



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK HİZMETLERİ GENEL MÜDÜRLÜĞÜ
Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Daire Başkanlığı

**ROMATOİD ARTRİT TEDAVİSİNDE KULLANILAN
SENTETİK VE BİYOLOJİK HASTALIK MODİFİYE EDİCİ
ANTİROMATİZMAL İLAÇLAR (DMARD'LAR) KONULU
SAĞLIK TEKNOLOJİSİ DEĞERLENDİRME RAPORU**

ANKARA, 2019

Evrakın elektronik imzalı suretine <http://e-belge.saglik.gov.tr> adresinden kodu ile erişebilirsiniz. Bu belge 5070 sayılı elektronik imza kanuna göre güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

**ROMATOİD ARTRİT TEDAVİSİNDE KULLANILAN SENTETİK VE
BİYOLOJİK DMARD’LAR KONULU SAĞLIK TEKNOLOJİSİ
DEĞERLENDİRME RAPORU**

ANKARA, 2019

ISBN:

STD 2019..../...

Telif Hakkı Sahibi: © Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, 2019

Tüm hakları Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğüne 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 tarafından yapılmıştır.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	4
1. GİRİŞ.....	9
1.1 Kaynakça	11
2. KISALTMALAR.....	12
3. YÖNETİCİ ÖZETİ	14
3.1. Kaynakça	23
4. HASTA VE HASTA YAKINLARI ÖZETİ	24
4.1. Kaynakça	27
5. PROJE KAPSAMI, METODOLOJİSİ VE AMAÇLARI.....	28
5.1. STD Projesi PICO/Araştırma Sorusu	28
5.2. Proje Kapsamı ve Sistematiik Araştırma Süreci.....	29
5.3. Hasta Temsilcileri Görüşmeleriyle İlgili Tartışmalar.....	39
5.4. Raporun Yapısı	40
5.5. Proje Ekibi	45
5.6. Çıkar Çatışması Bulunmadığına İlişkin Beyan	50
6. SAĞLIK SORUNU VE MEVCUT TEKNOLOJİ KULLANIMI.....	51
6.1. Giriş.....	51
6.2. Değerlendirme	51
6.3. Tartışma ve Sonuç	91
6.4. Kaynakça	93
7. TANIM VE TEKNİK ÖZELLİKLER	96
7.1. Giriş.....	96
7.2. Değerlendirme	96
7.3. Tartışma ve Sonuç	104
7.4. Kaynakça	107
8. GÜVENLİLİK	108
8.1. Giriş.....	108

8.2. Değerlendirme	109
8.3. Tartışma ve Sonuç	126
8.4. Kaynakça	129
9. KLİNİK ETKİLİLİK.....	153
9.1. Giriş.....	153
9.2. Değerlendirme	153
9.3. Tartışma ve Sonuç	200
9.4. Kaynakça	203
10. MALİYETLER VE EKONOMİK DEĞERLENDİRME.....	208
10.1. Giriş.....	208
10.2. Değerlendirme	209
10.3. Tartışma ve Sonuç	239
10.4. Kaynakça	240
11. ETİK YÖNLER.....	245
11.1. Giriş.....	245
11.2. Değerlendirme	245
11.3. Tartışma ve Sonuç	264
11.4. Kaynakça	266
12. ORGANİZASYONEL YÖNLER.....	269
12.1. Giriş.....	269
12.2. Değerlendirme	269
12.3. Tartışma ve Sonuç	279
12.4. Kaynakça	281
13. HASTALAR VE SOSYAL YÖNLER.....	282
13.1. Giriş.....	282
13.2. Değerlendirme	283
13.3. Tartışma ve Sonuç	287
13.4. Kaynakça	288
14. YASAL YÖNLER	290
14.1. Giriş.....	290
14.2. Değerlendirme	290

14.3. Tartışma ve Sonuç	316
14.4. Kaynakça	317
15. SONUÇLAR.....	319
15.1. Klinik Uygulama Açısından Sonuçlar	319
15.2. Politika Belirleyiciler Açısından Sonuçlar	320
15.3. Bu İncelemenin Kısıtlamaları	321
15.4. Mevcut Literatürdeki Bilgi Boşlukları	322
EKLER	323
EK 1 Delphi Uygulaması.....	323
EK 2: Çıkar Çatışması Beyanları	336
EK 3: AMSTAR	337
EK 4: Cochrane Yanlılık Riski Değerlendirme Aracı	338
EK 5: HTA Core Model ve bölümleri	340
EK 6: Araştırma Stratejisi	341
EK 7 Tablo 1. Dahil Edilen RCT’lerin Özellikleri.....	381
EK 7 Tablo 2. RCT’lerde rapor edilen hasta özellikleri.....	393
EK 7 Tablo 3. RCT’lerde rapor edilen ACR 50 bulgusunun özeti	401
EK 7 Tablo 4. RCT’lerde rapor edilen DAS 28 (Remisyon) bulgusu	410
EK 7 Tablo 5. RCT’lerde rapor edilen radyolojik progresyon bulgusu	419
EK 7 Tablo 6. RCT’lerde rapor edilen yan etkiler	424
EK 7 Tablo 7. RCT’lerde rapor edilen HAQ-DI skorları.....	433
EK 7 Tablo 8. RCT’lerde rapor edilen yaşam kalitesi skor değişimi.....	445
EK 7 Tablo 9. Seçilen özetlerden temel denemesi ve hasta özellikleri.....	449
EK 7 Tablo 10. Seçilen konferans sunumlarından rapor edilen sonuçlar	454

Tablolar

Tablo 1. PICO Çerçevesi	28
Tablo 2. Arama Terimleri.....	31
Tablo 3. Literatür Taraması Kapsamının Özeti	33
Tablo 4. PRISMA Akış Şeması.....	35
Tablo 5. Çalışma Takvimi	41
Tablo 6. Detaylı Proje Takvimi	42

Tablo 7. Sağlık Sorunu ve Mevcut Teknoloji Kullanımı Değerlendirme Alanları	51
Tablo 8. RA'nın ICD 10 Sınıflandırması	53
Tablo 9. RA İçin Puanlama Sistemi	59
Tablo 10. DMARD Kullanarak RA Yönetimi İçin ACR Klavuzları	64
Tablo 11. Erken RA'lı Hastalara Yönelik ACR Tavsiyeleri	64
Tablo 12. Yerleşik RA'lı Hastalara Yönelik ACR Tavsiyeleri	65
Tablo 13. RA Yönetimine İlişkin EULAR Tavsiyeleri	72
Tablo 14. RA Yönetimine İlişkin TRASD Tavsiyeleri	76
Tablo 15. RA Yönetimine İlişkin TRD Tavsiyeleri	77
Tablo 16. Ecza Depoları ve Eczaneler İçin Kar Marjları	87
Tablo 17. DMARD Satışları (Kutu)	89
Tablo 18. DMARD Satışları (TL)	90
Tablo 19. DMARDların Tanımı ve Teknik Özellikleri Değerlendirme Alanları	96
Tablo 20. DMARDların Güvenliliği Değerlendirme Alanları	109
Tablo 21. Randomize Kontrollü Çalışmalardan Elde Edilen Verilerin Değerlendirilmesi ...	113
Tablo 22. Gözlemsel Çalışmalardan Elde Edilen Verilere İlişkin İnceleme (bDMARD'lar ile csDMARD'lar Arasında Karşılaştırma)	120
Tablo 23. Gözlemsel Çalışmalardan Elde Edilen Verilere İlişkin İnceleme	123
Tablo 24. DMARDların Klinik Etkililiği Değerlendirme Alanları	153
Tablo 25. RCT'lerden Elde Edilen Verinin İncelemesi	155
Tablo 26. Rapor Edilen DAS 28 (Remisyon) Bulgusunun Özeti	161
Tablo 27. Radyolojik Progresyon Bulgusunun Özeti	166
Tablo 28. Rapor Edilen HAQ-DI bBulgusunun Özeti	170
Tablo 29. Rapor Edilen Yaşam Kalitesi Bulgusunun Özeti	174
Tablo 30. Sistematik İnceleme Bulguları (ACR 50)	179
Tablo 31. Raporlanan Çalışmaların Yanlılık Değerlendirmesi	184
Tablo 32. Sistematik İncelemeler İçin AMSTAR Derecelendirmesi	197
Tablo 33. csDMARD Tedavisine Naif Hastalarda Biyolojiklerin Maliyet Etkinliği	213
Tablo 34. csDMARD'lara Yetersiz Yanıt Veren Hastalarda Biyolojiklerin Maliyet Etkinliği	217
Tablo 35. En Az Bir TNF İnhibitörüne Yetersiz Yanıt Veren Hastalarda Biyolojiklerin Maliyet Etkinliği	223
Tablo 36. csDMARDların Maliyet Etkililiği	226

Tablo 37. Türkiye’de RA Tedavisinde Kullanılan DMARD’ların Tahmini Maliyeti	231
Tablo 38. Türkiye’de RA İçin Tedavi Maliyetini Tahmin Etmeye Yönelik Model ve Varsayımlar	233
Tablo 39. DMARD’lara İlişkin Etik Bakış Açıları Değerlendirme Alanları	245
Tablo 40. DMARD’ların Risk-Fayda Profilleri	248
Tablo 41. DMARD’lara İlişkin Organizasyonel Yönler Değerlendirme Alanları	269
Tablo 42. Hastalar ve Sosyal Yönler Değerlendirme Alanları	283
Tablo 43. Yasal Yönler Değerlendirme Alanları	290

Şekiller

Şekil 1. Delphi Paneli Görüşme Süreci	38
Şekil 2. ACR'ye Göre RA Tedavi Algoritması	61
Şekil 3. RA Yönetimine İlişkin 2016 EULAR Tavsiyelerine Dayalı Algoritma	70
Şekil 4. TRASD RA Yönetim Algoritması	75
Şekil 5. TİTCK'da Ürün Ruhsatlandırma ve Onay Süreci	80
Şekil 6. Enflamasyonun RA Progresyonundaki Rolü	98

1. 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 etkililiği ve hasta güvenliği açısından yapılır; ardından ekonomik analiz, organizasyonel, etik, hasta ve sosyal 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 Müdürlüğüne (SAGEM) verilmişti. Ancak, 6569 sayılı Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı Kurulması İle Bazı Kanun ve Kanun Hükmünde Kararnamelerde Değişiklik Yapılmasına Dair Kanunun 45. maddesi gereğince SAGEM 26.11.2017 tarihinde tüm devam eden işler 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 (RA) tedavisinde kullanılan ilaçlar konulu STD projesi/çalışması bu çerçevede yürütülerek kapsamlı STD Raporu olarak sonuçlandırılmıştır.

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 19.5 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 büyük bir öneme sahiptir.

Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (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 (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. Bu alışma, RA'nın klinik seyrini değiştirmede biyolojik DMARD'ların kullanımına dair yapılmış bilimsel çalışmalardan üretilen kanıtları kullanarak kapsamlı bir değerlendirme yapmak amacıyla planlanmıştır.

Global STD'lerden elde edilen kanıtlar, csDMARD'larla tedaviye erken başlangıcı kuvvetle desteklemektedir. csDMARD'ların kullanımının klinik olarak etkili bir birinci basamak tedavi stratejisi olduğu gösterilmiştir. Klinik sonuçlarda iyileşme, monoterapiye kıyasla csDMARD'ların kombinasyonu ile gösterilmiştir. 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. Türkiye'de romatologların RA için güncel tedavi yaklaşımı uluslararası kılavuzlara uygun bulunmuştur. 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.

1.1. 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. KISALTMALAR

Kısaltma	Açıklama
ABA	Abatasept
ACR	Amerikan Romatoloji Cemiyeti
ADA	Adalimumab
AİR	Advers İlaç Reaksiyonu
AMSTAR	Sistemik 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
CUA	Maliyet Yararlanım 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
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	Infliksimab
JAK	Janus kinaz
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 Değerlendirmesi
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

3. YÖNETİCİ ÖZETİ

Bu rapor, dünyada ve Türkiye'de romatoid artrit (RA) tedavisinde kullanılan ilaçların (geleneksel ve biyolojik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar- DMARD'lar) Sağlık Teknolojisi Değerlendirme (STD) yöntemi ile 9 boyutta (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 değerlendirilmesini ve Türkiye'de RA tedavisinde güncel politikalar ve uygulamalar konusunda uzmanlarla yapılan görüşme bulgularını içermektedir.

Bu çalışma, romatoid artrit alanında mevcut sağlık teknolojileri için ortaya çıkarılan kanıtların gözden geçirilmesi amacıyla yerel gözlemsel ve deneysel çalışmaların planlanması, tasarlanması ve uygulanmasına ön ayak olacaktır. RA alanında ilgili epidemiyolojik çalışmaların hayata geçirilebilmesi için mevcut verilerin ve gerekli diğer ek kaynakların değerlendirilmesinden sonra, ilk olarak dünyadaki ve Türkiye'deki literatürde halihazırda yayınlanmış STD çalışmalarının sistematik incelemesi yapılmıştır. Yayınların incelenmesi aşamasından sonra bulgular Türkiye'de RA konusundaki yerel uzmanlarla değerlendirilmiştir. Uzman değerlendirmeleri ile literatürde değinilmemiş alanlara ışık tutulmuştur. 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.

Araştırmalar, hasta başına yıllık ortalama direkt maliyetin tedavi başına 4.954 Avro (medyan 1,805 Avro) olduğunu, yıllık ortalama dolaylı maliyetin ise hasta başına 2,802 Avro olduğunu göstermiştir (medyan, 608 Avro). Bu direkt ve dolaylı maliyetler Türkiye'de toplam RA hasta sayısı (yetişkin nüfusun %0,5'i) baz alınarak hesaplandığında, Türkiye'de RA yönetimine yıllık yaklaşık 19.5 milyar Türk Lirası harcanacağı tahmin edilmektedir (1).

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 458 milyon TL (yaklaşık 70 milyon Euro) ve hasta başına ilaçların ortalama yıllık doğrudan maliyeti yaklaşık 2480 TL'dir (390 Euro). (Bu hesaplamaların detaylarını sonraki bölümlerde bulabilirsiniz.)

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.

DMARD'lar RA'nın tedavisinde temel yaklaşım olmuştur. Hastalığın patofizyolojik mekanizmasıyla ilgili yeni bilgilerde dikkat çekici bir artış gözlemlenmiştir. 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 hekimlerin RA tedavisine yaklaşımı uluslararası ACR ve EULAR kılavuzlarına uygun bulunmuştur. MTX, hem mono hem de kombine tedavi protokolleri için en çok reçete edilen csDMARD'dır. csDMARD'ların kombinasyonu (düşük doz kortikosteroidlerin kısa süreli denenmesini de içeren), 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.

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 TNF-inhibitörüne başlanmadan kısa bir kortikosteroid tedavisiyle kombine edilmesi olarak ilerlemektedir. bDMARD tedavisinin kamu geri ödeme sistemi tarafından geri ödenebilmesi için ilgili uzman tarafından belgelendirilmesini gerektirmektedir. 2. ve 3. basamak sağlık kuruluşlarında düzenlenen sağlık kurulu raporuna istinaden bu ilaçlar SGK tarafından geri ödenmektedir. Geri ödeme koşulu şöyledir;

Geleneksel olarak bu DMARD'lar metotreksat, sulfasalazin, hidroksiklorokin, siklosporin, D-pensilamin ve leflunomid gibi ilaçlardan oluşan sentetik DMARD'lar olarak anılmıştır. Kısa vadede genellikle etkili olan bu ilaçların bazı advers ilaç reaksiyonları vardır ve klinik hastalığın sık nüksetmesi ile ilişkilidirler. Biyolojik DMARD olarak bilinen veya basitçe biyolojik ilaçlar olarak anılan birkaç yeni ilaç sınıfı sentetik benzerlerine kıyasla RA tedavisinde daha iyi klinik etkinlik sergilemiştir. Ancak, biyolojik ilaçların ekonomik maliyetinin çok yüksek, güvenilirlik

profilinin ise daha düşük olması erişim sorunlarına yol açmaktadır. Dolayısıyla, geleneksel DMARDlara kıyasla klinik etkililik ve maliyet etkinlikleri dikkatli değerlendirilmelidir.

bDMARD kullanan hastalar geleneksel sDMARD kullanan hastalara göre daha ciddi enfeksiyon riski (Adjusted Hazard Ratio (aHR) 1.1'den 1.8'e kadar) ve daha fazla tüberküloz riski (aHR 2.8'den 12.5'e kadar) taşımaktadır (bDMARD'lar arasında fark yoktur); ancak herpes zoster enfeksiyon riski artmamıştır. aHR, bir klinik araştırmada tedavi kolunda beklenen advers olay olasılığının, karşılaştırma kolunda beklenen advers olay olasılığına oranıdır (veya bunun tersi). 2 tedavinin güvenlik parametrelerini karşılaştırmak için en yaygın kullanılan göstergedir. Bunlar genellikle Kaplan-Meier sağkalım eğrileri kullanılarak gösterilir.

bDMARD kullanan hastalar genel olarak malignite (lenfoma veya melanom dışı cilt kanseri) riskinde artış göstermemiştir ama belirli bir cilt kanseri türü (melanom) için bir miktar risk artışı göstermektedir (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.

DAS28, RA hastalık aktivitesinin bir ölçütüdür. DAS, hastalık aktivite skoru anlamına gelir ve 28 rakamı, bu değerlendirmede incelenen 28 eklemi ifade eder. 3 aydan kısa süredir bDMARD alan hastalar ile 3 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, $P = 0.011$).

Maliyet etkililik, sağlık teknolojisi değerlendirmelerinde (STD) iki veya daha fazla ilacın etkililiğinin karşılaştırılmasında dikkate alınan kilit bir kriterdir. Bu ölçütlerin bir ülkenin düzenleyici makamları ve ödeme kurumları tarafından etkili bir biçimde kullanılabilmesi önemlidir. Bunun için genellikle, kişi başına GSYİH, satın alma gücü eşikleri veya ödeme istekliliği (WTP) gibi sosyoekonomik koşullar dikkate alınır.

Açık bir şekilde, sadece ekonomik parametreler karşılaştırıldığında, csDMARD'lar bDMARD'lardan daha düşük maliyetlidir. Ancak, önceki bölümlerde belirtildiği gibi, bDMARD'lar (özellikle adalimumab, etanersept, 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 bir incelemede, RA'da csDMARD kombinasyon tedavisi denemesinden önce biyolojilere geçişin maliyet açısından uygun olmadığı belirtilmiştir (2). Bu çalışmalar referans bölümünde listelenmiştir. Çalışmalar, daha önce metotreksat almamış hastaların tedavisi için anti-TNF eklenmesinin maliyet etkinliğini araştırmıştır. Bu ilaçlar infliksimab, adalimumab, golimumab, etanersept ve sertolizumab'dır. Çalışmaların çoğunluğunda bDMARD'ların, csDMARD'lara yetersiz yanıtı sonrası artımlı maliyetinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Anti-TNF kategorisindeki ilaçlar (eğer hastalık seyrinde ilk aşamalarda kullanılmışsa), abatasept, tosilizumab veya tofasitinib gibi anti-TNF dışı ilaçlara kıyasla maliyet etkin seçenekler olarak değerlendirilmemiştir. Bu nedenle bu çalışmalarda, anti-TNF grubu ilaçların sonraki adımlarda kullanılmasının daha maliyet etkin olduğu belirtilmiştir.

Dünya genelinde, STD ajansları tarafından csDMARD'lar ile bDMARD'ların maliyet - etkililiği karşılaştırmalarında; maliyet-etkililik oranındaki iyileşme ve kazanılan yaşam kalitesine göre düzeltilmiş yıl (QALY) başına maliyet göstergeleri kullanılmaktadır. bDMARD'lar, maliyet etkinliği açısından dünya çapında birçok STD ajansı tarafından belirlenen eşik 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. Ancak, bDMARD kullanımı başlatılmadan önce csDMARD'lar ile gerçekleştirilmiş tedavinin başarısız olduğu hastalık aktivite skorları (DAS28) ile uzman hekim tarafından belgelenmelidir.

Bu bDMARD'lar için bulunan reçetemele ve geri ödeme koşulları hastalar (özellikle kırsal alanda yaşayan hastalar) tarafından RA tedavisinde gecikme olarak algılanmaktadır. Bu tür reçetemele koşulları, tedaviye başlamadan önce doktorların ve hastaların bir süre daha beklemeleri anlamına gelmektedir. Bu nedenle, hasta temsilcileri, Türkiye'deki RA hastalarında bDMARD'ların reçetelenmesi için mevcut geri ödeme koşullarının gözden geçirilmesi gerektiğini düşünmektedir. Geri ödeme koşulları, uzak ve kırsal bölgelerden gelen hastaların bDMARD tedavisine zamanında erişimi için gözden geçirilerek, rahatsızlıkların azaltılması ve daha iyi klinik ve ekonomik sonuçların elde edilmesi sağlanabilir.

