA + MTX	NR	NR	90.10%	NR	NR	NR	NR
	ADA + MTX	NR	NR	59.10%	NR	NR	NR	NR
Alten, 2014	ABA + MTX	286	NR	NR	NR	NR	-1	12.5
	ADA + MTX	106	NR	NR	NR	NR	-0.7	7.6
Burmester, 2015	ABA + MTX	287	43.20%	15%	NR	NR	-0.61	NR
	ADA + MTX	292	47.60%	38.70%	NR	NR	-0.65	NR
Emery, 2013a	ABA + MTX	160	35.60%	26.30%	NR	NR	62.5	NR
	ADA + MTX	159	48.40%	39.60%	NR	NR	70.4	NR
Emery, 2013b	ABA + MTX	515	NR	29.70%	NR	NR	NR	NR
	ADA + MTX	517	NR	16.10%	NR	NR	NR	NR

Ek 7 - Tablo 10/Devamı - 1

	Müdahale	Katılımcılar	ACR 50 yanıtları	Remisyon (DAS28)	Radyolojik progresyon ortalama değişim	Yan etkiler	HAQ-DI/% M-HAQ Skorunu başarma veya 0.3 azaltma)	Yaşam kalitesi ortalaması değişimi SF36
Kremer, 2017	ABA + MTX	148	NR	NR	NR	0.01	NR	NR
	ADA + MTX	148	NR	NR	NR	0.02	NR	NR
Kavanaugh, 2012	ABA + MTX	515	NR	-0.80	NR	NR	NR	NR
	ADA + MTX	515	NR	-0.90	NR	NR	NR	NR
O'dell, 2012	ABA + MTX	NR	NR	-2.10	0.87	NR	NR	NR
	ADA + MTX	NR	NR	-2.30	0.23	NR	NR	NR
Fleischmann, 2012	ABA + MTX	456	NR	39.00	86%	NR	48%	NR
	ADA + MTX	460	NR	31	72%	NR	45%	NR
Detert, 2012	ABA + MTX	87	54%	43.80%	6.3	NR	0.6	NR
	ADA + MTX	85	48.20%	36.80%	11.4	NR	0.65	NR
Weinblat, 2014	ABA + MTX	204	37.00%	NR	NR	NR	-0.43	NR
	ADA + MTX	189	37.80%	NR	NR	NR	-0.37	NR
Harrold, 2016	ABA + MTX	112	19.50%	NR	NR	NR	-0.1	NR
	ADA + MTX	119	15.20%	NR	NR	NR	-0.1	NR
Kremer, 2013	ABA + MTX	NR	NR	NR	47%	65%	NR	NR
	ADA + MTX	NR	NR	NR	65%	16%	NR	NR
Detert, 2013	ABA + MTX	87	52.60%	42.40%	Better	NR	0.61	41.4
	ADA + MTX	85	51.40%	36.80%		NR	0.66	42

Ek 7 - Tablo 10/Devamı - 2

	Müdahale	Katılımcılar	ACR 50 yanıtları	Remisyon (DAS28)	Radyolojik progresyon ortalama değişim	Yan etkiler	HAQ-DI/% M-HAQ Skorunu başarıma veya 0.3 azaltma)	Yaşam kalitesi ortalaması değişimi SF36
De Filippis, 2014	ABA + MTX	18	54.40%	NR	NR	NR		NR
	ADA + MTX	36	74.40%	NR	NR	NR	Better	NR
Weinblat, 2014	ABA + MTX	318	44.70%	-2.35	84.80%	NR	54.10%	NR
	ADA + MTX	328	46.60%	-2.33	83.80%	NR	48.80%	NR
Kremer, 2017	ABA + MTX	147	51.70%	50.30%	NR	8	NR	NR
	ADA + MTX	147	63.90%	59.20%	NR	14	NR	NR

