STD yalnızca bir sağlık teknolojisini ve bunun etkililiğini değerlendirmekle kalmamaktadır. Aynı zamanda organizasyonel açıdan uygulamanın yürürlüğe alınması veya kaldırılması da değerlendirilmektedir. STD, bir teknolojiyi uygularken çeşitli kaynakların (idari, insani, teknolojik vb.) nasıl yapılandırılması gerektiğini incelemektedir. Sağlık kuruluşu ya da bir bütün olarak sağlık sistemi üzerindeki etkileri dikkate alınmaktadır.

Genel olarak organizasyonel açıdan aşağıdaki konular araştırılmaktadır:

- a. Sağlık hizmeti sunulması süreçleri ve DMARD'ların kullanımının mevcut iş akışlarını nasıl etkileyeceği
- b. Sağlık hizmetlerinin yapısı ve DMARD'lara eşit erişim
- c. DMARD'ların satın alınma, depolanma ve dağıtımı ile ilgili süreç maliyetlerinin bütçeye etkileri
- d. RA tedavisinde DMARD erişimi ve kullanımı ile ilgili yönetim sorunları
- e. Yeni teknolojinin sağlık hizmetleri organizasyonları ve hastalar tarafından kabul edilmesi dahil olmak üzere kültürel konular

Yukarıda belirtilen konular hakkındaki bilgilere literatürde ulaşılması zor olmuştur. Bunun nedeni sağlık hizmetlerinin organizasyonu ve dağıtımı hakkındaki kanıtların çok çeşitli disiplinleri ve çalışma türlerini kapsamasıdır. STD raporunun bu bölümü için gerekli olan bilgiler genellikle ülke özelinde olduğundan çoğu zaman yayınlanmış literatürlerde bilgi bulunamamıştır. Bu nedenle, delphi panel uygulaması ile Türk uzmanların görüşlerine başvurulmuş ve hasta temsilcileriyle yapılan görüşmelerle bu konu ele alınmaya çalışılmıştır.

Genel olarak, Türkiye'de hem csDMARD'ların hem de bDMARD'ların satın alınması, depolanması ve dağıtımı için organizasyonel sorunlar görülmemiştir. Her ne kadar bDMARD'ların geri ödenme süreci bazı hasta temsilcileri tarafından karmaşık ve zamanında bDMARD erişiminde engel olarak görülse de, erişim sonrasında bDMARD'lar hem hekim hem de hastalar tarafından RA tedavisinde kabul görmektedir. Tavsiye edilen kılavuzlara uygun şekilde hem hekimler hem de hastalar tarafından kullanılmaktadır.

Hastalar genellikle DMARD'ları ciddi ilaçlar olarak görmekte, bununla birlikte bu ilaçların belirtileri hafifletmeye yardımcı olacağını düşünmektedir. csDMARD'lar daha kolay erişilebilir ve daha uygun maliyetli alternatifler olarak görülmektedir. bDMARD'lar genellikle daha pahalı tedaviler olmakla beraber 3. basamak tedavi merkezlerinde ilgili hekimler tarafından yazılan geçerli reçeteler ve gerekli şartların sağlanması ile SGK tarafından

karşılanmaktadır. DMARD'larla yapılan tedavi harcamaları, hastane masrafları, ulaşım masrafları gibi pek çok tedavi dışı endirekt maliyetleri içermemektedir. Pek çok şehirde romatoloji uzmanı bulunmaması sebebi ile hastaların şehirlerarası seyahat etmesi gerekmektedir. Bu nedenle günlük iş gücü kaybı ve ulaşım maliyetleri hastalar için ek maliyet kalemleri olarak ortaya çıkmaktadır. Tedavinin Türkiye'nin tüm bölgelerinde yaygınlaştırılması ve hastalara daha yakın noktalarda bulunması bu gibi maliyetleri azaltabilecektir.

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

Birçok hasta DMARD tedavisine uyum konusunda gerekli özeni göstermemektedir ve bu da hastalık aktivitesinin ve semptomların artmasına ve yaşam kalitesinin kötüleşmesine neden olmaktadır. Tedaviye uyum sağlanamamasının ekonomik ve hastalık/ilaçla ilgili sebepleri bulunmaktadır.

Uluslararası romatoloji kılavuzları, RA tedavisinde hastaları ve aile üyelerini dahil ederek ortak karar vermenin önemine vurgu yapmaktadır. Hastalar, RA tedavisinde bDMARD'lar dahil 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 olacağının anlatılması tedaviye uyum konusunda hastaları yüreklendirecektir.

RA'nın klinik yönetiminde DMARD'ların yasal açıdan değerlendirilmesi literatürde ulaşılan çalışmalarda görece daha az değinilen bir alandır. DMARD kullanımı ile ilgili temel yasal konular aşağıda sıralanmaktadır;

- Yerel, ulusal veya uluslararası düzeyde sağlık hizmetleri politikasını etkileyen konular
- DMARD'ların (hem csDMARD'ların hem bDMARD'ların) ülkedeki bulunurluğu ile ilgili konular (ruhsat, yetkilendirme, patent/lisans konularını)
- Türkiye'de bDMARD'ların üretim süreci ile ilgili konular
- Doğrudan hastayla ilgili temel hak ve özgürlükler (özerklik, mahremiyet ve gizlilik gibi)

Yukarıdaki konular incelendiğinde, 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. RA'nın yönetiminde düşük maliyetli biyobenzerlerin bulunabilmesi ile birlikte, Türkiye'deki düzenleyici kurumlar, Türkiye'de bu ilaçların incelenmesi, lisanslanması, fiyatlandırılması ve pazarlanması için net kurallar tanımlamıştır.

Yukarıda ele alınan STD'nin 9 boyutuna ilişkin detaylı bulgular raporun ilgili bölümlerinde sunulmuştur.

- **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. Daha yüksek kaliteli bir kanıt olmadığından, hastalar için csDMARD'ların klinik etkililiğinin biyolojik ajanlarındaki gibi olduğu kabul edilebilir. Çalışmalar csDMARD grubunda metotreksatın nispeten az sayıda advers olay görülen ve klinik olarak etkili bir seçenek olduğunu göstermektedir. Klinik göstergelerin yanı sıra, doz uygulamasının kolaylığı ve düşük maliyeti ek avantajlarıdır.
- **csDMARD'ların kombinasyonu, klinik sonuç açısından monoterapiye kıyasla iyileşme göstermiştir. Bu nedenle, bDMARD'lar tedaviye eklenmeden önce csDMARD kombinasyonu kullanılması değerlendirilmelidir.** Monoterapi, metotreksat tedavisi veya diğer csDMARD tedavisi (metotreksata direnç veya başarısızlık durumunda) olarak tanımlanmaktadır.
- **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.** 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 güvenliliğine 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.
- 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 da aynı zamanda, **çeşitli sağlık teknolojilerinin hasta tarafından kabul edilebilirliğini anlamayı da amaçlamalıdır.**
- Maliyet-etkililik analizinin bulguları, RA tedavisinin erken aşamasında bDMARD'ları eklemenin ek maliyetini ortaya koymuştur. Ancak, bu kararın geniş ölçekli olarak uygulanabilmesi için klinik etkililiğe dair çok daha fazla netlik ve doğrudan kanıta ihtiyaç vardır.
- Bu çalışma ile bDMARD'ların RA'da başlangıç tedavisi ve monoterapi olarak kullanılmasının klinik açıdan daha etkili olduğunun bilimsel olarak kanıtlanmadığı tespit edilmiştir.

Bu inceleme RA'ya yönelik uygulamadaki mevcut tedavi yönteminin STD yöntemi ile değerlendirilmesini sağlamakta ve mevcut durumu ortaya koymaktadır. Bunun yanında, ulusal farklılıkların uygun şekilde anlaşılması ile yanıtlanabilecek bazı bilgi açıklıkları bulunmaktadır. Bu bulguların aşağıdaki belirtilen konular ile beraber değerlendirilmesi önemlidir:

- 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 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, Türkiye gereksinimleri göz önünde bulundurularak sistematik bir değerlendirme yapılması gerekmektedir.
- 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 kararlaştırması

gerekmektedir. Bu, sağlık sistemlerinin tedarik,dağıtım ve geri ödeme mekanizmalarının kapsamlı bir şekilde gözden geçirilmesi anlamına gelebilir.

- 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. Hiçbir tedavi seçeneğinin hastaların tedaviye uyumu olmadan başarılı olamayacağı dikkat çekicidir. Bu alışmada, DMARD tedavisinde hasta eğitiminin ve hasta desteğinin Türkiye'de iyileştirilmesi gerektiğini görülmüştür.
-

3.1. 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

4. 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 güvenlik 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 aşılara immün yanıt bakımından da taraması gerekebilir; sonrasında hekim DMARD'lara başlamadan önce uygun aşıları tavsiye etmelidir.

DMARD tedavisinin başlanmasından sonra tedavi eden hekimin hastalık aktivitesini izlemesi ve ilaç toksisitelerini kontrol etmesi 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 gerekecektir.

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, kendinden emin ve bilgi sahibi bir hekimle görüşülmesi, ilaç uygulamasına bağlılığı iyileştirebilir.
 - Hastalar sosyal 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 (5,6,14). 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 etkilerle ilişkili olduğunu düşündükleri gözlenmiştir. Hastaların potansiyel yan etkilerden endişe ettikleri ve tedavinin etkisinden emin olmadıkları gözlenmiştir. Hastalar ilk muayenelerinin sonrasında DMARD'lara başlanılmasını ürkütücü 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 sDMARD'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, iki tip DMARD'dan birini alan hastalar kendi ilaçlarını kullanma kararı üzerinde kontrol sahibi olmak 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 tümünün tedaviye uyum ve tedavi sonuçları ile ilişkili olduğunu tutarlı bir şekilde ortaya koymamıştır.

4.1. 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, Zwikker 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

5. PROJE KAPSAMI, METODOLOJİSİ VE AMAÇLARI

Projenin amacı, DMARD'ların mevcut kullanımını, tanımını, teknik özelliklerini, güvenliğini 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 değerlendirmek ve incelemektir.

Sağlık teknolojileri aşağıdaki dokuz boyutta değerlendirilmiştir:

Sağlık Sorunu ve Teknolojinin Günümüzde Kullanımı, DMARD'ların Tanımı ve Teknik Özellikleri, Güvenlilik, Klinik Etkililik, Mali ve Ekonomik Değerlendirme, Etik Yönler, Organizasyonel Yönler, Hastalar ve Sosyal Yönler, Yasal Yönler

5.1. STD Projesi PICO/Araştırma Sorusu

“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”.

Tablo 1. PICO Çerçevesi

Population / Popülasyon	Hedef hasta grubu nedir?	RA tanısı konmuş 16 yaş üzeri tüm hastalar
Intervention / Müdahale	Temel tedavi seçenekleri nelerdir?	- 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	Tedavi seçenekleri arasında en önemli alternatifleri nelerdir?	• Biyolojik DMARDlar ile Sentetik DMARDlar arasında karşılaştırma
Outcome / Sonuç	Ana Anahtar Performans Göstergeleri (APG) nelerdir?	• Güvenlik • Hastalık aktivitesi (DAS-28) • Yaşam kalitesi (HAQ-DI) • İş engelliliği • Maliyet Etkinlik • RA / QALY'nin ekonomik analizi

5.2. Proje Kapsamı ve SistematiK Araştırma Süreci

5.2.1. SistematiK Araştırmanın Coğrafi Kapsamı

Türkiye, Amerika Birleşik Devletleri, Birleşik Krallık, Almanya, İtalya, Rusya ve Fransa

5.2.2. Coğrafi Bölgelerin Seçilme Gerekçesi

Türkiye'de klinik çalışmalar ve diğer epidemiyolojik çalışmalar ve sağlık teknolojisi değerlendirmeleri gibi girişimsel araştırmalar alanındaki literatürün yetersiz olması nedeniyle mevcut incelemenin kapsamı Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve önde gelen beş Avrupa Birliği 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 büyük hacimli bir literatürün kapsanabilmesi

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

5.2.3. 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.

5.2.4. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- Randomize olmayan veya kontrollü olmayan çalışmalar ya da farklı bir çalışma tasarımı (gözlemsel, vaka çalışmaları, anlatı incelemeleri) uygulayan çalışmalar,
- Gri literatür,
- 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 KOCAN[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 hücresi 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-hücre 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

Ek'te tüm veri tabanlarına yönelik ayrıntılı bir arama stratejisi mevcuttur.

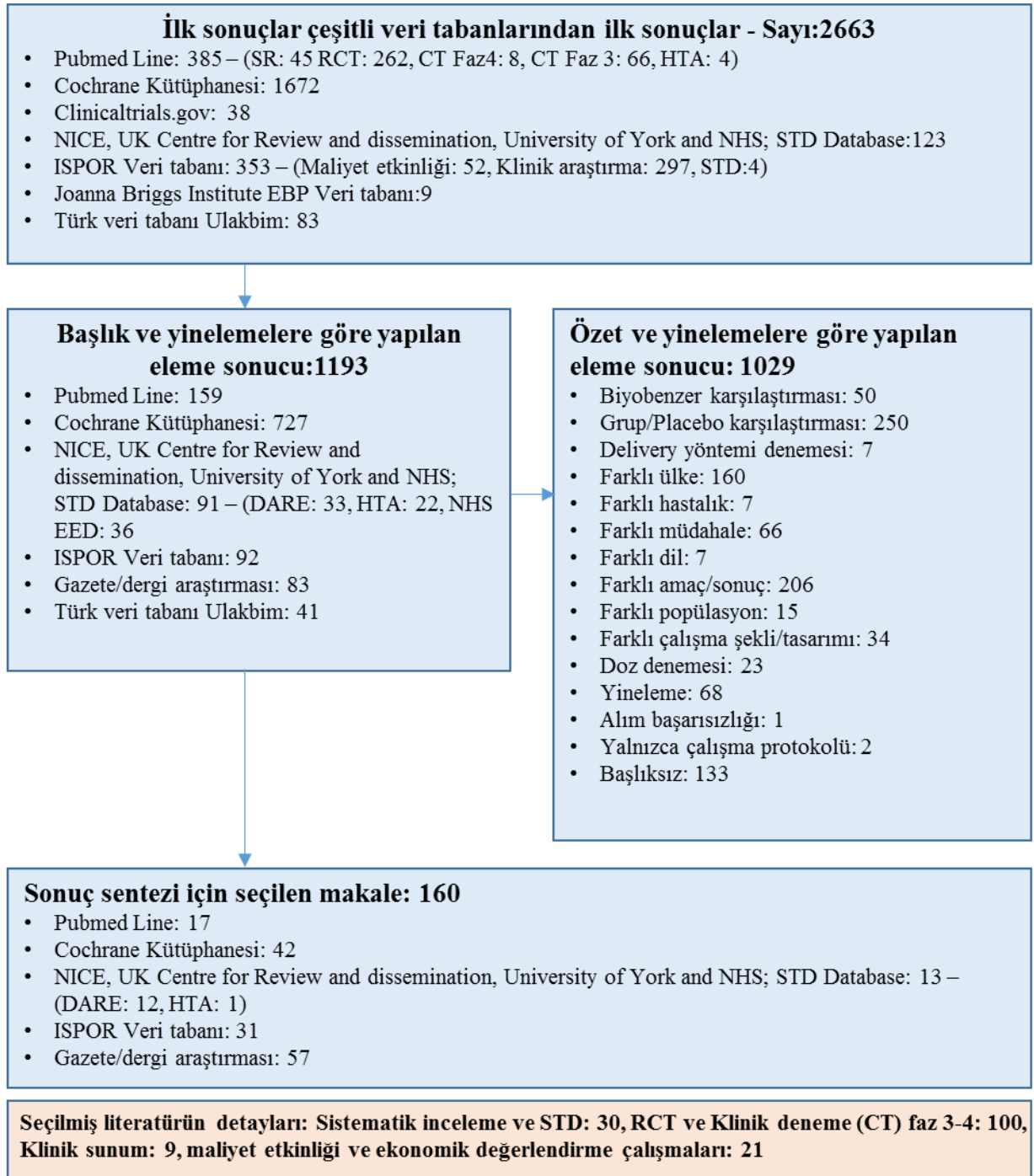
Tablo 3. Literatür Taraması Kapsamının Özeti

<i>Veri tabanları</i>	• <i>MEDLINE Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and MEDLINE</i> • <i>Ovid Journals with abstracts only</i> • <i>TOXLINE</i> • <i>Clinicaltrials.gov</i> • <i>International Clinical Trials Registry Platform (IRCTP) search portal</i> • <i>Health Technology Assessment Database</i> • <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> • <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> • <i>NHS Economic Evaluation Database</i> • <i>Conference Proceedings os EULAR & ACR 1998 to 2018</i> • <i>INAHTA Database</i> • <i>Joanna Briggs Institute EBP Database</i> • <i>ULAKBIM Turkish Medicine Database</i>
<i>Zaman dilimi</i>	<i>Ocak 1998 - Haziran 2018</i>
<i>Literatür taraması başlama tarihi</i>	<i>01 Şubat 2018</i>
<i>Literatür taraması bitiş tarihi</i>	<i>31 Temmuz 2018</i>

<i>Dil kısıtlamaları</i>	<i>Yalnızca Türkçe ve İngilizce makaleler dikkate alınmıştır</i>
---------------------------------	---

Toplam 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. Ancak, Türkiye veri tabanından taranan makalelerden hiçbirisi dahil etme kriterlerini karşılamamıştır. Tablo-4’de PRISMA akış şemasında literatür taraması süreci ve sonuçları gösterilmektedir.

Tablo 4. PRISMA Akış Şeması



5.2.5. Veri Arama

Veri arama işlemi iki bağımsız araştırmacı tarafından gerçekleştirilmiştir. Sınıflandırmadaki uyumsuzluklar tartışma yoluyla çözülmüştür. Çalışmalar aşağıdaki göstergelere ilişkin verileri çıkarmak için taranmıştır:

5.2.6. Kalite Değerlendirmesi

AMSTAR (A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews), sistematik incelemeleri değerlendirmek için kullanılan bir ölçme aracıdır (Ek 3). Evrensel kanıta dayalı sağlık hizmetleri üretmek için temel araçlardan biri olan sistematik incelemelerin çoğalması gerekmektedir. Bu araç hem fırsatları hem de riskleri barındırmaktadır. Fırsatlar; araştırmacıların ve karar vericilerin benzer şekilde, bir konu hakkındaki mevcut en iyi kanıtları doğru, kısa, güvenilir, kapsamlı ve anlaşılabilir özetlerle karar alabilmelerini ve bunun sayesinde hata ve yanlılığı en aza indiren bir ortam yaratılmasıdır. Riskler ise çalışmaların kalitesindeki değişimi ve deneysel validasyonu içerir.

Karar vericiler, kaliteli, uygun ve iyi kurulmuş bir literatürde kendilerine sunulan çok sayıda sistematik derlemeyi en iyi şekilde kullanmanın yollarını bulmaya çalışmaktadır.

Randomize kontrollü klinik çalışmaların sistematik incelemelerini eleştirel olarak değerlendirmeye yönelik yaygın kullanılan bir araç olan **AMSTAR** kullanılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen incelemelerin metodolojik kalitesi bağımsız olarak "birden fazla sistematik incelemenin değerlendirilmesi" (AMSTAR) aracını kullanan iki yazar tarafından değerlendirilmiştir. 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 (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?

5.2.7. RCT'ler İçin Yanlılık Riski Değerlendirmesi

Seçim yanlılığı, raporlama yanlılığı, performans yanlılığı, saptama yanlılığı ve eksilme yanlılığı riskini değerlendirmek için **Cochrane yanlılık riski değerlendirme** aracı kullanılmıştır (Ek 4).

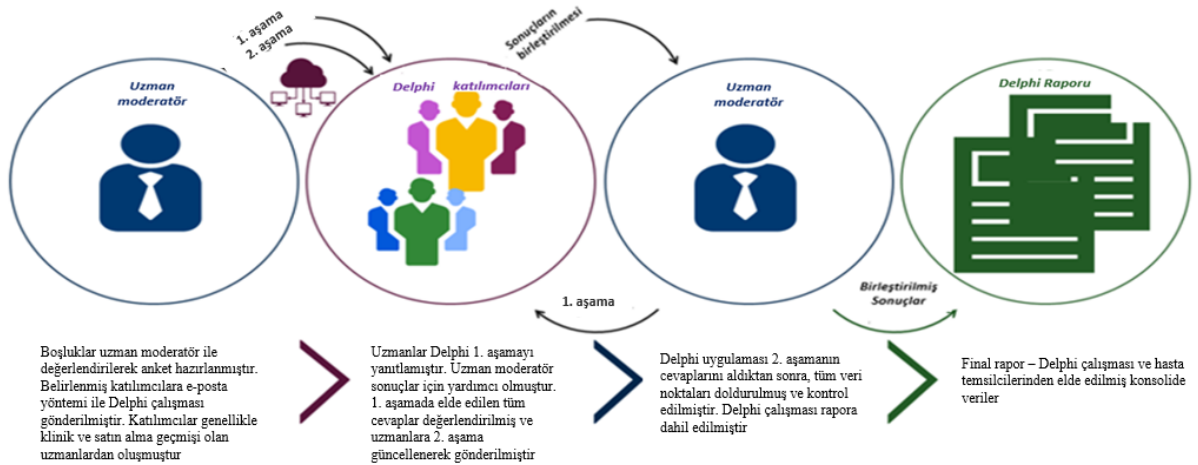
Dahil edilen RCT'ler aşağıdaki kaynaklar vasıtasıyla yanlılık riski açısından değerlendirilmiştir:

- **Seçim yanlılığı** - Seçim yanlılığı, karşılaştırılan grupların başlangıç özellikleri arasındaki sistematik farklılıkları belirtir. Randomizasyonun benzersiz gücü (başarılı bir şekilde yapılması halinde) girişimlerin katılımcılara atanmasındaki seçim yanlılığını önlemesidir. Bu konudaki başarı birbiriyle ilişkili birkaç prosesin 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) sonuçları girişimin kendisinden ziyade hangi girişimin alındığının bilinmesi sonuçları etkileme 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 ayrılmalar konusunda gruplar arasında görülen sistematik farklılıkları belirtir. Çalışmadan ayrılmalar sonuç verilerinin eksik olmasına yol açmaktadır. Klinik çalışmalarda çalışmadan ayrılmaların veya sonuç verilerinin eksik olmasının iki nedeni vardır. Çalışma dışı bırakmalar bazı katılımcıların çalışmayı yürütenlerin sonuç verilerine erişebilmesine karşın analiz raporlarına dahil edilmediği durumları belirtir. Eksilme sonuç verilerinin mevcut olmadığı durumları belirtir.
- **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 yanlışlıklar** - Ayrıca, yalnızca belirli koşullar altında anlamlı olan başka yanlışlık kaynakları da vardır. Bunlar esasen çalışma tasarımlarıyla ilişkilidir (örn. çapraz çalışmalarda taşınma ve küme randomizasyonlu çalışmalarda çalışmaya kaydetme yanlışlığı). 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 yanlışlık kaynakları olabilir.

5.2.8. Türkiye'de Klinisyenler Ve Satın Alma Uzmanlarıyla DELPHI Çalışması

Delphi uygulaması 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 hazırlanmış ve sonuçlandırılmıştır. Delphi paneli 10 uzman katılmıştır. Delphi Paneli 2 turu da gerçekleştirilmiştir ve elde edilen nicel verilerin ortalaması alınmıştır. Hasta temsilcileri ile yapılan derinlemesine nitel görüşmelerden elde edilen bulgular da rapora dahil edilmiştir.



Şekil 1. Delphi Paneli Görüşme Süreci

Bu DELPHI çalışması sırasında Türkiye'de RA tedavisiyle ilgili yerel dinamikler hakkında önemli bilgiler sağlayan paydaş yorumları alınmıştır. Değiştirilmiş bir 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 güvenlilik
- İlaçların hasta tarafından kabul edilebilirliği
- Biyobenzer ilaçların reçete edilmesi
- Kanıt bazlı uygulama araştırması

Uzman panelinin tüm üyeleri anket sorularını yanıtlamıştır. Bunun ardından, 1. turda yapılan yorumlar Delphi anketinin soru listesini gözden geçirmek ve geliştirmek için kullanılmıştır. Bu süreç danışman uzmanlar ve temsilcilerle birlikte yürütülmüştür. İlk turda konsensüse ulaşılan sorular/ıfadelere sonraki tura dahil 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.

5.3. Hasta Temsilcileri Görüşmeleriyle İlgili Tartışmalar

Tedavi kararlarının alınması ve sağlık teknolojilerinin seçilmesinde her zaman son faydalanıcının bakış açısının öğrenilmesi gereklidir. Ortak karar alma, bilgilendirilerek onam verme ilkesine uyum göstermektedir. Tedaviye uyulması ve bağlı kalınması üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Bu, hastanın tedavinin faydasını ve güvenliğini tam olarak anlamasına

olanak tanır. RA bakımında, karar alma etkileşimleri genellikle sağlık hizmeti sağlayıcısı, hasta ve bazı hemşire eğitmenleri arasında gerçekleşir. Bu süreç hastanın alınan karardan tamamen sorumlu olabileceği özerk bir karar alma modelinden sağlık hizmetleri sağlayıcının 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.

Sağlık teknolojisi tercihlerini daha iyi anlamak için, ortak karar alma için limitli veri bulunurluğu 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 projede yukarıdaki belirleyici faktörlerden bazılarını öğrenebilmek için hasta temsilcileriyle de görüşmeye karar verilmiştir.

Kilit bilgi alanlarını ve hasta temsilcilerine yöneltilecek olan soruları kapsayan bir tartışma kılavuzu hazırlanmıştır. Tartışma kılavuzu bu proje için 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.

5.4. Raporun Yapısı

Rapor, Avrupa Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Ağı (EUnetHTA'nın) tarafından önerilen metodolojik çerçeve olan - The HTA Core Model® 3.0 doğrultusunda hazırlanmıştır. Bu model doğrultusunda 9 başlık yer almaktadır. Bu başlıklar; sağlık sorunu ve teknolojinin mevcut kullanımı, teknolojiye ilişkin açıklama ve teknik özellikler, güvenilirlik, klinik etkililik, maliyetler ve ekonomik değerlendirme, etik analiz, organizasyonel yönler, hastalar ve sosyal yönler ve 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 destekleyeceği de düşünülmektedir.

Tablo 5. Çalışma Takvimi

Tarih	İlerleme
20 Kasım 2017	Kontratın 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	Aralı k 2017	Ocak - 2018	Şuba t 2018	Mar t 201 8	Nisa n 2018	Mayı s 2018	Hazira n 2018	Temmu z 2018	Ağusto s 2018	Eylü l 201 8	Eki m 201 8	Kası m 2018	Aralı k 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													
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	Final raporun hazırlanması													
3.5	SHGM ve diğer paydaşlarla fikir birliği													
4	Faz 4: Taslak raporun tamamlanması													

5.5. Proje Ekibi

Katılımcılar, paydaşlar ve sorumluluk

5.5.1. Katılımcı Kurumlar

	Kurum	STD Projesindeki Rolü
1	- SAGEM, SHGM	Proje sahibi ve yürütücüsü, Editör, Koordinatör, Yazar, Araştırmacılar
2	- SGK	Katkıda bulunanlar
3	- TİTCK	Katkıda bulunanlar
4	- Üniversiteler	Katkıda bulunanlar
5	- Sivil Toplum Kuruluşları	Katkıda bulunanlar
6	- Hasta/Hasta Yakınları	Katkıda bulunanlar
7	- Firmalar	Katkıda bulunanlar

5.5.2. Paydaşlar

	Kişiler/Kuruluşlar	STD Projesindeki Rolü
1	- Kurumlar - Kamu - Özel	Paydaş
2	- STK'lar - Meslek Kuruluşları - Dernekler - Vakıflar	Paydaş
3	- Firmalar - İlaç - Tıbbi cihaz	Paydaş

4	- Hastalar - Hasta Yakınları	Paydaş
---	---	--------

Projeye geniş bir katılımcı grubunu dahil edilmiştir. Çalışmaya başlamadan önce İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Sosyal Güvenlik Kurumu, ilaç endüstrisi ve hasta derneği temsilcileri ile hekimlerin görüşlerini almak ve daha fazla fikir birliği sağlamak için bir toplantı düzenlemiştir. Bu çalışmada, RA için sağlık teknolojisi değerlendirmelerinin sonuçları raporlanırken, global literatürün ve yerel literatürün incelemesi yapılmıştır. Ayrıca, çalışma süresince, Türkiye'deki konu ile ilgili veri toplanırken, hasta derneği ve uzman hekimlerin, RA'da hali hazırda mevcut olan sağlık teknolojileri hakkında görüşlerini almak için görüşmeler yapılmıştır.

5.5.3. Sorumluluk

“Romatoid Artrit Tedavisinde Kullanılan Sentetik Ve Biyolojik Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar (Dmard'lar) ” konulu STD projesi ve süreç sonunda oluşturulan STD raporu, SHGM STD Dairesi Başkanlığı sorumluluğunda yayımlanmış olup STD raporunun tüm hakları SHGM'ye aittir.

a. Proje Yöneticisi

Ana sorumlulukları arasında projede yer alacak tüm çalışma grubu üyelerinin çalışmalarını İdare ile mutabakat halinde tasarlamak, çalışma grubu üyeleri arasında koordinasyonu sağlamak yer almaktadır. Çalışmanın yürütülmesinden İdareye karşı sorumludur.

b. Editörler

Ana sorumlulukları arasında iş tanımı ve ilgili diğer dokümanlarda öngörülen, planlanan ve talep edilen sürede ve şekilde yazılan çalışma sonunda STD raporlarının anlamlı bir bütünlük oluşturulmasından ve metnin redaksiyondan sorumlu olmak yer almaktadır.

c. Yazarlar

Ana sorumlulukları arasında çalışma sonunda idareye teslim edilecek STD raporlarındaki bölüm metnlerinin, iş tanımı ve ilgili diğer dokümanlarda öngörülen, planlanan ve talep edilen sürede ve şekilde yazılmasından sorumlu olmak yer almaktadır.

d. Araştırmacılar

Projenin tamamı veya belirli dönemleri içindeki ana sorumlulukları arasında gerekli görülen durumlarda HTA Core Model® tıbbi ve cerrahi müdahaleler için değerlendirme ögesi

tablolarındaki konular hakkında yazara kendi sorumluluk ve uzmanlık alanları dahilinde bilgi sağlamak yer almaktadır.

e. Katkıda Bulunanlar

Projenin tamamı veya belirli dönemleri içindeki ana sorumlulukları arasında yazarların talebi üzerine HTA Core Model® tıbbi ve cerrahi müdahaleler için değerlendirme ögesi tablolarındaki konular hakkında kendi sorumluluk ve uzmanlık alanları dahilinde gerekli katkıları sağlamak yer almaktadır.

5.5.4. Proje Yöneticisi, Proje Koordinatörü, Yazar, Araştırmacılar ve Katkıda Bulunanlar

- Daire Başkanı: Sultan Oğraş
- Proje Yürütücüsü: Dr. Elife Dilmaç
- Proje Yüklenicisi: IMS Health Tıbbi İstatistik Ticaret ve Müşavirlik Ltd. Sti. ve QuintilesIMS Information and Consulting Services India Pvt. Ltd. Ortak Girişimi
- Proje Yöneticisi: Dr.Sangam Mahagaonkar (Proje Yürütücüsü ve Teknik Koordinatör)
- Proje Yöneticisi: Özgür Ertok (Proje Yürütücüsü ve Yerel Koordinatör)
- Proje Editörleri: Dr. Umut Kalyoncu
- Proje Editörleri: Dr. Nevsun İnanc
- Proje Editörleri: Dr. Mark Lamotte
- Proje Editörleri: Dr. Figen F. Ayhan
- Proje Editörleri: Dr. Marieke Krol
- Proje Editörleri: Av. Haşmet Ozan Güner
- Proje Yazarları: Dr. Sangam Mahagaonkar
- Proje Yazarları: Dr.Tripti Bajaj
- Proje Yazarları: Abhinav Bassi
- Proje Yazarları: Dr. Sachin Bhokare
- Proje Yazarları: Dr. Nilesh Maheshwari

- Proje Araştırmacısı: Mehmed Çelebi
- Proje Araştırmacısı: Sumaiya Arfin

5.5.5. Araştırmacılar

Sıra No	Adı Soyadı	Kurumu / Unvanı
1	Adile ACAR	SAGEM/SHGM
2	Aysel ATEŞ	SAGEM/SHGM
3	Elife DİLMAÇ	SAGEM/SHGM
4	Gölcan TECİRLİ	SAGEM/SHGM
5	İlker SABUNCUOĞLU	SAGEM/SHGM
6	Mustafa KILIÇ	SAGEM/SHGM
7	Olgun őENER	SAGEM/SHGM
8	Sevil AKDENİZ	SAGEM/SHGM
9	Sultan OĞRAş	SHGM
10	Sangam MAHAGAONKAR	IQVIA
11	Özgür ERTOK	IQVIA
12	Tripti BAJAJ	IQVIA
13	Abhinav BASSİ	IQVIA
14	Mehmed ÇELEBİ	IQVIA
15	Ritu BHARDWAJ	IQVIA
16	Sumit MİTTAL	IQVIA
17	Sumaiya ARFİN	IQVIA
18	Sachin BHOKARE	IQVIA
19	Nilesh MAHESHWARİ	IQVIA
20	Umut KALYONCU	Danışman Hekim
21	Mark LAMOTTE	Danışman

22	Cem BAYDAR	Danışman
23	Nevsun İNANÇ	Danışman Hekim
24	Figen F. AYHAN	Danışman Hekim
25	Sebnem ATAMAN	Danışman Hekim
26	Hatice BODUR	Danışman Hekim
27	Basak SÖNMEZ	Danışman- Romaturka Hasta Derneği
28	Gölin DİNÇ	Danışman- Romaturka Hasta Derneği

5.6. Çıkar Çatışması Bulunmadığına İlişkin Beyan

"Romatoid Artrit Tedavisinde Kullanılan Sentetik Ve Biyolojik Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar (Dmard'lar) Konulu " STD projesinin proje ekibi üyeleri, 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 çatışması beyanını (tarafsızlık beyanı) imzalamıştır.

6. SAĞLIK SORUNU VE MEVCUT TEKNOLOJİ KULLANIMI

6.1. 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.

6.2. Değerlendirme

Tablo 7. Sağlık Sorunu ve Mevcut Teknoloji 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

6.2.1. 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 açıp 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.

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 ila %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 ila 4,1 M) 2010'da 4,8 milyona (%95 CI 3,7 M ila 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].

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.

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

Tablo 8. RA'nın ICD 10 Sınıflandırması

Enflamatuar poliartropatiler (M05-M14)
M05 Seropozitif RA (romatizmal ateş (I00); juvenil RA (M08) ve omurga artrit (M45))
M05.0 Felty Sendromu
M05.1 Romatoid Akciğer Hastalığı
M05.2 Romatoid Vaskülit
M05.3 Diğer organ ve sistemleri etkileyen RA
M05.8 Diğer Seropozitif RA
M05.9 Seropozitif RA, Belirtilmemiş
M05.0 Diğer organ ve sistemleri etkileyen RA
M06 Diğer RA

M06.0 <i>Seronegatif RA</i>
M06.1 <i>Erişkin Erken Başlangıçlı Still Hastalığı</i>
M06.2 <i>Romatoid Bursit</i>
M06.3 <i>Romatoid Nodül</i>
M06.4 <i>Enflamatuvar Poliartropati</i>
M06.8 <i>Diğer Belirtilmeyen RA</i>
M06.9 <i>RA, Belirtilmemiş</i>

RA'nın doğal öyküsü, genel nüfus üzerinde yapılan uzun süreli çalışmalar temel alınarak modellendirilmiştir. 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 enflamatuvar 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.

Tedavi edilmeyen RA aynı zamanda enfeksiyon riskini de artırabilir; Artrit Derneğine 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.

Trends in Cardiovascular Medicine'de, Şubat 2017'de yayımlanan diğer bir çalışmaya göre, RA hastaları genel nüfusun iki katı oranında kalp hastalığı riski taşımaktadır.

6.2.2. RA'nın Patofizyolojisi

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

Sinovyal hücre hiperplazisi ve endotelial hücre aktivasyonu, patolojik süreç içinde meydana gelen ve kontrolsüz enflamasyona ve devamında nihai olarak kartilaj ve kemik yıkımına neden olan ilk olaylardır. Genetik faktörler ve immün sistemindeki anormallikler hastalığın yayılmasına katkıda bulunur.

CD4 T hücreleri, mononükleer fagositler, fibroblastlar, osteoklastlar ve nötrofiller RA'nın patofizyolojisinde önemli hücreler rol oynarken, B hücreleri otoantikorlar üretir (romatoid faktörler). RA hastalarında çok sayıda sitokin, kemokin ve diğer enflamatuar mediatörlerin anormal düzeyde üretildiği ortaya konulmuştur. Bunlara aşağıdakiler de dahildir:

RA'da Pro-Enflamatuar Kimyasallar

- Tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α)
- İnterlökin (IL)-1
- IL-6 ve IL-8
- Transforming büyüme faktörü beta (TGF- β)
- Fibroblast büyüme faktörü (FGF)
- Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF)

Nihai olarak, sinovyumun enflamasyon ve yüksek proliferasyonu (örn. pannus) kartilaj (aşağıdaki görsele bakın), kemik, tendonlar, ligamentler ve kan damarları dahil olmak üzere çeşitli dokularda yıkıma neden olur. RA'dan etkilenen birincil bölgeler artiküler yapılar olsa da, diğer dokular da RA'dan etkilenmektedir.

6.2.3. 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.

Landré-Beauvais, günümüzde RA olarak adlandırdığımız hastalığın semptom ve belirtilerini ilk fark ettiğinde 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 edilegelmişti. Landré-Beauvais, bu hastaların Goutte Asthénique Primitive, yani "Primer Astenik Gut" adını verdiği daha önce karakterize edilmemiş bir hastalıktan muzdarip olduğu varsayımında bulundu [1]. 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.

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 "RA" olarak adlandırmayı tercih etmiştir.

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.

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.

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 ankilozan 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.

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.

6.2.4. 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 enflamatuar 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.

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.

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-sitrüllemiş protein antikoru (ACPA; ACR/EULAR kriter setinde anti-siklik sitrüllemiş 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

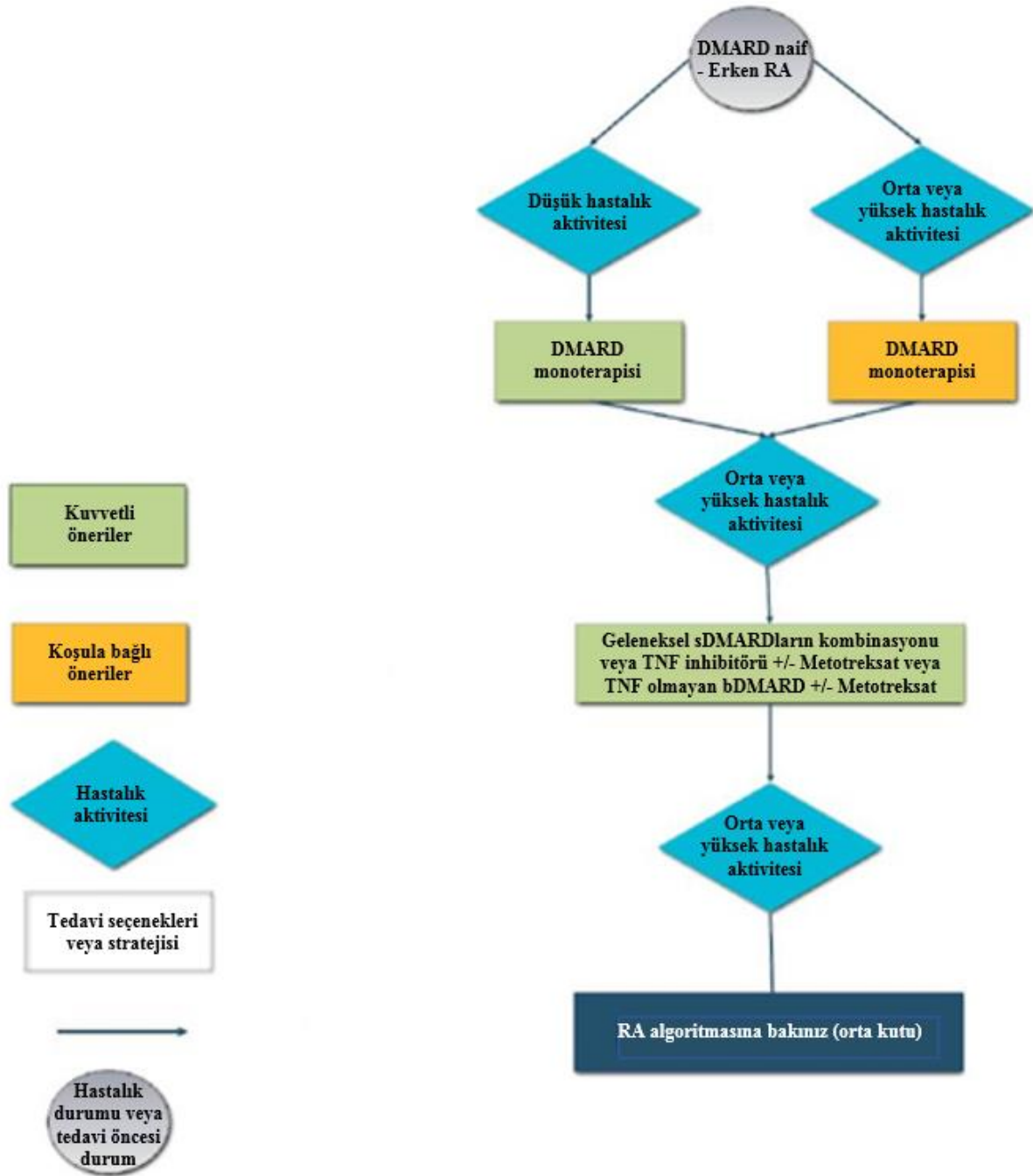
6.2.5. ACR / EULAR Tanı Kriterlerinin Geçerliliği

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.

6.2.6. 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 gerekçelerinin 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), immünosüpresanlar 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.



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.

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 (bundan böyle bDMARD'lar olarak anılacaktır) 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. sDMARD 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 gerekebilmektedir. 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.

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

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).

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

6.2.7. 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.

Tablo 10. DMARD Kullanarak RA Yönetimi İçin ACR Klavuzları

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: - 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: - 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'lardan oluşan bir kombinasyon tedavisini veya bir anti-TNF veya bir anti-TNF 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: - 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: - Tofasitinib yerine DMARD monoterapisini kullanınız (tercihen metotreksat) - Kombinasyon tedavisi yerine DMARD monoterapisini kullanınız (tercihen metotreksat)	Yüksek (49) Orta (18, 20-25)
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 biyolojik ajan veya tofasitinib (metotreksat ile birlikte veya onuz tüm seçenekler, herhangi bir sıraya göre) ekleyiniz	Orta ila Çok Düşük (23, 26, 29, 30, 47, 48, 50-59)
Halihazırda 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 - Metotreksat ile birlikte veya onuz bir anti-TNF yerine metotreksat ile birlikte veya onuz bir anti-TNF biyolojik ajan kullanınız - Metotreksat ile birlikte veya onuz tofasitinib yerine metotreksat ile birlikte veya onuz bir anti-TNF biyolojik ajan kullanınız	Düşük ila çok düşük (66-72) Çok Düşük*
Tek bir anti-TNF biyolojik ajan kullanılmasına rağmen hastalık aktivitesi orta veya yüksek düzeyde seyretmeye devam ediyorsa, metotreksat ile birlikte veya onuz tofasitinib yerine metotreksat ile birlikte veya onuz başka bir anti-TNF biyolojik ajan kullanınız	Çok düşük*
Birçok (2'den fazla) ardışık anti-TNF tedavisi kullanılmasına rağmen hastalık aktivitesi orta veya yüksek düzeyde seyretmeye devam ediyorsa, ilk önce başka bir anti-TNF veya metotreksat ile birlikte veya onuz tofasitinib yerine metotreksat ile birlikte veya onuz bir anti-TNF biyolojik ajan kullanınız	Çok düşük*

Birçok anti-TNF tedavisi kullanılmasına rağmen hastalık aktivitesi orta veya yüksek düzeyde seyretmeye devam ediyorsa ve bir anti-TNF biyolojik ajan kullanılması mümkün değilse, metotreksat ile birlikte veya onsuz başka bir anti-TNF yerine metotreksat ile birlikte veya onsuz tofasitinib kullanınız	Düşük (29, 30)
- En az bir anti-TNF ve en az bir anti-TNF biyolojik ajan kullanılmasına rağmen hastalık aktivitesi orta veya yüksek düzeyde seyretmeye devam ediyorsa: - İlk önce tofasitinib yerine metotreksat ile birlikte veya onsuz başka bir anti-TNF biyolojik ajan kullanınız - Hastalık aktivitesi orta veya yüksek düzeyde seyretmeye devam ediyorsa başka bir anti-TNF yerine metotreksat ile birlikte veya onsuz 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 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)
- Hasta remisyondaysa: - DMARD tedavisini kademeli olarak azaltınız - Anti-TNF, anti-TNF biyolojik ajan veya tofasitinib tedavisini kademeli olarak azaltınız	Düşük (78) Orta ila Çok düşük (79, 80)
- Hastalık aktivitesi düşükse: - DMARD tedavisine devam ediniz - İlgili ilacı bırakmak yerine anti-TNF, anti-TNF 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.

6.2.8. 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.

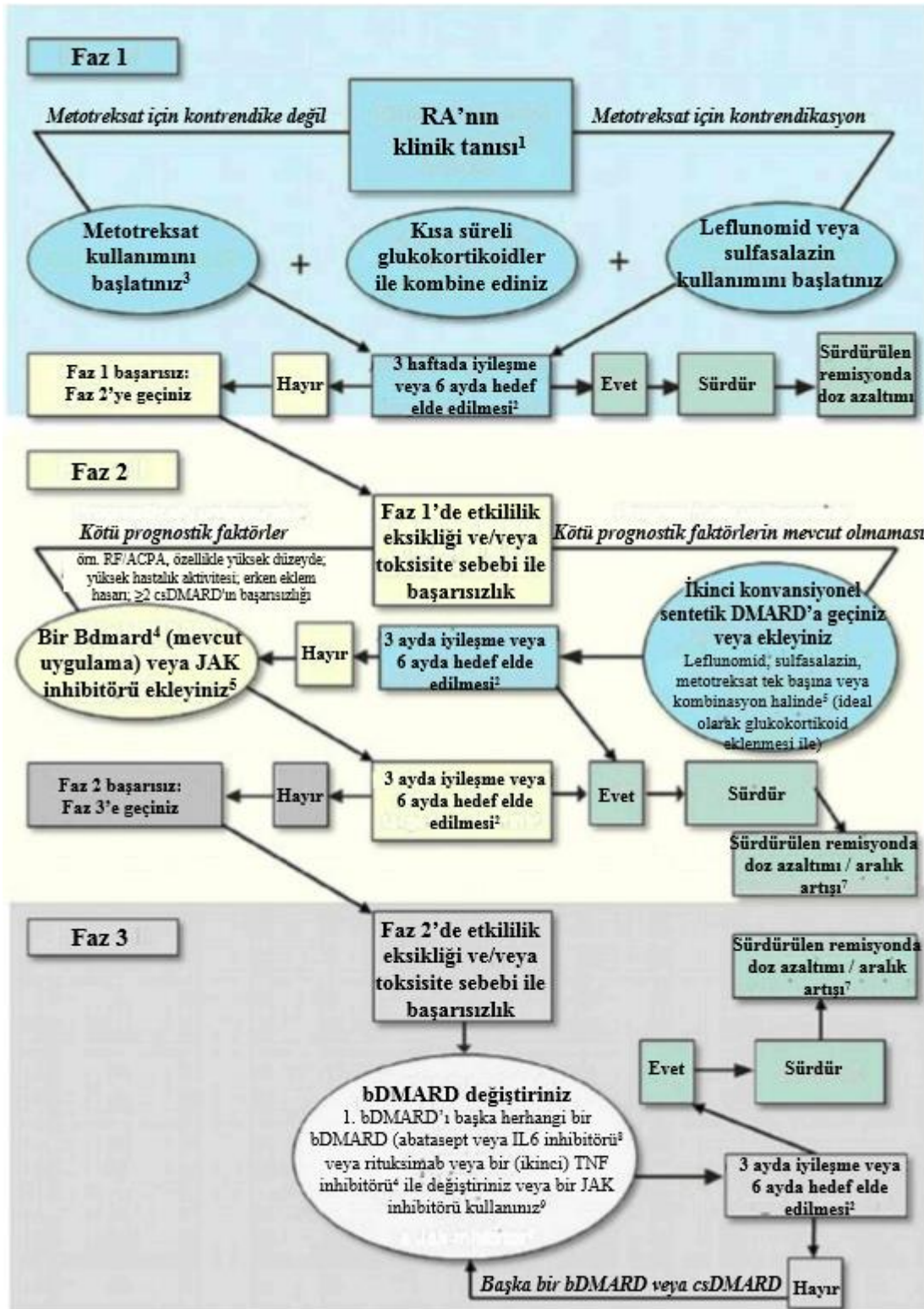
Türkiye’de RA hastalarının yönetimi romatologlar ve FTR uzmanları tarafından yapılmaktadır. Türkiye’de bu uzmanlıklar 2 dernek ile temsil edilmektedir. FTR uzmanlarının üye olduğu dernek Türkiye Romatizma Araştırma ve Savaş Derneği (TRASD), Romatoloji uzmanlarının üye olduğu dernek ise Türkiye Romatoloji Derneği’dir (TRD).

1947 yılında kurulan Türkiye Romatizma Araştırma ve Savaş Derneği (TRASD), Türkiye’de romatizmal hastalıklar alanında bilimsel araştırmaları teşvik etmek, tanıtmak ve desteklemek amacıyla faaliyet göstermektedir. 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 olarak yapılacak çalışmaları özendirmek 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, barisitinib) 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 kullanılabilecek 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.

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 ulaşlamamışsa 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.
- 7** Eğer ilk csDMARD stratejisiyle tedavi hedefine ulaşamaz ise, kötü prognostik faktörlerin yokluğunda diğer csDMARD'lar başlanmalıdır.
- 8** Eğer ilk csDMARD stratejisiyle tedavi hedefine ulaşamaz 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 kullanılabilecek 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.

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

6.2.9. 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 iştirak 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.

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.

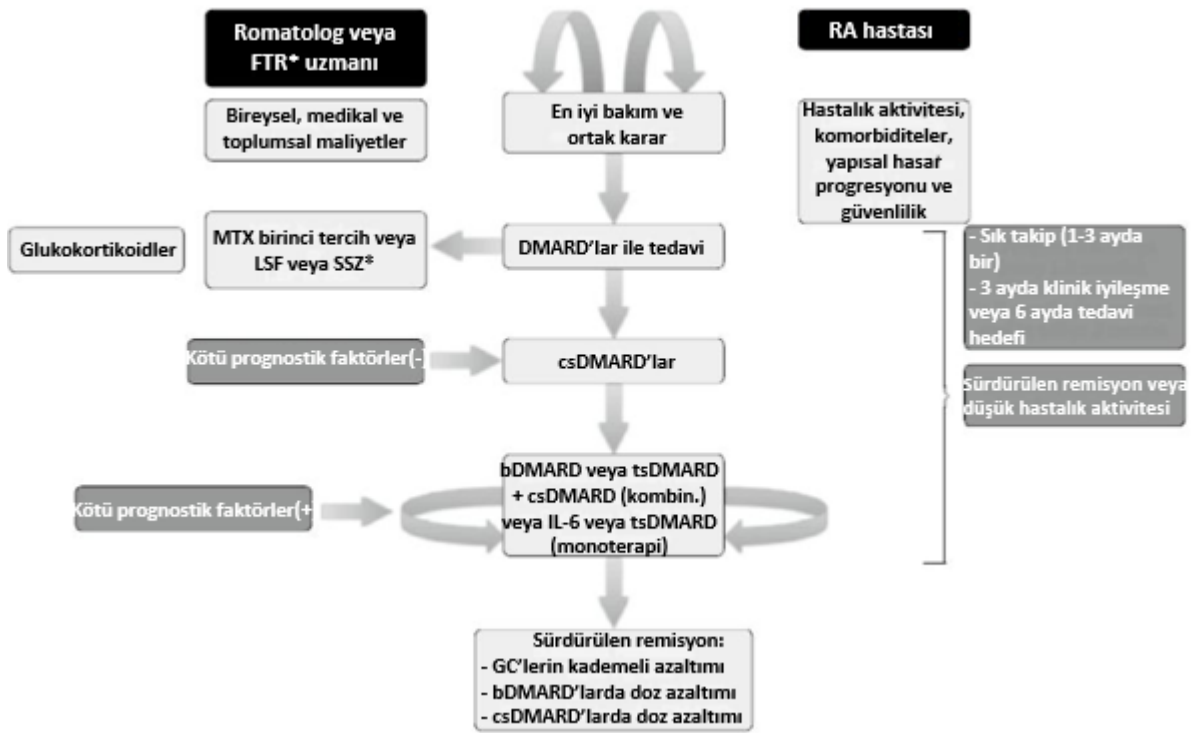
EULAR Tarafından Önerilen Ana Prensipler

- 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.
- C** Romatologlar **ve fiziksel tıp ve rehabilitasyon uzmanları**, RA hastalarının tedavisini 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.

Ana prensiplerde yapılan değişikliklerin gerekçesi olarak yerel Türkiye ihtiyaçları gösterilmiştir. Orijinal metindeki "romatologlar" terimi, "uzman hekimler" olarak değiştirilmiştir. Türkiye'de yeterli sayıda romatolog bulunmaması nedeniyle, RA hastalarının tedavisi aynı zamanda fiziksel tıp ve rehabilitasyon uzmanları tarafından da yürütülmektedir. Türkiye'de, fiziksel tıp ve rehabilitasyon kliniklerinde romatoloji alt uzmanlık dalı ilk defa 1983 yılında kuruldu. Sağlık Bakanlığı ve Yükseköğretim Kurulu bu tarihten itibaren hem dahiliye hem de fiziksel tıp ve rehabilitasyon bölümlerinde romatoloji alt uzmanlık dallarına onay verdi. TRASD 2013 RA tedavi tavsiyelerinde kullanılan "fizik tedavi hekimi" terimi yaygın olarak "fizyoterapist" terimiyle karıştırıldığı için bunun yerine "fiziksel tıp ve rehabilitasyon uzmanı" teriminin kullanılması tercih edilmiştir. Bununla birlikte, madde içinde ise bu iki uzmanlığı da içine alan daha kapsamlı bir terim olan "uzman hekim" terimi kullanılmıştır.



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 düzelme 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.
- 7 Eğer ilk csDMARD stratejisiyle tedavi hedefine ulaşamaz ise, kötü prognostik faktörlerin yokluğunda diğer csDMARD'lar başlanmalıdır.
- 8 Eğer ilk csDMARD stratejisiyle tedavi hedefine ulaşamaz ise, kötü prognostik faktörlerin varlığında bir bDMARD veya tsDMARD eklenmesi düşünülmelidir. Genellikle bDMARD ilk tedavi alternatifidir.

- 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.

6.2.10. 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 güvenlik) 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.
- 8 Kötü prognostik faktörlerin varlığında en az altı ay süreli csDMARD stratejileri (ardışık veya kombinasyon) ile tedavi hedefine ulaşılamaz 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

6.2.11. Türkiye'de İlaç Ruhsat ve Tescil Onayları 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; bununla birlikte, ürünlerin ticari olarak piyasaya

sunulabilmesi için fiyatlandırma işleminin tamamlanması zorunludur. TİTCK'daki ortalama onay süreleri kurumun genel hedef süresini aşmıştır. Bu durum performans, tutarlılık ve süreç tahmin edilebilirliği konularında iyileştirme yapılabileceğini göstermektedir. GRevP (İyi İnceleme Uygulamaları) ile ilgili önlemler alınmış; ancak bu önlemlerin TİTCK tarafından uygulanması halihazırda resmiyet kazanmamıştır.

2012'de Sağlık Bakanlığında bir genel müdürlük iken Kuruma dönüştürülen 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 Bakanlığı, 2005). 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.

McAuslane ve arkadaşlarına göre, ürünler için üç temel türde bilimsel ruhsatlandırma incelemesi yürütülmektedir.

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.

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.

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.

TİTCK tüm yeni etkin madde (NAS) başvuruları için tam inceleme gerçekleştirmektedir; yeni bir etkin madde için pazarlama ruhsatı başvurusu dünyada herhangi bir onay alınmadan Türkiye'de sunulabilir. Bununla birlikte, AB ülkeleri veya ABD gibi diğer ülkelerde alınan onaya ilişkin kanıtlar hâlâ TİTCK'nın nihai onayından önce sunulabileceği için kurum inceleme tipinin Tip 3A inceleme olduğu kabul edilir.

Şekil 5. TİTCK'da Ürün Ruhsatlandırma ve Onay Süreci

Yukarıda gösterilen onay süreci, 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.

6.2.12. 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 9-12 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 uyumsuzluk söz konusu ise süreç daha uzun sürebilmektedir.

İstisnai olarak, halk sağlığını önemli şekilde etkileyecek bir durum olması durumunda, TİTCK ürün fiyatlandırmasının 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 fiyatta 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 Başkanı, 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 indirimlerini, 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 bir fiyat bildirim başvurusu yapmalıdır. 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'nın bir parçası) 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, SGK tarafından Alternatif Geri Ödeme Komisyonuna yapılmaktadır.

Her iki süreç için de SGK Kurum Başkanı'nın onayına dayanarak nihai karar alınır ve yayınlanır.

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

1. SGK'nın bir parçası olan İlaç Geri Ödeme Komisyonu, SGK, Sağlık Bakanlığı, Maliye Bakanlığı, Kalkınma Bakanlığı ve Hazine 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, Avrupa ülkelerinde (örnek: Fransa, Yunanistan, İtalya, Portekiz ve İspanya), üretici satış fiyatı (MSP) ile 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.

6.2.13. Türkiye'deki RA Hastaları İçin Geri Ödeme Kılavuzları

Hali hazırda, 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 Sosyal Güvenlik Kurumu 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 hidroksiklorokin tüm hekimler tarafından reçetelenebilir.
- Leflunomid; dahiliye uzmanları, çocuk sağlığı ve hastalıkları veya 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 (3 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 bedelleri Kurumca karşılanmaz.
- **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 immunoloji 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 tedavilerine rağmen hastalığı kontrol edilemeyen (DAS 28 SKORU>5.1 olan) veya TNF inhibitörü başlanması uygun olmayan/görülmeyen veya TNF inhibitörlerine karşı intoleransı olan erişkin hastalarda, bu durumun belirtildiği sağlık kurulu raporuna dayanılarak romatoloji veya klinik immunoloji 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 immunoloji 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.

6.2.14. 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 Euro para birimi cinsinden ise bir önceki takvim yılının ortalama

Türkiye Merkez Bankası EUR/TRY döviz kurunun %60'ıyla çarpılır. Sonuç olarak, 2019 yılı için Euro 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.

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.

b. İlaç Geri Ödemeleri ve Kamu İndirimleri

SGK, sigortalıların farmasötik ürünleri için geri ödeme yapmaktadır.

Bir ürünle ilişkili geri ödeme yapılabilmesi için ürünün SGK geri ödeme listesinde yer alması gerekir. SGK tarafından belirlenen bazı kriterlere bağlı olarak %41'e kadar kamu indirimleri mevcut olabilmektedir.

c. Ecza 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.

Tablo 16. Ecza 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	%6	%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.

6.2.15. 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
İnflksimab	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. Adalimumab satışları bu dönemde yaklaşık iki katına çıkmıştır. 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)
HİDROSİKLOROKİN	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

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. 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
HİDROSİKLOROKİN	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

6.2.16. Türkiye'de RA Hastalarının Bakımı ve DMARD'lara ve Uzman Bakıma

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 kuruldu. 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.

6.3. Tartışma ve Sonuç

RA dünya nüfusunun yaklaşık %1'ini etkileyen ve ağrıya, engelliliğe ve duysal, 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.

1947 yılında kurulan Türkiye Romatizma Araştırma ve Savaş Derneği (TRASD), Türkiye'de romatizmal hastalıklar alanında bilimsel araştırmaları teşvik etmek, tanıtmak ve desteklemek amacıyla faaliyet göstermektedir ve ACR ve EULAR tavsiyelerini büyük ölçüde benimseyerek yerel Türkçe kılavuzlar hazırlamıştır. TRASD en son 2018 yılında RA, Aksiyel Spondilartrit, Psöriatik Artrit ve Diz Osteoartriti Güncel Tedavi Kılavuzlarını tekrar hazırlamış ve bu önerileri uluslararası bilimsel hakemli dergilerde yayınlamıştır. TRASD uzmanlarının RA-2011 ve RA-2015 Tedavi Kılavuzları en son 2018 yılında tekrar güncellenmiştir. Derneğin bilimsel aktiviteleri arasında Archives of Rheumatology, Türk Romatoloji Kongresi ve TRASD görüntüleme Okulu, Genç TRASD Okulu, TLAR-Online web temelli eğitim programı, Romatoloji e-kitap çalışması, TRASD-Network projeleri ve BioSTar biyolojik ilaçlar kayıt kütüğü sistemi bulunmaktadır.

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 olarak yapılacak çalışmaları özendirmek ve desteklemek, romatizmal hastalıkların toplumun geniş kesimlerince tanınmasını sağlamak ve romatizma hastalarını hastalıkları konusunda bilgilendirmek için çalışmalar yapmaktır.

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.

Türk hekimleri RA yönetimini, EULAR'ın uluslararası tavsiyelerinden uyarlanarak hazırlanmış olan TRASD kılavuzlarına uygun olarak yürütmektedir. Türkiye'de yeterli sayıda romatolog bulunmaması nedeniyle, RA hastalarının bakımı ağırlıklı olarak fizik tedavi ve rehabilitasyon uzmanları tarafından yürütülmektedir. Türkiye'de, fizik tedavi ve rehabilitasyon kliniklerinde romatoloji üst ihtisas 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 üst ihtisas dallarına onay vermiştir. Büyük kentlerde RA hastalarının yönetiminde görev alabilecek uzman romatoloji kliniklerinin sayısı gün geçtikçe artmaktadır. 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.

6.4. 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. 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
10. 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.

11. 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
12. 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
13. 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
14. 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
15. 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
16. 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
17. 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
18. 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
19. 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

20. 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
21. 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.
22. 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”)
23. 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
24. Reference made available from SHGM - Social security and general health insurance laws in Turkey, Social Security Institution Reimbursement of Medicines for Human Use Regulation
25. The new Communiqué on the Pricing of Medicinal Products for Human Use (“Communiqué”) enacted on 29-Sep-2017. Available at <https://gun.av.tr/tr/changes-brought-with-the-new-communique-on-the-pricing-of-medicinal-products-for-human-use/> Accessed on 20th February 2019
26. Tuncer Tiraje et al. (2018) Prevalence of Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis in Turkey: A Nationwide Study. *Archives of Rheumatology*. Issue: Volume 33 - Issue 2 - June 2018. Pg 128-136

7. TANIM VE TEKNİK ÖZELLİKLER

7.1. 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.

7.2. 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 19. 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

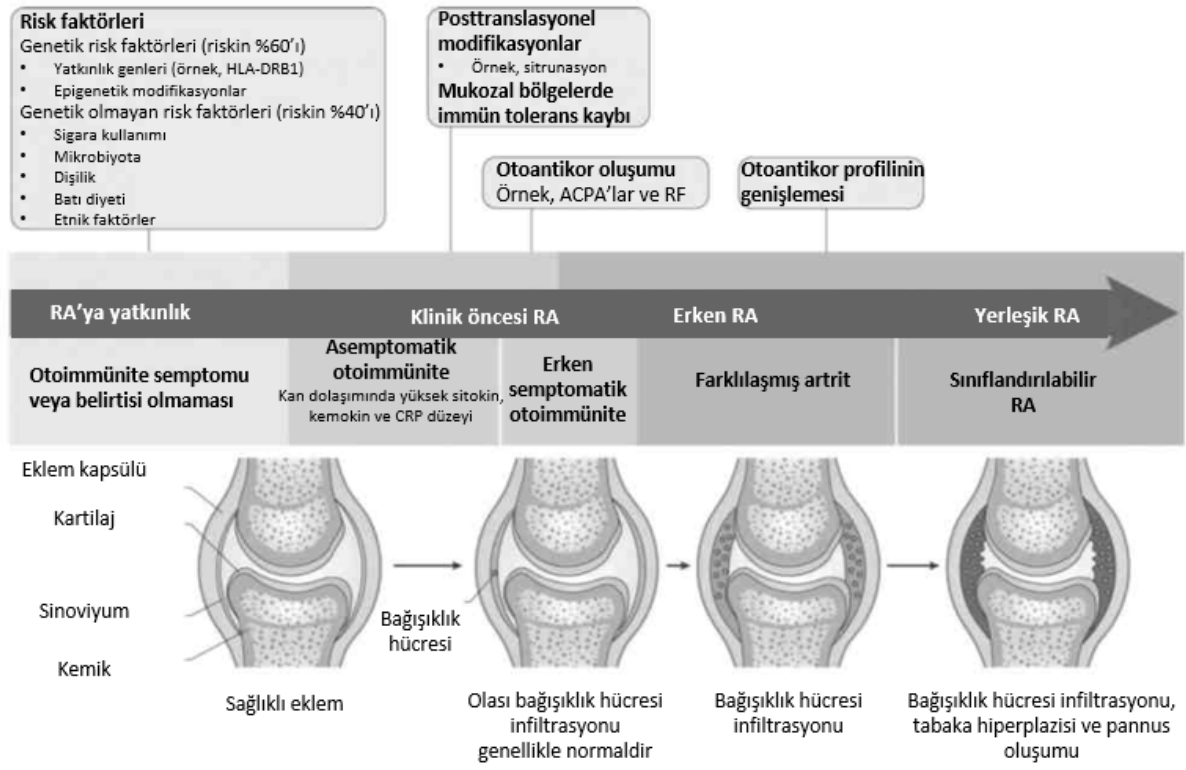
7.2.1. Romatoid Artrit (RA) Patofizyolojisi

RA, sinovyal eklemleri etkileyen bir enflamatuar hastalıktır. Tedavi edilmemesi halinde, enflamatuar süreç eklemlerde yıkıma, ağrıya ve deformiteye, engelliliğe ve hızlı kardiyovasküler hastalığa neden olur.

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. Birinci basamak sağlık hizmetlerine müracaat eden hastalardan RA olduğundan şüphelenilen hastaların ikinci/üçüncü basamak sağlık hizmetlerine derhal sevki yapılmalıdır.

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.

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 kullanılabilecek seçeneklerin ve ilişkili potansiyel komplikasyonların anlaşılması gerekir. DMARD'lar hasta yönetiminin sadece bir parçasıdır. Aşağıdaki şekilde enflamatuvar 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, sinoviyum merkezi bir rol oynamaktadır. Sinoviyum 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 sinoviyum; 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.

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 eklemde 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 patogeneziindeki 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.

7.2.2. RA Tedavisinde Kullanım İçin Onaylanan Mevcut 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
İnfliksimumab	Rituksimumab
Adalimumab	Anakinra
Sertolizumab	Abatacept
Golimumab	Tosilizumab
	Tofasitinib ve barisitinib (JAK inhibitörü), hedefe yönelik sentetik DMARD (tsDMARD) olarak da anılır

7.2.3. RA'da Kullanım İçin Araştırma / Ruhsatlandırma İncelemesi Sürecindeki DMARD'lar

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

Filgotinib	Gilead ve Galapagos	Faz 3 çalışmaları devam ediyor	JAK inhibitörü
------------	---------------------	--------------------------------	----------------

7.2.4. DMARD'ların Etki Mekanizması

Geleneksel DMARD'ların çeşitli etki mekanizmaları mevcuttur. Enflamatuvar kaskad 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 (rituksimab ve belimumab) yer alır. Tofasitinib, sitokin sinyallerine aracılık etmede görev alan bir protein tirozin kinaz olan küçük moleküllü bir JAK inhibitörüdür.

7.2.5. DMARD'lar Uygulanırken Dikkat Edilmesi Gereken Özel Önlemler

a. Uygulama Yolu

Oral veya intravenöz yoldan uygulanabilirler. Oral ilaçlar hastalar tarafından gözetim altında ve 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, ilerleyen bölümlerde 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 diş 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 mielosüpresyon 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.

e. Tedavi Eden Hekimlerin Sahip Olması Gereken Beceriler

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

EULAR Tarafından Önerilen Ana Prensipler

- 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

- 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.

7.3. Tartışma ve 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 vermeli 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 güvenlikten 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 yalnızca söz konusu ilaçların hekimtarafından gerekli görüldüğü durumlarda DMARD'lar hakkında bilgi 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 Romaturka Hasta Derneği EULAR şemsiyesi altında yer alan Avrupa Romatoloji Hasta Organizasyonu (PARE) üyesidir ve 26 Ekim 2018 tarihinde Ankara'da "Artrit Günü Hasta Toplantısı" kapsamında RA, spondilartrit, osteoartrit başlıklarında hasta eğitim toplantıları düzenlemiştir.

Biyolojik ajanlar/bDMARD ilaçları soğuk zincir dahilinde saklanmalıdır; bu nedenle, elektrik kesintileri hastalar için sorun teşkil edebilir. Eğitimsiz 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. 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.

7.4. 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, 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
5. Dephi panel and expert interviews, 2018

8. GÜVENLİLİK

8.1. 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 vurgulanmaktadır. 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 önlenabilir. 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.

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

8.2. Değerlendirme

Tablo 20. DMARDların Güvenliliği Değerlendirme Alanları

Madde	Konu	Bilgi kaynağı
Hasta güvenliği	Çeşitli 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 karşılaşabileceği 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 yaklaşımdan daha çok hedefe yönelik bir tedavi stratejisi kullanıldığına daha iyi klinik sonuçlar elde edildiği görülmüştür. DMARD ile ideal hedefe yönelik tedavi ile 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 güvenilirlik endişeleri yönetilerek 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 remisyona 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 güvenilirlik sorunları da barındırır. bDMARD'lar arasında eski nesil bDMARD'lara kıyasla daha pahalı olan bazı daha yeni varyantlar bulunmaktadır. Çeşitli bDMARD'ların fiyatlarındaki belirgin farklılıklara rağmen, mevcut bilimsel kanıtlar bDMARD'lar ve tsDMARD'lar genelinde etkililik açısından belirgin bir fark olmadığını göstermektedir. Bu nedenle, seçim yapılırken güvenilirlik başta olmak üzere

başka faktörler rol oynayabilir. Kısa süreli güvenlilik klinik çalışmalarında ortaya konulmuşsa da karar alınırken asıl olarak uzun süreli güvenlilik konusuna odaklanılmaktadır.

Biyolojik ajanların metotreksat ile kombinasyonunun biyolojik ajan monoterapileri kadar güvenli olduğu gözlenmiştir. tsDMARD'ların metotreksattan daha güvenli olduğu tespit edilmiştir. Tüm bDMARD'larda (rituksimab hariç), RA hastalarında latent tüberkülozu tetikleme şeklinde görülen ortak bir güvenlilik 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, güvenlilik profili açısından belirgin bir fark tespit edilmemiştir. Aşağıdaki Tablo-21'de randomize klinik çalışmalarda raporlanan bDMARD'ların güvenlilik profilinin bir özeti sunulmuştur.

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

8.2.1. 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 güvenlilik paternini doğrulamaktadır.

Değerlendirme kapsamında çeşitli DMARD'larla ilgili klinik çalışmaların yanı sıra diğer epidemiyolojik araştırmalardan elde edilen güvenilirlik verileri incelenmiştir. Çalışma kolları genellikle tek girişim veya kombinasyon tedavilerini içermektedir. Güvenlilik derecesi ve tercih edilen ilaç/ilaç kombinasyonu aşağıdaki tablo-21,22 ve 23'de verilmektedir. Dahil edilen tüm çalışmalar ve yayınlanan klinik araştırmalar, bölümün sonundaki referanslarda belirtilmiştir

İlk olarak, çeşitli DMARD'larla ilgili bütün randomize klinik çalışma verileri incelenmiş ve çeşitli 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 güvenilirlik 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 gözlem çalışmalardan elde edilen bulgular, tablo-21 ve 22de 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-21'in 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 İlacın / kombinasyonun en güvenli olduğu bildirilen çalışmaların sayısına göre net bir seçim var.

Tablo 21. Randomize Kontrollü Çalışmalardan Elde Edilen Verilerin Değerlendirilmesi

DMARD Tipi / Etki Mekanizması	Çalışma sayısı	Araştırma Kolu	PUBMED ID / Araştırma Detayları	Genel Güvenlik Parametreleri Açısından Tercih Eden Çalışma Sayısı
bDMARD (Anti-TNF)				
Adalimumab	15	ADA	16385520	1
		ADA + MTX	26138593	7*
			22739990	
			22562973	
			15146409	
			12528101	
			18821658	
			19369462	
		MTX	22915617	7*
			10364900	
			16926184	
			12115219	
			15001324	
			11096165	

DMARD Tipi / Etki Mekanizması	Çalışma sayısı	Araştırma Kolu	PUBMED ID / Araştırma Detayları	Genel Güvenlik Parametreleri Açısından Tercih Eden Çalışma Sayısı
			20187135	
Sertolizumab	4	CTZ + MTX	26533965 22344576	2*
		MTX	19015207 19909548	2*
Etanersept	12	ETN	15001324 11096165 18794178	3
		ETN + MTX	24618266 20187135 15001324	3
		ETN + SSZ	18794178	1
		MTX	15001324 20187135 22915617 10364900	4***
		SSZ	18794178	1
Golimumab	15	GOL	20131276 20436075 20091667	3
		GOL + MTX	23861303	6*

DMARD Tipi / Etki Mekanizması	Çalışma sayısı	Araştırma Kolu	PUBMED ID / Araştırma Detayları	Genel Güvenlik Parametreleri Açısından Tercih Eden Çalışma Sayısı
			22661646 19066176 18383539 19644849 25005327	
		MTX	27803138 30808625 30971306 30091952 29667047 29618976	6*
Infliksımab	10	IFX + MTX	16572442 15641102 15529377 11096166 10622295	5*
		MTX	30971306 30536757 30402698 30199187 30053896	5*

DMARD Tipi / Etki Mekanizması	Çalışma sayısı	Araştırma Kolu	PUBMED ID / Araştırma Detayları	Genel Güvenlik Parametreleri Açısından Tercih Eden Çalışma Sayısı
bDMARDlar (B-hücreli kinaz inhibitörü)				
Rituksimab	13	MTX	30615240	6****
			30574867	
			30536757	
			30199187	
			29884751	
			12357380	
		RTX + MTX	16947627	5
			15201414	
			16649186	
			20488885	
			22012969	
		RTX	17062648	2
			16947627	
bDMARDlar (IL-6 inhibitörü)				
Tosiluzumab	15	MTX	30615240	5
			30574867	
			30536757	
			30199187	
			29884751	
		TCZ	16947782	2

DMARD Tipi / Etki Mekanizması	Çalışma sayısı	Araştırma Kolu	PUBMED ID / Araştırma Detayları	Genel Güvenlik Parametreleri Açısından Tercih Eden Çalışma Sayısı
			22972745	
		TCZ + MTX	18625622	6***
			22562983	
			21360490	
			19297346	
			18358926	
			16947782	
bDMARDlar (T- Hücresi aktivasyon inhibitörü)				
Abatasept	13	ABA	30979397	1
		ABA + MTX	22915624	6*
			19124524	
			16785473	
			16052582	
			25367713	
			18383390	
	MTX	30615240	6*	
		30574867		
		30536757		
		30199187		
		29884751		
		12357380		

DMARD Tipi / Etki Mekanizması	Çalışma sayısı	Araştırma Kolu	PUBMED ID / Araştırma Detayları	Genel Güvenlik Parametreleri Açısından Tercih Eden Çalışma Sayısı
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
		SSZ	30536757	1
	22	ABA + ETN	16935912	1

DMARD Tipi / Etki Mekanizması	Çalışma sayısı	Araştırma Kolu	PUBMED ID / Araştırma Detayları	Genel Güvenlik Parametreleri Açısından Tercih Eden Çalışma Sayısı
Biyolojiklerin 1 e 1 karşılaştırılması		ABA + MTX	18055472	1
		ADA + MTX	23148339	2*
		Alternatif Anti-TNF	27654603	2*
		DMARDs	18821691	2*
		ETN + MTX	23148339	1
		ETN	11096165	1
		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

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 itibariyle benzersiz bir niteliğe sahiptir.

İncelemenin bu özelliği, DMARD'ların klinik çalışma ortamı dışında ve gerçek dünyada bildirilen güvenliliği konusunda genel bir fikir vermiştir.

Tablo 22. 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	BSRBR	3 Anti-TNF	csDMARDs	1.2 (1.1 to 1.5)	Düşük
Greenberg 2010 ARD	CORRONA	3 Anti-TNF+MTX	MTX	1.1 (1.0 to 1.3)	Düşük
Grijalva 2011 JAMA	Claim database	3 Anti-TNF	csDMARDs	1.1 (0.9 to 1.2)	Orta
Grijalva 2010 Rheumatology	Claim database	3 Anti-TNF	MTX	1.3 (0.8 to 2.2)	Orta
Komano 2011 J Rheum	REAL	ETA/IFX	csDMARDs	RR 2.4 (1.1 to 5.1)	Orta
Sakai 2012 AC & R	REAL	ETA/IFX	csDMARDs	RR 2.0 (1.3 to 3.2)	Orta
Strangfeld 2011 ARD	RABBIT	3 Anti-TNF	csDMARDs	1.8 (1.2 to 2.7)	Düşük
Lane 2011 Medicine (Baltimore)	Claim database	3 Anti-TNF	csDMARDs	1.2 (1.0 to 1.5) vs HCQ, SSZ, gold	Orta
Aaltonen 2015 J Rheum10	National Register for Biologic Treatment in Finland (ROB-FIN)	3 Anti-TNF	csDMARDs	0.9 (0.6 to 1.4)	Düşük

Çalışma	Kayıt	Müdahale	Kontrol	Düzeltilmiş Hazard Oranı (aHR)	Yanlılık riski
Aaltonen 2015 J Rheum10	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	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	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	Files Colombian Hospital	bDMARDs†	csDMARDs	2.7 (1.1 to 6.3)	Yüksek
Morgan 2014 Rheumatology	BSRBR	ETA	csDMARDs	1.0 (0.8 to 1.3)	Düşük
Cobo Ibanez 2014 Rheumatol Int	BIOBADASER	3 Anti-TNF	General population	♂ 16 (13–20); ♀ 21 (19–24)	Düşük
Cobo Ibanez 2014 Rheumatol Int	BIOBADASER	RTX	No control	♂ 32 (1–179); ♀ 186 (106–302)	Düşük
Herpes Zoster					
Galloway ARD 2013	BSRBR	3 Anti-TNF	csDMARDs	1.7 (1.1 to 2.7) adjusted for drop-outs 1.5 (1.0 to 2.4)	Düşük

Çalışma	Kayıt	Müdahale	Kontrol	Düzeltilmiş Hazard Oranı (aHR)	Yanlılık riski
McDonald 2009 Clin Inf Diseases	Claim Database	3 Anti-TNF	csDMARDs	1.4 (1.1 to 1.8)	Orta
Strangfeld 2009 JAMA	RABBIT	3 Anti-TNF	csDMARDs	1.6 (1.0 to 2.7)	Düşük
Garcia-Doval 2010 ARD	BIOBADASER	Anti-TNF (3?)	General population	10 (3 to 26)	Düşük
Winthrop 2013 JAMA	Claim Dabatase	3 Anti-TNF	csDMARDs	1.0 (0.8 to 1.3)	Orta
Pappas 2015 AC&R	CORRONA	csDMARDs	Anti-TNF	1.4 (0.8 to 2.3)	Düşük
Tüberküloz					
Dixon 2010 ARD(a)	BSRBR	3 Anti-TNF	csDMARDs	Not reported	Düşük
Tam 2010 Clin Exp Rheumatol	Hong Kong Cohort	3 Anti-TNF	General population	34.9 (8.9 to 137.2)	Orta
Tam 2010 Clin Exp Rheumatol	Hong Kong Cohort	No intervention	csDMARDS	12.5 (3.5 to 44.7)	Düşük
Tubach 2009 A&R	RATIO	3 Anti-TNF	General population	12.4 (9.1 to 16.9)	Düşük
Winthrop ARD	Claim database	3 Anti-TNF	General population	NR	Orta
Ke 2013 Tuberc Lung Diseases	Taiwan's National Health Insurance Research Database	Anti-TNF (ADA/ETA)	csDMARDs	4.9 (2.1 to 11.1)	Orta
Baddley 2014 ARD	4 US insurance datasets—SABER study (claims dataset)	3 Anti-TNF	csDMARDs	4.2 (0.5 to 33.5)	Orta

Çalışma	Kayıt	Müdahale	Kontrol	Düzeltilmiş Hazard Oranı (aHR)	Yanlılık riski
Chiu 2014 Int J Rheum Dis	Taiwan's National Health Insurance Research Database	Anti-TNF (ADA/ETA)	csDMARDs	2.7 (2.1 to 3.3)	Yüksek
Deri enfeksiyonları					
Wasson 2013 BMC Infect Dis	US Veterans (Claims database)	3 Anti-TNF	csDMARDs	1.1 (0.6 to 2.0)§	Orta
Viral olmayan fırsatçı enfeksiyonlar					
Baddley 2014 ARD	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 23. Gözlemsel Çalışmalardan Elde Edilen Verilere İlişkin İnceleme

Çalışma	Kayıt	Müdahale	Kontrol	Düzeltilmiş Hazard Oranı (aHR)	Yanlılık riski
Ciddi Enfeksiyon					
Aaltonen 2015 J Rheum10	National Register for Biologic Treatment in Finland (ROB-FIN)	RTX	Anti-TNF	1.4 (0.8 to 2.6)	Düşük

Çalışma	Kayıt	Müdahale	Kontrol	Düzeltilmiş Hazard Oranı (aHR)	Yanlılık riski
Chiang 2014 Comp methods16	Taiwan's National Health Insurance	ETA	ADA	2.0 (1.1 to 3.6)*	Yüksek
Chiu 2014 Int J Rheum Dis	Research Database	ADA	ETA	1.8 (1.2 to 2.8)	Yüksek
Curtis 2014 AC&R17	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	MarketScan (claims dataset)	ABA	RTX	1.2 (0.8 to †)	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	Files Laiko University Hospital	ADA	IFX	1.1 (p=0.819)	Yüksek
		ETA		0.7 (p=0.559)	
Sakai 2015 AR&T	REAL	TCZ	Anti- TNF	2.2 (0.9 to 5.4)	Orta

Çalışma	Kayıt	Müdahale	Kontrol	Düzeltilmiş Hazard Oranı (aHR)	Yanlılık riski
Yun 2016 A&R	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	CORRONA	NON-TNFI	Anti- TNF	0.8(0.5 to 1.4)	Düşük
Tüberküloz					
Chiang 2014 Comp methods	Taiwan’s National Health Insurance Research Database	ETA	ADA	2.4 (0.3 to 19.0)	Yüksek
Chiu 2014 Int J Rheum Dis		ADA	ETA	2.4 (1.3 to 4.2)	Yüksek
Viral olmayan fırsatçı enfeksiyonlar					
Baddley 2014 ARD	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)	

8.3. Tartışma ve 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.

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 çalışmalarda görece eksiklik bulunmaktadır.

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 (109). Klinik çalışmalardan elde edilen sınırlı bilgiyi tamamladıkları için bu tür etkinlikler, tedavilerin güvenliliğine ilişkin daha detaylı bilgi edinmek üzere yapmamız gereken başlıca

etkinliklerdir. Aslen, 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. Bilinen zorlukların etrafından dolaşmak için gün geçtikçe daha karmaşık bir hal alan analizler, 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 randomize klinik çalışmalar (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 faydalı olacaktır.

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 kayıt çalışmalarında, 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 güvenilirlik ve etkililik verilerinin toplanması ve veri kalitesinin artırılması için iyi bir başlangıç noktasıdır. Gerçek yaşam verilerini gösteren TRD ve TRASD derneklerimizin kayıt kütüklerinin veri analizleri gelecekte bilimsel çalışmalar kadar sağlık politikalarının planlamalarında da yol gösterici olacaktır.

8.4. 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-anti-TNF-alpha versus methotrexate-anti-TNF-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, Buttgereit 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-naïve 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, Moorts RJ, Ostor A, Andrianakos A, Gemmen E, Mpofu 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. Eriksson JK, Karlsson JA, Bratt J, Petersson IF, van Vollenhoven RF, Ernestam S, Geborek P, Neovius M. Cost-effectiveness of infliximab versus conventional combination treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2-year results of the register-enriched randomised controlled SWEFOT trial. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun;74(6):1094-101. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205060. Epub 2014 Apr 15. PubMed PMID: 24737786; PubMed Central PMCID: PMC4431324.
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, Moets 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. Gaultney J, Benucci M, Iannazzo S, Nappi C, Sion K, Sabater FJ. (2016) Trial-based cost-effectiveness of abatacept for rheumatoid arthritis patients in Italy. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2016 Jun;16(3):409-17. doi: 10.1586/14737167.2016.1102636. Epub 2015 Oct 23. PubMed PMID: 26495961.
46. Gaultney J, Nappi C, Benucci M, Iannazzo S, Sion K, Alemao E, Sabater J. (2015) Cost-Effectiveness of Abatacept Compared to Adalimumab in Italy Based on A Head-

To-Head Outcomes Study In Rheumatoid Arthritis. *Value Health*. 2015 Nov;18(7): A644. doi: 10.1016/j.jval.2015.09.2302. Epub 2015 Oct 20. PubMed PMID: 26533615.

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 Anti-TNF Drug to Treat Rheumatoid Arthritis in Patients With Insufficient Response to a First Anti-TNF 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, Guertel 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, 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. Kobelt G, Lindgren P, Singh A, Klareskog L. (2005) Cost-effective ness 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.
 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, Zvillich 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, 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, E.B, Fleischmann, R, Hall, S, Wilkinson, B, Bradley, J.D, Gruben, D, Koncz, T, Krishnaswami, S, Wallenstein, G.V, Zang, C. and Zwillich, S.H, 2014. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*, 370(25), pp.2377-2386.
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. Manders SH, Kievit W, Adang E, Brus HL, Moens HJ, Hartkamp A, Hendriks L, Brouwer E, Visser H, Vonkeman HE, Hendrikx J, Jansen TL, Westhovens R, van de Laar MA, van Riel PL. (2015) Cost-effectiveness of abatacept, rituximab, and Anti-TNF treatment after previous failure with Anti-TNF treatment in rheumatoid arthritis: a pragmatic multi-centre randomised trial. *Arthritis Res Ther.* 2015 May 22; 17:134. doi: 10.1186/s13075-015-0630-5. PubMed PMID: 25997746; PubMed Central PMCID: PMC4489004.
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. Peterfy, C, Burmester, G.R, Bykerk, V.P, Combe, B.G, DiCarlo, J.C, Furst, D.E, Huizinga, T.W, Wong, D.A, Conaghan, P.G. and Emery, P, 2016. Sustained improvements in MRI outcomes with abatacept following the withdrawal of all treatments in patients with early, progressive rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 75(8), pp.1501-1505.
74. Porter, D, Van Melckebeke, J, Dale, J, Messow, C.M, McConnachie, A, Walker, A, Munro, R, McLaren, J, McRorie, E, Packham, J. and Buckley, C.D, 2016. Tumour necrosis factor inhibition versus rituximab for patients with rheumatoid arthritis who require biological treatment (ORBIT): an open-label, randomised controlled, non-inferiority, trial. *The Lancet*, 388(10041), pp.239-247.
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. Ravera S, Batticciotto A, Riva M, Donati C, Sarzi-Puttini P. (2015) Economic Evaluation of Tocilizumab Monotherapy Vs Adalimumab Monotherapy in Patients with Rheumatoid Arthritis in Italy. *Value Health.* 2015 Nov;18(7): A640. doi: 10.1016/j.jval.2015.09.2283. Epub 2015 Oct 20. PubMed PMID: 26533591.
77. Schiff M, Keiserman M, Coddling C, Songcharoen S, Berman A, Nayiager S, Saldate 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'Keeffe, 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, Lijntens 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, Zvillich 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, Nikaï 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): I18. PubMed PMID: 16785473.
88. Summaries for patients. Combination therapy for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2002 Nov 5;137(9): I42. 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, Zvillich 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. Wailoo AJ, Stevenson M, Tosh J, Hernández M, Stevens JW, Archer R, Simpson E, Everson HE, Scott D, Young A, Paisley S, Williams K. (2014) The Cost-Effectiveness of Biologic DMARDs in Patients with Severe or Mild-To-Severe Rheumatoid Arthritis After Conventional DMARDs. *Value Health.* 2014 Nov;17(7): A380. doi: 10.1016/j.jval.2014.08.2611. Epub 2014 Oct 26. PubMed PMID: 27200840.
93. Weijers L, Baerwald C, Mennini FS, Rodríguez-Heredia JM, Bergman MJ, Choquette D, Herrmann KH, Attinà G, Nappi C, Merino SJ, Patel C, Mtibaa M, Foo J. (2017) Cost per response for abatacept versus adalimumab in rheumatoid arthritis by ACPA subgroups in Germany, Italy, Spain, US and Canada. *Rheumatol Int.* 2017 Jul;37(7):1111-1123. doi: 10.1007/s00296-017-3739-9. Epub 2017 May 30. PubMed PMID: 28560470; PubMed Central PMCID: PMC5486786.
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 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. Alten R, Strand V, Fleischmann R, et al. (2014) OP0152 Effects of Tofacitinib Monotherapy versus Methotrexate on Patient-Reported Outcomes in the 2-Year Phase 3 Oral Start TRIAL in Methotrexate-Naïve Patients with Rheumatoid Arthritis *Annals of the Rheumatic Diseases* 2014;73:118-119.
103. Burmester G, Pethoe-Schramm A, Keane C, Jones G. (2015) Tocilizumab Monotherapy in Early Rheumatoid Arthritis: Data from Two Phase 3 Randomized Controlled Trials: abstract Number: 1650. *Arthritis & Rheumatology.* 2015 Oct 1; 67:2041-2.
104. De Filippis L, Caliri A, Anghelone S, Scibilia G, Lo Gullo R, Bagnato G. (2006) Improving outcomes in tumour necrosis factor a treatment: comparison of the efficacy of the tumour necrosis factor a blocking agents etanercept and infliximab in patients with active rheumatoid arthritis. *Panminerva Med.* 2006 Jun;48(2):129-35. PubMed PMID: 16953150.
105. Detert J, Bastian H, Listing J, et al (2013) OP0145 Induction therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate monotherapy in recent onset rheumatoid arthritis (RA) - an investigator initiated randomized controlled trial *Annals of the Rheumatic Diseases* 2013;71:102-103.
106. Detert J, Bastian H, Listing J, Weiß A, Wassenberg S, Liebhaber A, Rockwitz K, Alten R, Krüger K, Rau R, Simon C. (2012) Induction therapy with adalimumab plus methotrexate for 24 weeks followed by methotrexate monotherapy up to week 48

- versus methotrexate therapy alone for DMARD-naïve patients with early rheumatoid arthritis: HIT HARD, an investigator-initiated study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012 Jun 1: annrheumdis-2012.
107. Emery P, Fleischmann R, Hsia E, et al (2013) AB0485 Golimumab's efficacy in patients with very active disease in methotrexate-naïve rheumatoid arthritis *Annals of the Rheumatic Diseases* 2013;71:665.
 108. Emery P, Smolen J, Fleischmann R, et al (2013) FRI0171 Achieving long-term comprehensive disease control with adalimumab and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis in the optima study *Annals of the Rheumatic Diseases* 2013;71:369-370.
 109. 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.
 110. Fleischmann R, Weinblatt ME, Schiff M, Khanna D, Maldonado MA, Nadkarni A, Furst DE. (2013) 2-year Results from The Ample (abatacept versus Adalimumab Comparison in Biologic-naïve Ra Patients with Background Methotrexate) Trial: Changes in Patient-reported Outcomes in Response to Subcutaneous Abatacept Or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis.: 424. *Arthritis & Rheumatism*. 2013 Oct 1;65: S183.
 111. Harrold LR, Reed GW, Best J, Zlotnick S, Persuitte G, Kremer JM. (2016) Comparative Effectiveness of Tocilizumab Monotherapy with Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Combination with Methotrexate in Patients with Rheumatoid Arthritis and Prior Exposure to Tumor Necrosis Factor Inhibitors [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/comparative-effectiveness-of-tocilizumab-monotherapy-with-tumor-necrosis-factor-inhibitors-in-combination-with-methotrexate-in-patients-with-rheumatoid-arthritis-and-prior-exposure-to-tumor-necrosis-f/>.
 112. Kavanaugh A, van Vollenhoven RF, Emery P, Shaw JW, Cifaldi MA, Florentinus S, Smolen JS. (2012) Patient-reported Outcomes in Early Rheumatoid Arthritis Patients

- Failing to Achieve Stable Low Disease Activity: Comparing Addition of Adalimumab to Methotrexate Monotherapy with Maintenance on Adalimumab Plus Methotrexate. *Arthritis & Rheumatism*. 2012 Oct 1;64: S162.
113. Koehm M, Hofmann M, Luethje R, McIntosh M, Abraham V, Gabay C, Kavanaugh A, Burkhardt H, Behrens F. (2017) Comparative Analysis of Achievement of Individual Important Response Measured by DAS28dcr in a Randomized Head-to-Head Trial of Tocilizumab Vs. Adalimumab in Active Rheumatoid Arthritis. *ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY* 2017 Oct 1 (Vol. 69). 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA: WILEY.
 114. Kremer J, Halland A, Brzosko M, et al (2013) SAT0103 Lithe: Tocilizumab (TCZ) Inhibits Radiographic Progression and Improves Physical Function in Patients (PTS) With Rheumatoid Arthritis (RA) at 5 Years With Maintenance of Clinical Efficacy Over Time *Annals of the Rheumatic Diseases* 2013;72:A614-A615.
 115. Kremer J, Rigby W, Singer N, et al (2017) FRI0222 Sustained response following discontinuation of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis treated with subcutaneous tocilizumab: results from a randomized controlled trial (COMP-ACT) *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017;76:567-568.
 116. Kremer J, Rigby WFC, Singer N, Birchwood C, Gill D, Reiss W, Best J, Pei J, Michalska M. (2017) Patient-Reported Outcomes Following Discontinuation of Methotrexate in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Subcutaneous Tocilizumab: Results from a Randomized Controlled Trial [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2017; 69 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/patient-reported-outcomes-following-discontinuation-of-methotrexate-in-patients-with-rheumatoid-arthritis-treated-with-subcutaneous-tocilizumab-results-from-a-randomized-controlled-trial/>
 117. O'dell JR, Mikuls TR, Taylor T, Ahluwalia V, Brophy M, Warren S, Lew R, Phibbs C, Anis AH, Cannella AC, Kunkel GA. (2012) rheumatoid Arthritis Comparison of Active Therapies in Methotrexate Suboptimal Responders: Validation of the Strategy of Conventional Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs Before Biologicals.: 1287. *Arthritis & Rheumatism*. 2012 Oct 1;64: S551-2.

118. Strand V, Fleischmann R, Alten RE, Koncz T, Zvillich SH, Bradley JD, Gruben D, Wilkinson B, Krishaswami S, Wallenstein G. (2013) THU0258 oral start: effects of the oral JAK inhibitor tofacitinib monotherapy versus methotrexate on patient-reported outcomes in the phase 3 oral start trial of active rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013 Jun 1;72(Suppl 3): A252-3.
119. Strand V, Mysler E, Moots RJ, Wallenstein G, DeMasi R, Luo Z, Soma K, Iikuni N, Fleischmann R. (2017) Tofacitinib with and without Methotrexate Versus Adalimumab with Methotrexate for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: Patient-Reported Outcomes from a Phase 3b/4 Randomized Trial. *ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY* 2017 Oct 1 (Vol. 69). 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA: WILEY.
120. Weinblatt M, Bingham C, Mendelsohn A, et al (2014) AB0400 Intravenous Golimumab Inhibits Radiographic Progression and Maintains Clinical Efficacy and Safety in Patients with Active Rheumatoid Arthritis despite Methotrexate Therapy: 2-Year Results of a Phase 3 TRIAL of Intravenous Golimumab *Annals of the Rheumatic Diseases* 2014;73:939.
121. Weinblatt ME, Schiff M, Valente R, van der Heijde D, Citera G, Zhao C, Maldonado M, Fleischmann R. (2013) Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study. *Arthritis & Rheumatism*. 2013 Jan;65(1):28-38.
122. Ramiro S, et al. (2017) *Ann Rheum Dis* 2017;76:1093–1101. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210708]
123. Weinblatt ME, Schiff MH, Valente R, van der Heijde D, Citera G, Elegbe A, Maldonado MA, Fleischmann R. 86. (2014) Head-to-Head Comparison of Subcutaneous Abatacept Versus Adalimumab on Background Methotrexate in Rheumatoid Arthritis: Blinded Two-Year Results from the Ample Study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):86-94.
124. 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.

125. 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.
126. 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
127. 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
128. 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.
129. 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.
130. 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.
131. 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.
132. 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.
133. 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.

134. 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.
135. 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.
136. 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.
137. 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.
138. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, et al. (2011) The risk of serious infections in patients receiving anakinra for rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxf)* 2011; 50:1341–2.
139. 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.
140. 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.
141. 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.

9. KLİNİK ETKİLİLİK

9.1. 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. Bu bölüm ayrıca önceki bölümlerle örtüşen bazı bilgiler içermektedir.

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.

9.2. Değerlendirme

Tablo 24. 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 Cemiyeti (ACR)'ın 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 değ�erlendirmeye 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 tarafından değ erlendirilmektedir. Bu araçlar, Amerikan Romatoloji Cemiyeti (ACR)'ın birleşik aktivite skorunda %50 azalmayı gösteren skoru (ACR50), 28 eklem hastalık aktivite skorları (DAS28), Hastalık değ erlendirme anketi (HAQ) ve hastalık ilerlemesinin radyolojik değ erlendirmesidir.

9.2.1. ACR 50

Sonuc Değişkeni- ACR kriterleri pozitif (yanıt veren) veya negatif (yanıt vermeyen) sonucu olan bir ikili değişkendir. ACR kriteri hasta değ erlendirmesi, hekim değ erlendirmesi, ağrı  l eği, engellilik/işlevsellik anketi ve akut faz reaktan (ESR veya CRP) parametrelerinden en az    tanesindeki iyileşme ile hassas veya şişmiş eklem sayılarındaki iyileşmeyi  l er. Hassas veya şişmiş eklem sayısında %50 iyileşmeyle birlikte diğer beş kriterden en az   nde %50 iyileşme elde edilmişse ACR 50'nin sonucu pozitifdir.

Çalışmaya dahil edilen randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen bulgular *diğer csDMARD'lar ile kombinasyon halinde Metotreksatın ACR50 açısından daha iyi sonuçlar gösteren* açık bir eğilim sağlamıştır. 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 güvenlik ve maliyet etkililiği göz önünde bulundurularak değerlendirilmelidir.

Tablo 25. RCT'lerden Elde Edilen Verinin İncelemesi

DMARD Tipi	Çalışma Sayısı	Araştırma Kolu	PUBMED ID	Genel Etkililik Açısından Tercih Eden Çalışma Sayısı
Geleneksel sentetik				
Metotreksat +Sulfasalazin	3	MTX	16926184	2***
		MTX + SSZ	10364900 12115219	
		SSZ	-	
	2	MTX + HCQ	23755969	Rapor edilmemiştir

DMARD Tipi	Çalışma Sayısı	Araştırma Kolu	PUBMED ID	Genel Etkililik Açısından Tercih Eden Çalışma Sayısı
Metotreksat + Sulfasalazin + Hidroksiklorokin		MTX + SSZ	12115219	1
Leflunomid	2	LEF	-	Rapor edilmemiştir
		MTX+LEF	12416973	1
		MTX	-	Rapor edilmemiştir
Biyolojik anti-TNF				
Adalimumab	7	ADA	16385520	1
		ADA + MTX	26138593	6***
			22739990	
22562973				
15146409				
12528101				
18821658				
		MTX	-	
Sertolizumab	3	CTZ + MTX	26533965 22344576 19015207	3***

DMARD Tipi	Çalışma Sayısı	Araştırma Kolu	PUBMED ID	Genel Etkililik Açısından Tercih Eden Çalışma Sayısı
		MTX		
Etanersept	6	ETN	11096165	1
		ETN + MTX	24618266	3***
			20187135	
			15001324	
		ETN + SSZ	18794178	1
Golimumab	7	GOL	-	
		GOL + MTX	23861303	7***
			22661646	
			19066176	
			18383539	
			20131276	
			19644849	
			25005327	
Infliksimab	5	MTX	-	
		IFX + MTX	16572442	5***
			15641102	
			15529377	
			11096166	
			10622295	

DMARD Tipi	Çalışma Sayısı	Araştırma Kolu	PUBMED ID	Genel Etkililik Açısından Tercih Eden Çalışma Sayısı
Biyolojik B hücresi kinaz inhibitörü (anti-TNF dışı ilaçlar)				
Rituksimab	7	MTX	-	
		RTX	17062648	1
		RTX + MTX	16947627	6***
			15201414	
16649186				
	20488885			
			22012969	
			16947627	
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)				

DMARD Tipi	Çalışma Sayısı	Araştırma Kolu	PUBMED ID	Genel Etkililik Açısından Tercih Eden Çalışma Sayısı
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

DMARD Tipi	Çalışma Sayısı	Araştırma Kolu	PUBMED ID	Genel Etkililik Açısından Tercih Eden Çalışma Sayısı
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
		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

9.2.2. 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 26. Rapor Edilen DAS 28 (Remisyon) Bulgusunun Özeti

DMARD Tipi	Çalışma sayısı	Araştırma Kolu	PUBMED ID	DAS28 Açısından Tercih Eden Çalışma Sayısı
Geleneksel sentetik				
Metotreksat +Sulfasalazin	4	MTX+SSZ	10364900 16926184	2*
		MTX	-	
Biyolojik: TNF-α inhibitörü				
Adalimumab	6	ADA	16385520	1
		ADA + MTX	26138593 22739990 22562973 18821658	5***

DMARD Tipi	Çalışma sayısı	Araştırma Kolu	PUBMED ID	DAS28 Açısından Tercih Eden Çalışma Sayısı
			19369462	
		MTX	-	
Sertolizumab	3	CTZ + MTX	26533965 22344576 19015207	3***
		MTX	-	
Etanersept	4	ETN	15001324	
		ETN + MTX	24618266 20937671 20187135	3***
		MTX	-	
Infliksimab	3	IFX + MTX	16572442 15641102 15529377	3
		MTX	-	
Biyolojik: B hücresi kinaz inhibitörü (anti-TNF dışı)				
Rituksimab	5	MTX	-	
		RTX + MTX	22012969 20488885 16649186	4***

DMARD Tipi	Çalışma sayısı	Araştırma Kolu	PUBMED ID	DAS28 Açısından Tercih Eden Çalışma Sayısı
			15201414	
		RTX	16947627	1
Biyolojik: Interlökin-6 inhibitörü (anti-TNF dışı)				
Tosilizumab	7	MTX	16947782	1
		TCZ	22972745	1
		TCZ + MTX	18625622	5***
			22562983	
			21360490	
19297346				
		18358926		
Biyolojik: T hücresi aktivasyon inhibitörü (anti-TNF dışı)				
Abatasept	5	ABA	-	
		ABA + MTX	22915624	5***
			19124524	
			16052582	
			25367713	
		18383390		
		MTX	-	
Hedefe yönelik sentetik				
Tofasitinib	4	MTX	-	

DMARD Tipi	Çalışma sayısı	Araştırma Kolu	PUBMED ID	DAS28 Açısından Tercih Eden Çalışma Sayısı
		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

DMARD Tipi	Çalışma sayısı	Araştırma Kolu	PUBMED ID	DAS28 Açısından Tercih Eden Çalışma Sayısı
		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

9.2.3. 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.

Bulgu - Leflunomide kıyasla metotreksat ile RA'nın radyografik progresyonunu durdurma veya yavaşlatma eğilimi gözlenmiştir. Metotreksatla birlikte bDMARD'ların kombinasyonu, bDMARD monoterapilerine kıyasla üstün olmuştur.

Tablo 27. 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	-	

DMARD Tipi	Çalışma sayısı	Araştırma Kolu	PUBMED ID	Radyografik Progresyon Açısından Tercih Eden Çalışma Sayısı
Sertolizumab	2	CTZ + MTX	26533965 19015207	2***
Etanersept	7	ETN	18794178	1
		ETN + MTX	24618266 15001324 20187135	3***
		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 22661646 19066176 25005327	4***
		MTX	20187135	1
Biyolojik: B hücresi kinaz inhibitörü (anti-TNF dışı)				
Rituksimab	3	MTX	-	0
		RTX + MTX	22012969	2***

DMARD Tipi	Çalışma sayısı	Araştırma Kolu	PUBMED ID	Radyografik Progresyon Açısından Tercih Eden Çalışma Sayısı
			16947627	
		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	2***

DMARD Tipi	Çalışma sayısı	Araştırma Kolu	PUBMED ID	Radyografik Progresyon Açısından Tercih Eden Çalışma Sayısı
			22006202	
Geleneksel sentetik + biyolojikler				
	3	ETN + MTX	23755969	1*
		MTX + SSZ + HCQ	-	0
		MTX + SSZ	22508468	1*
		MTX	16926184	1*
		SSZ	-	0

9.2.4. HAQ-DI (Sağlık Değerlendirme Anketi)

Sonuç Değişkenleri - 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 ekstremitayı 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 HAQ-DI skorunda iyileşmeler göstermiştir. *Rituksimab bDMARD'lar arasında yapılan bire bir karşılaştırmalarda daha avantajlı olan seçenek olmuştur.*

Tablo 28. Rapor Edilen HAQ-DI bBulgusunun Özeti

DMARD Tipi / Etki Mekanizması	Çalışma sayısı	Araştırma Kolu	PUBMED ID	HAQ-DI Açısından Tercih Eden 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	4***
			22739990	
			22562973	
			15146409	
		MTX	26138593 16385520 22915617	3
Sertolizumab	4	CTZ + MTX	26533965	3***
			22344576 19909548	
		MTX	19015207	1
Etanersept	3	ETN	24618266	1
		ETN + MTX	20937671	1*

DMARD Tipi / Etki Mekanizması	Çalışma sayısı	Araştırma Kolu	PUBMED ID	HAQ-DI Açısından Tercih Eden Çalışma Sayısı
		ETN + SSZ	18794178	1
		MTX	-	0
Infliksimab	4	IFX + MTX	15641102 15529377 11096166	3***
		MTX	10622295	1
Biyolojik: B hücresi kinaz inhibitörü (anti-TNF dışı)				
Rituksimab	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)				

DMARD Tipi / Etki Mekanizması	Çalışma sayısı	Araştırma Kolu	PUBMED ID	HAQ-DI Açısından Tercih Eden Çalışma Sayısı
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

DMARD Tipi / Etki Mekanizması	Çalışma sayısı	Araştırma Kolu	PUBMED ID	HAQ-DI Açısından Tercih Eden Çalışma Sayısı
		Non-Anti-TNF	27654603	1
		RTX	17062648 16947627	2****
		Anti-TNF	-	0
		Anti-TNF + MTX	-	0
		Anti-TNF + RTX + MTX	21360491	1

9.2.5. Yaşam Kalitesi Açısından Sağlık

Sonuç Değişkeni - Kısa Form 36 (Short Form 36-SF 36), Sağlık Anketi 36 ögeden oluşan ve hastanın öz bildirimine dayanan bir hasta sağlığı anketidir. SF-36 bölümlerindeki soruların ağırlıklı toplamaları olan sekiz ölçeklendirilmiş skordan oluşmaktadır. Tüm soruların eşit ağırlık taşıdığı varsayımına dayanarak, her ölçek doğrudan 0-100'lük bir ölçeğe dönüştürülür. Skor ne kadar düşükse 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 29. Rapor Edilen Yaşam Kalitesi Bulgusunun Özeti

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

DMARD Tipi	Çalışma sayısı	Araştırma Kolu	PUBMED ID	Yaşam Kalitesi Açısından Tercih Eden Çalışma Sayısı
Etanersept		ETN + MTX	24618266	1*
		ETN + SSZ	-	0
		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 hücresi kinaz inhibitörü (anti-TNF dışı)				
	6	MTX	-	0

DMARD Tipi	Çalışma sayısı	Araştırma Kolu	PUBMED ID	Yaşam Kalitesi Açısından Tercih Eden Çalışma Sayısı
Rituksimab		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				

DMARD Tipi	Çalışma sayısı	Araştırma Kolu	PUBMED ID	Yaşam Kalitesi Açısından Tercih Eden Çalışma Sayısı
Tofasitinib	6	MTX	-	0
		TOFA	24941177	1
		TOFA + MTX	27002108	5****
			23348607	
		22006202		
		25186034		
		27734232		
Geleneksel sentetik + biyolojikler				
	3	ETN + MTX	23755969	2****
			22508468	
		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				

DMARD Tipi	Çalışma sayısı	Araştırma Kolu	PUBMED ID	Yaşam Kalitesi Açısından Tercih Eden Çalışma Sayısı
	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

9.2.6. 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 hücresi 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 30. 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

DMARD Tipi	Çalışma PubMed ID	Müdahale	Karşılaştırma	Etki büyüklüğü	Tercih edilen ilaç/kombinasyonu
	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 + Biyolojik	1.4 [1.3 - 1.5]	MTX + Biyolojik
	23141718	MTX	MTX + Biyolojik	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

DMARD Tipi	Çalışma PubMed ID	Müdahale	Karşılaştırma	Etki büyüklüğü	Tercih edilen ilaç/kombinasyonu
Biyolojik: <i>B hücre</i> <i>kinaz</i> <i>inhibitörü</i> <i>(anti-TNF dışı)</i>	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: <i>Interlökin-6</i> <i>inhibitörü</i> <i>(anti-TNF dışı)</i>	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: <i>T hücre</i> <i>aktivasyon</i> <i>inhibitörü</i> <i>(anti-TNF dışı)</i>	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

DMARD Tipi	Çalışma PubMed ID	Müdahale	Karşılaştırma	Etki büyüklüğü	Tercih edilen ilaç/kombinasyonu
	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
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

9.2.7. Seçilen Konferans Sunumları ve Özetlerden Derlenen Klinik Etkililik Sonuçları

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

9.2.8. 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 31 daha önce belirtilen çeşitli risk türlerinin değerlendirilmesi bulunmaktadır.

Düşük yanlışlık riski	Belirsiz yanlışlık riski	Yüksek yanlışlık riski
------------------------------	---------------------------------	-------------------------------

Tablo 31. Raporlanan Çalışmaların Yanlılık Değerlendirmesi

Çalışma PubMed ID	Seçim yanlışlığı Performans yanlışlığı		Performans yanlışlığı	Saptama yanlışlığı	Eksilme yanlışlığı	Raporlama yanlışlıklar	Diğer yanlışlıklar
	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							

Çalışma PubMed ID	Seçim yanlılığı		Performans yanlılığı	Saptama yanlılığı	Eksilme yanlılığı	Raporlama yanlılıklar	Diğer yanlılıklar
	Rastgele dizi üretimi	Gizleme	Katılımcıların ve araştırmacıların görmemesi	Sonuç değerlendirm esinin görülmemesi	Tamamlanm amış sonuç verileri	Seçerek raporlama	
12416973							
10888712							
10573044							
Adalimumab							
26138593							
22739990							
22562973							
16385520							

Çalışma PubMed ID	Seçim yanlılığı		Performans yanlılığı	Saptama yanlılığı	Eksilme yanlılığı	Raporlama yanlılıklar	Diğer yanlılıklar
	Rastgele dizi üretimi	Gizleme	Katılımcıların ve araştırmacıların görmemesi	Sonuç değerlendirm esinin görülmemesi	Tamamlanm amış sonuç verileri	Seçerek raporlama	
15146409							
12528101							
18821658							
19369462							
22915617							
Sertolizumab							
26533965							
22344576							

Çalışma PubMed ID	Seçim yanlılığı		Performans yanlılığı	Saptama yanlılığı	Eksilme yanlılığı	Raporlama yanlılıklar	Diğer yanlılıklar
	Rastgele dizi üretimi	Gizleme	Katılımcıların ve araştırmacıların görmemesi	Sonuç değerlendirmesinin görülmemesi	Tamamlanmış sonuç verileri	Seçerek raporlama	
19015207							
19909548							
<i>Etanersept</i>							
24618266							
15001324							
11096165							
20937671							
20187135							

Çalışma PubMed ID	Seçim yanlılığı		Performans yanlılığı	Saptama yanlılığı	Eksilme yanlılığı	Raporlama yanlılıklar	Diğer yanlılıklar
	Rastgele dizi üretimi	Gizleme	Katılımcıların ve araştırmacıların görmemesi	Sonuç değerlendirm esinin görülmemesi	Tamamlanm amış sonuç verileri	Seçerek raporlama	
18794178							
<i>Golimumab</i>							
23861303							
22661646							
19066176							
18383539							
20131276							
19644849							

Çalışma PubMed ID	Seçim yanlılığı		Performans yanlılığı	Saptama yanlılığı	Eksilme yanlılığı	Raporlama yanlılıklar	Diğer yanlılıklar
	Rastgele dizi üretimi	Gizleme	Katılımcıların ve araştırmacıların görmemesi	Sonuç değerlendirm esinin görülmemesi	Tamamlanm amış sonuç verileri	Seçerek raporlama	
25005327							
<i>Infliksimab</i>							
16572442							
15641102							
15529377							
11096166							
10622295							
<i>Rituksimab</i>							

Çalışma PubMed ID	Seçim yanlılığı		Performans yanlılığı	Saptama yanlılığı	Eksilme yanlılığı	Raporlama yanlılıklar	Diğer yanlılıklar
	Rastgele dizi üretimi	Gizleme	Katılımcıların ve araştırmacıların görmemesi	Sonuç değerlendirm esinin görülmemesi	Tamamlanm amış sonuç verileri	Seçerek raporlama	
22012969							
20488885							
16649186							
15201414							
16947627							
17062648							
16947627							
Tosilizumab							

Çalışma PubMed ID	Seçim yanlılığı		Performans yanlılığı	Saptama yanlılığı	Eksilme yanlılığı	Raporlama yanlılıklar	Diğer yanlılıklar
	Rastgele dizi üretimi	Gizleme	Katılımcıların ve araştırmacıların görmemesi	Sonuç değerlendirm esinin görülmemesi	Tamamlanm amış sonuç verileri	Seçerek raporlama	
18625622							
22562983							
21360490							
19297346							
18358926							
16947782							
22972745							
Abatasept							

Çalışma PubMed ID	Seçim yanlılığı		Performans yanlılığı	Saptama yanlılığı	Eksilme yanlılığı	Raporlama yanlılıklar	Diğer yanlılıklar
	Rastgele dizi üretimi	Gizleme	Katılımcıların ve araştırmacıların görmemesi	Sonuç değerlendirm esinin görülmemesi	Tamamlanm amış sonuç verileri	Seçerek raporlama	
22915624							
19124524							
16785473							
16052582							
25367713							
18383390							
Tofasitinib							
27002108							

Çalışma PubMed ID	Seçim yanlılığı		Performans yanlılığı	Saptama yanlılığı	Eksilme yanlılığı	Raporlama yanlılıklar	Diğer yanlılıklar
	Rastgele dizi üretimi	Gizleme	Katılımcıların ve araştırmacıların görmemesi	Sonuç değerlendirm esinin görülmemesi	Tamamlanm amış sonuç verileri	Seçerek raporlama	
23348607							
22006202							
25186034							
27734232							
DOI: 10.1056/NEJ Moa1310476							
Geleneksel sentetik + biyolojik							
23755969							

Çalışma PubMed ID	Seçim yanlılığı		Performans yanlılığı	Saptama yanlılığı	Eksilme yanlılığı	Raporlama yanlılıklar	Diğer yanlılıklar
	Rastgele dizi üretimi	Gizleme	Katılımcıların ve araştırmacıların görmemesi	Sonuç değerlendirm esinin görülmemesi	Tamamlanm amış sonuç verileri	Seçerek raporlama	
22508468							
28388820							
20082236							
<i>Karşılıklı biyolojikler</i>							
18055472							
21360491							
16935912							
18821691							

Çalışma PubMed ID	Seçim yanlılığı		Performans yanlılığı	Saptama yanlılığı	Eksilme yanlılığı	Raporlama yanlılıklar	Diğer yanlılıklar
	Rastgele dizi üretimi	Gizleme	Katılımcıların ve araştırmacıların görmemesi	Sonuç değerlendirm esinin görülmemesi	Tamamlanm amış sonuç verileri	Seçerek raporlama	
21949007							
27654603							
23148339							
26473625							
24442884							
28629665							

9.2.9. Sistematik İncelemeler İçin AMSTAR Derecelendirmesi

Bazı küçük istisnalar haricinde sistematik incelemelerin kalitesi iyi seviyededir. Neredeyse tüm çalışmalar mevcut arama stratejileri ve bununla birlikte dahil edilen ve hariç bırakılan çalışmaların listesinden anlaşıldığı üzere kapsamlı bir literatür incelemesi yapılmıştır. Sistematiik inceleme kapsamında çalışmaya dahil edilen tüm incelemelerin kapsamlı bir kalite kontrolü yapılmıştır.

Tablo 32. Sistemantik İncelemeler İçin AMSTAR Derecelendirmesi

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
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	No	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	No	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
23141718	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
23728649	Evet	Evet	Evet	No	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	No	Evet	Evet	Evet
28282491	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
28481462	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet

9.3. Tartışma ve Sonuç

Bu sistematik incelemede, RA'lı erişkin hastalarda DMARD'ların 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 tedavi ile 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. 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 güvenlik 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, güvenlik 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 güvenlik profiline ve bDMARD'ların maliyetine dayanmalıdır.

Türkiye'de ve dünyada genel olarak kullanılan tedaviler: hidroklorokin, leflunomid, metotreksat ve sülfasalazin gibi sentetik DMARD'lar ve TNF inhibitörleri (etanersept, adalimumab, infliksimab) ve anti-TNF inhibitörler (abatasept, anakinra ve rituksimab) 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. sDMARD 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, hidroklorokin, 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 oranlarını 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 olduğunu düşünüyoruz.

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

Klinik karar vermeye, terapi uygulamalarının zamanlamasının, kombinasyon stratejilerinin uygulanabilirliğinin ve bDMARD tedavisinin genel uygulamasının ve farklı kombinasyon stratejilerine ve farklı bDMARD'lara odaklanan belirli başa baş karşılaştırmalarının incelenmesi fayda sağlayacaktır.

RA'lı olan kişiler için çeşitli tedaviler 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.

9.4. Kaynakça

1. Boonen A, Severens JL. (2011) The burden of illness of rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol. 2011 Mar;30 Suppl 1:S3-8. doi: 10.1007/s10067-010-1634-9. Epub 2011 Feb 26. Review. PubMed PMID: 21359507.
2. Tuncer Tiraje et al. (2018) Prevalence of Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis in Turkey: A Nationwide Study. Archives of Rheumatology. Issue: Volume 33 - Issue 2 - June 2018. Pg 128-136
3. Bal A et al. (2015) Characteristics of Patients with Rheumatoid Arthritis in Turkey: Results from the TLAR RA Registry. Archives of Rheumatology. Issue: Volume 30 - Issue 1 - March 2015. Pg 016-022
4. Cross M, Smith E, Hoy D, et al The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study Annals of the Rheumatic Diseases 2014;73:1316-1322.
5. Kvien TK. (2004) Epidemiology and burden of illness of rheumatoid arthritis. Pharmacoeconomics. 2004;22(2 Suppl 1):1-12. Review. PubMed PMID: 15157000.
6. WHO. Chronic diseases and health promotion. 2018; Available from <http://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/>
7. 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.
8. 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.
9. 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.

10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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 Musculoskelet Disord.* 2013 Oct 18;14:298. doi: 10.1186/1471-2474-14-298. Review. PubMed PMID: 24139404; PubMed Central PMCID: PMC3819708.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
 18. 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.
 19. 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.
 20. 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.
 21. 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.
 22. 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.
 23. 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.
24. 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.
 25. 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.
 26. 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.
 27. Pierreisnard A, Issa N, Barnette 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.
 28. 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.
 29. 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.
 30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.

10. MALİYETLER VE EKONOMİK DEĞERLENDİRME

10.1. 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. Kamu tarafından finanse edilen sağlık sistemlerinde, 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 finansman ayırma kararı başka teknolojilere finansman 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) ve prematüre mortaliteyi (mortalite) işlemlerinin doğrudan maliyetlerini kapsayan hastalık maliyetleri kullanılarak hesaplanır. Bu maliyetler, hastalar ve aileleri yerine tüm toplumun üstlendiği maliyetlerdir.

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-Yarar 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

ulaşılırken elde edilen kazanımlar ve maliyetler farklılık gösterebilir. Karşılaştırmada, kazanılan yaşam yılı başına birim maliyetler hesaplanır.

Maliyet-Fayda Analizi – Cost Utility Analysis (CUA): Kar 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 bir 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-Fayda analizinde, çeşitli sağlık rahatsızlıkları açısından faydalara ilişkin olarak belirtilen bir ölçekte tüm değerlere ortak bir birim uygulanır. Bu faydaların birimleri DALY veya QALY olabilir. Diğer taraftan, maliyet-fayda 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 ve kar 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.

10.2. Değerlendirme

Yukarıda belirtilen tedavilerin fayda-maliyet verilerinin sunumu dahil olmak üzere ekonomik değerlendirme tahminleri sağlayan orijinal makaleler alınmıştır. ICER fayda-maliyet için 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 etkinliğine ilişkin kanıt 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

Çalışmalar daha önce metotreksat almamış hastaların tedavisi için anti-TNF'nin eklenmesinin maliyet etkililiğini araştırmıştır. Anti-TNF eklemenin ek maliyetinin bazı yüksek gelir sahibi ülkelerin (Japonya, Güney Kore, Tayvan, Birleşik Krallık, Avusturalya, ABD gibi) belirlediği ödeme istekliliği eşiğinin (50.000-100.000 ABD Doları/QALY arasında) üzerinde olduğu gösterilmiştir. 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.

Çalışmaların çoğunluğunda bDMARD'ların csDMARD'lara yetersiz yanıtı sonrası 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-fayda 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 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, önceki bölümlerde belirtildiği gibi, bDMARD'lar (özellikle adalimumab, etanersept, infliksimab ve tosilizumab) 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 bilinmelidir. Türkiye için yaygın şekilde kabul gören ödeme istekliliği (WTP) eşik değeri yoktur. bDMARD'larda, ADA ve ETN monoterapileri marjinal olarak daha yüksek ICER rakamlarına sahip gibi görünmektedir (15). 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 eşiğinin yüksek olduğu durumlarda (50.000 € - 100.000 € / QALY'den daha yüksek durumlarda) maliyet etkili olduğu tespit edilmiştir. Düşük WTP eşiğinde (35.000 € / QALY'dan düşük), bDMARD'ların maliyet etkili olmadığı görülmüştür.

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. 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.

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. 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.

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-33,34 ve 35’de, csDMARD'lara yetersiz yanıt veren hastalar ve csDMARD tedavisine naif olan hastalar için bDMARD'ların maliyet etkinliğinin temel bulguları listelenmiştir.

10.2.1. 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. 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 biyolojiklere kıyasla ICER'leri daha uygundur.

10.2.2. 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). ICER üç çalışmada 35.000 Avro / QALY'nin, on çalışmada 50.000 Avro / QALY'nin altında bulunmuştur.

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

10.2.3. 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. 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 ajanlar için ICER'ler 41.000 Euro ile 143.000/QALY arasında değişmiştir.

Tablo 33. 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	1. 273,007	-	40,876—Baskın
	Davies et al. 2009	ADA tarafından genişletilmiş baskınlık	ADA tarafından genişletilmiş baskınlık	-
	Spalding & Hay 2006	422,215	-	422,114—573,650
ADA	Chen et al. 2006	152,021 (ADA+MTX)	-	40,876—Baskın (ADA+MTX)
	Chen et al. 2006	58,672 (ADA)	-	36,983—Baskın (ADA)
	Davies et al. 2009	41,178 (ADA+MTX)	20,413	31,435—61,124
	Davies et al. 2009	37,309 (ADA+MTX→ ETN)	-	-
	Spalding & Hay 2006	200,620 (ADA+MTX)	-	200,570 (ADA+MTX)

Tedaviler	Çalışma	ICER €/QALY (yalnızca direkt maliyetler)	ICER €/QALY (direkt ve dolaylı maliyetler)	Deterministik duyarlılık analizinin sonuçları (€/QALY)
	Spalding & Hay 2006	65,745 (ADA)	-	67,962 (ADA)
ETN	Spalding & Hay 2006	92,503	81,408	80,027–108,051
	Davies et al. 2009	ADA tarafından genişletilmiş baskınlık	ADA tarafından genişletilmiş baskınlık	-
	Kobelt et al. 2011	38,639	15,315	2,473–38,639
	Chen et al. 2006	332,850 (ETN+MTX)	-	35,037—Baskın (ETN+MTX)
	Chen et al. 2006	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→	Van den Hout et al. 2009	2 vs.1: 215,256 (QALY başına daha pahalı)	2 vs.1: 147,280 (QALY başına daha pahalı)	24,924–362,537

Tedaviler	Çalışma	ICER €/QALY (yalnızca direkt maliyetler)	ICER €/QALY (direkt ve dolaylı maliyetler)	Deterministik duyarlılık analizinin sonuçları (€/QALY)
AZA+CS 2) IFX(SSZ→LEF→ MTX+CSA+CS→GST+CS→AZA+CS				
1)1.Anti-TNF→2.Anti-TNF→RTX 2) MTX+LEF→1.Anti-TNF→ 2.Anti-TNF→RTX 3) MTX→MTX+LEF →1.Anti-TNF →2.Anti-TNF→RTX	Schipper et al. 2011	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
	Schipper et al. 2011	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
	Schipper et al. 2011	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	1 vs.3: 4,234 (QALY başına daha pahalı)	1 vs.3: 1 maliyet etkin	1 vs.3: 1 14,378 € maliyet etkin
	Finckh et al. 2009	2 vs.3: 635,597	2 vs.3: 471,575	2 vs.3: 30,624–3 Baskın

Tedaviler	Çalışma	ICER €/QALY (yalnızca direkt maliyetler)	ICER €/QALY (direkt ve dolaylı maliyetler)	Deterministik duyarlılık analizinin sonuçları (€/QALY)
3)NSAID→cDMARDs→1Anti-TNF→2.Anti-TNF→3.Anti-TNF		(QALY başına daha pahalı)	(QALY başına daha pahalı)	
	Finckh et al. 2009	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 = etanersept, GST = Altın, HCQ = Hidroksiklorokin, ICER = Artımlı maliyet etkinlik oranı, IFX = infliksimab, 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 34. 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	69,717–93,665	-	-
	Barbieri et al. 2005	12,438–89,108	-	9,325–103,753
	Barton et al. 2004	166,921	-	96,287–213,008
	CADTH 2010	ADA tarafından genişletilmiş hakimiyet	-	-
	Chen et al. 2006	59,173–270,563 (IFX→csDMARDs)	-	37,957—hakim (IFX→csDMARDs)
	Chen et al. 2006	73,772 (csDMARDs→IFX)	-	50,027–117,763 (csDMARDs→IFX)
	Coyle et al. 2006	98,132 (IFX→GST)	-	85,279–138,948 (IFX→GST)
	Coyle et al. 2006	84,931 (GST→IFX)	-	71,298–101,084 (GST→IFX)
	Jobanputra et al. 2002	282,151 (IFX→csDMARDs)	-	128,590–641,955 (IFX→csDMARDs)
	Jobanputra et al. 2002	230,698 (csDMARDs→IFX)	-	68,157–413,593 (csDMARDs→IFX)

Biyoloji k	Çalışma	ICER Avro/QALY (yalnızca direkt maliyetler)	ICER Avro/QALY (direkt ve dolaylı maliyetler)	Deterministik duyarlılık analizinin sonuçları (Avro/QALY)
	Kobelt et al. 2003	38,945–76,392	4,684–65,635	IFX tasarruf—60,597
	Lekander et al. 2010	-	27,321	10,005–56,246
	Marra et al. 2007	-	30,267–66,008	IFX hakim—139,343
	Wu et al. 2012	20,254 (IFX)	20,150 (IFX)	-
	Wu et al. 2012	21,946 (IFX→RTX)	21,833 (IFX→RTX)	-
	Wong et al. 2002	44,737	13,348	IFX tasarruf—137,292
ADA	Bansback et al. 2005	49,284–63,493 (ADA+MTX)	-	-
	Bansback et al. 2005	59,949–94,478 (ADA)	-	-
	CADTH 2010	92,326	-	-
	Chen et al. 2006	58,784–125,354 (ADA+MTX→csDMARDs)	-	37,178–291,974 (ADA+MTX→ csDMARDs)
	Chen et al. 2006	67,349–274,456 (ADA→ csDMARDs)	-	41,266- hakim (ADA→ csDMARDs)
	Chen et al. 2006	57,811 (csDMARDs→ ADA+MTX)	-	43,018–83,699 (csDMARDs→ ADA+MTX)

Biyoloji k	Çalışma	ICER Avro/QALY (yalnızca direkt maliyetler)	ICER Avro/QALY (direkt ve dolaylı maliyetler)	Deterministik duyarlılık analizinin sonuçları (Avro/QALY)
	Chen et al. 2006	78,054 (csDMARDs→ADA)	-	52,750–124,770 (csDMARDs→ADA)
	Wu et al. 2012	43,943 (ADA)	43,876 (ADA)	-
	Wu et al. 2012	38,689 (ADA→ RTX)	38,641 (ADA→ RTX)	-
ABA	CADTH 2010	ADA tarafından genişletilmiş hakimiyet	-	-
	Vera-Llonch et al.2008	42,382–47,177		36,976–69,134
GOL	CADTH 2010	ADA tarafından genişletilmiş hakimiyet	-	-
TOC	Soini et al. 2012	18,693–20,776	18,731–20,813	7,629–53,17
Anti- TNF	Brennan et al. 2007	46,486 (Anti-TNF grup olarak)	-	24,378–93,833
	Kobelt et al. 2004	62,419	61,016	51,759–180,244
	Lekander et al. 2013	75,799 (Anti-TNF+csDMARD)	57,092 (Anti- TNF+csDMARD)	34,472–88,294 (Anti- TNF+csDMARD)

Biyoloji k	Çalışma	ICER Avro/QALY (yalnızca direkt maliyetler)	ICER Avro/QALY (direkt ve dolaylı maliyetler)	Deterministik duyarlılık analizinin sonuçları (Avro/QALY)
	Lekander et al. 2013	106,062 (Anti-TNF)	88,146 (Anti-TNF)	50 315–169 383 (Anti-TNF)
ETN	Bansback et al. 2005	51,581–74,972 (ETN+MTX)	-	-
	Bansback et al. 2005	53,265–61,274 (ETN)	-	-
	Barton et al. 2004	122,754	-	73,350–157,370
	Brennan et al 2004	39,740	18,950	18 950–103 145
	CADTH 2010	Dominated by ADA	-	
	Chen et al 2006	55,475–96,935 (ETN+MTX→csDMARDs)	-	34,648–187,058 (ETN+MTX→csDMARDs)
	Chen et al 2006	59,173–92,264 (ETN→csDMARDs)	-	36,399–185,695 (ETN→csDMARDs)
	Chen et al 2006	46,327 (csDMARDs→ ETN+MTX)	-	35,037–66,181 (cDMARDs→ ETN+MTX)
	Chen et al 2006	46,132 (csDMARDs→ ETN)	-	35,232–65,013 (csDMARDs→ ETN)
	Coyle et al 2006	125,661 (ETN→ GST)	-	109,335–173,251 (ETN→ GST)

Biyoloji k	Çalışma	ICER Avro/QALY (yalnızca direkt maliyetler)	ICER Avro/QALY (direkt ve dolaylı maliyetler)	Deterministik duyarlılık analizinin sonuçları (Avro/QALY)
	Coyle et al 2006	109,161 (GST→ETN)	-	94 919–129,916 (GST(ETN))
	Jobanputra et al 2002	202,218 (ETN→ csDMARDs)	-	93,643–448,885 (ETN→csDMARDs)
	Jobanputra et al 2002	174,388 (csDMARDs→ ETN)	-	51,662–312,186 (csDMARDs→ETN)
	Kobelt et al 2005	69,550 (ETN+MTX)	49,314–72,058 (ETN+MTX)	-
	Kobelt et al 2005	-	ETN+MTX (ETN) tarafından genişletilmiş hakimiyet	33,704–69,550
	Lekander et al 2013	-	52,671 (ETN+csDMARD)	33,922–78,770 (ETN+csDMARD)
	Lekander et al 2013	-	68,535 (ETN)	40,818–127,988 (ETN)
	Soini et al 2012	22,745		9,437–57,025
	Tanno et al 2006	-	25,993	19,547–32,439
	Welsing et al 2004	233,867 (LEF→ ETN→ Usual care Vs usual care)	216,059 (LEF→ ETN→ Usual care vs. Usual care)	

Biyoloji k	Çalışma	ICER Avro/QALY (yalnızca direkt maliyetler)	ICER Avro/QALY (direkt ve dolaylı maliyetler)	Deterministik duyarlılık analizinin sonuçları (Avro/QALY)
	Welsing et al 2004	413,169 (ETN→ LEF→ Usual care	392,539 (ETN→ LEF→ Usual care Vs. Usual care)	
	Welsing et al 2004	440,322 (LEF→ ETN (Usual care Vs. LEF→ Usual care)	419,588 (LEF→ ETN→ Usual care vs. LEF→ Usual care)	
	Welsing et al 2004	708,060 (ETN→ LEF→ Usual care Vs. LEF→ Usual care)	683,041 (ETN→ LEF→ Usual care vs LEF→ Usual care)	
	Wu et al 2012	58,711 (ETN)	58,684 (ETN)	
	Wu et al 2012	50,409 (ETN→ RTX)	50,389 (ETN→ RTX)	

→ = yetersiz cevap olması durumunda sonraki tedaviye geç, ABA = abatasept, ADA = adalimumab, CADTH = Kanada Sağlık ve İlaç Teknolojileri Ajansı, cDMARD = Geleneksel sentetik DMARD'lar, CER = Sertolizumab Pegol, ETN = etanersept, GOL = golimumab, GST = Altın, ICER = Artımlı maliyet etkinlik oranı, IFX = infliksimab, LEF = leflunomid, MTX = metotreksat, NICE = Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmeliyeti Enstitüsü, QALY = kaliteye göre yaşam yılı, SSZ = sulfasalazin, Anti-TNF = TNF inhibitörü, TOC = tosilizumab

bDMARD'ların RA'lı hastalarda tek başına csDMARD'lardan daha hızlı klinik remisyona ulaşmalarına yardımcı olduğu şüphesizdir. 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 35. 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	47,931	-	57,370–96,012
	Kielhorn et al. 2008	28,594	-	9,758–67,321
	Brodszky et al. 2004	26,304–46,389	31,382–37,266	96,287–213,008
	Hallinen et al 2010	34,269	-	24,929–52,929
	Malottki et al. 2011	30,021	-	16,220–65,448
IFX	Hallinen et al 2010	40,923	-	36,174–48,483
	Malottki et al 2011	51,362	-	40,976–98,029
ADA	Hallinen et al 2010	57,713	-	48,963–68,930
	Malottki et al. 2011	48,801	-	39,980–87,216

Biyolojik	Çalışma	ICER Avro/QALY (yalnızca direkt maliyetler)	ICER Avro/QALY (direkt ve dolaylı maliyetler)	Deterministik duyarlılık analizinin sonuçları (Avro/QALY)
ETN	Hallinen et al. 2010	57,068	-	48,294–68,285
	Malottki et al. 2011	55,346	-	44,248–108,558
	Lekander et al. 2013	-	74,743 (ETN+csDMARD)	47,164–113,453 (ETN+csDMARD)
	Lekander et al. 2013	-	88,861 (ETN)	53,769–175,126 (ETN)
ABA	Hallinen et al 2010	75,910	-	65,232–90,234
	Malottki et al 2011	54,635	-	45,671–90,062
	Vera-Llonch et al. 2008	45,275–49,802	-	40,211–79,438
	Yuan et al. 2010	41,207	-	49,912–81,509
ANA	Clark et al. 2004	620,109–1,347,287 (ANA→csDMARDs)	-	100,378–671,413

Biyolojik	Çalışma	ICER Avro/QALY (yalnızca direkt maliyetler)	ICER Avro/QALY (direkt ve dolaylı maliyetler)	Deterministik duyarlılık analizinin sonuçları (Avro/QALY)
	Clark et al. 2004	234,214–292,210 (csDMARDs→ANA)	-	82,533–216,370
Anti-TNF	Lekander et al. 2013	101,618 (Anti- TNF+csDMARD)	84,363 (Anti- TNF+csDMARD)	50,316–134,016 (Anti- TNF+csDMARDs)
	Lekander et al. 2013	143,745 (Anti-TNF)	126,813 (Anti-TNF)	71,022–328,903 (Anti-TNF)

→ = yetersiz cevap olması durumunda sonraki tedaviye geç, ABA = abatasept, ADA = adalimumab, ANA = Anakinra, BMS = Bristol-Myers Squibb, csDMARD = Geleneksel sentetik DMARD'lar, ETN = etanersept, ICER = Artımlı maliyet etkinlik oranı, IFX = infliksimab, NICE = Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmeliyeti Enstitüsü, QALY = kaliteye göre yaşam yılı, RTX = rituksimab, Anti-TNF = TNF inhibitörü

Maliyet etkililik analizlerinde (CEA) sıklıkla raporlanan sonuç olan artımlı maliyet etkililik oranı (ICER) çeşitli çalışmalardan toplanmıştır. ICER, belirli bir tedavi sonrasında oluşan QALY başına ek maliyeti yansıtmaktadır.

Benucci ve ekibi, incelemelerinde 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.

Aynı incelemede, 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'lar, 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 seçilmiştir ve sonuçta HAQ birimi başına ICER 1,201 Avro ve 26,030 Avro arasında değişmiştir. Ortalama HAQ başına ICER 6,588 Avro olmuştur.

Tablo 36. csDMARDların Maliyet Etkililiği

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

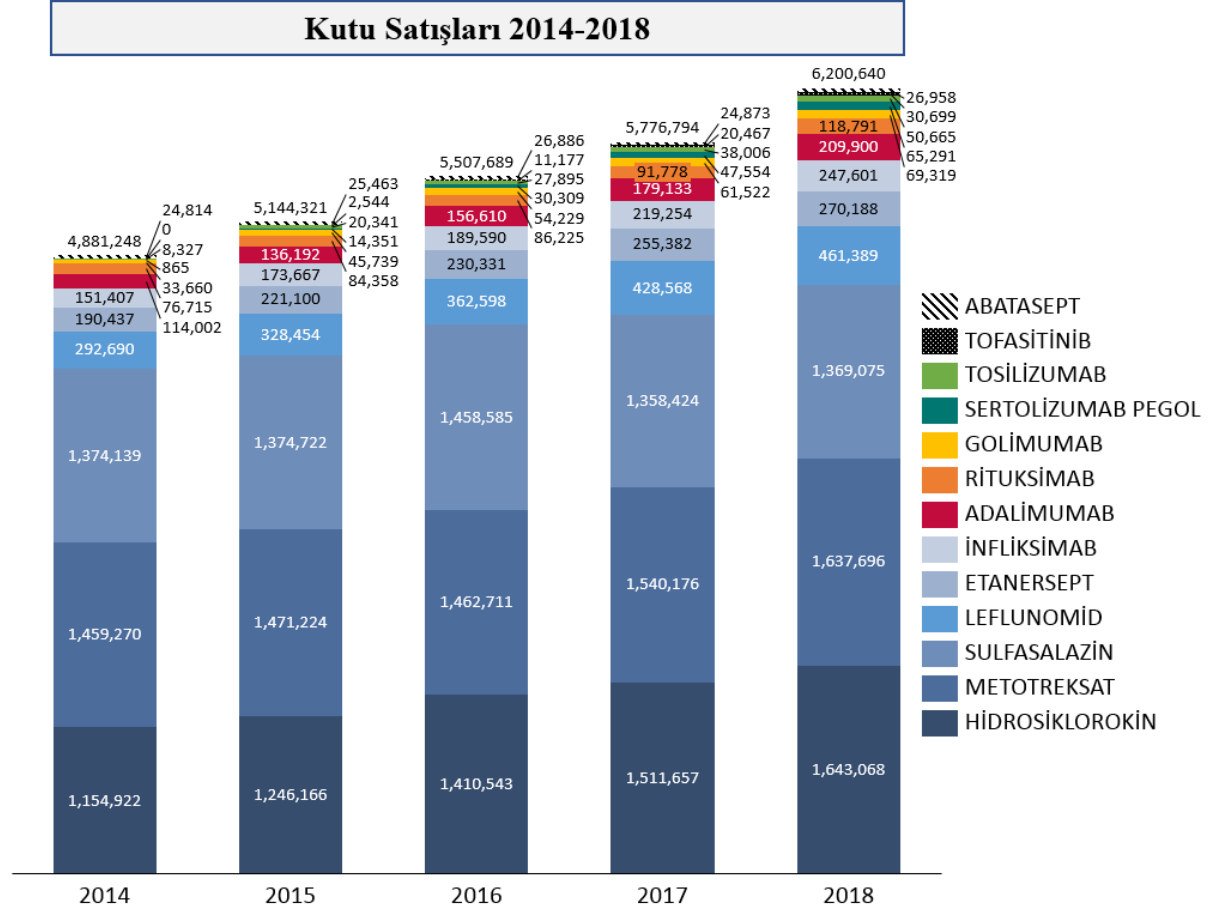
Maetzel et al. 2002 (34)	LFN	Kanada	12 ay	ACR 20	QALY	\$ 54,229
Maetzel et al. 2002 (35)	LFN vs MTX	Kanada	12 ay	ACR 20	QALY	\$ 3,853
Kobelt et al. 2002 (36)	LFN versus	Birleşik Krallık	15 yıl	Markov	QALY	£ 35,855
	MTX versus					£ 44,988
	SSZ					£ 37,731
Bruns et al. 2000 (37)	MTX versus ETN versus MTX + ETN versus MTX + CyA versus HCQ + MTX + SSZ	ABD	6 ay	ACR 20	Tree Model	\$ 1,100
				ACR 70WN		\$ 1,500
Choi et al. 2002 (38)	MTX versus ETN versus LFN versus SSZ	ABD	6 ay	ACR 20	Tree Model	\$ 900
				ACR 70WN		\$ 1,500
Osiri et al. 2007 (39)	MTX versus DMARDs	Tayland	1 yıl	HAQ	ICER	\$ 834
						\$ 2,061

Schädlich et al. 2005 (40)	MTX versus LFN	Almanya	1 yıl	HFAQ	Tree	\$ 708
						\$ 2,010
Korthals- De Bos et al. 2004 (41)	COBRA versus SSZ	Hollanda	28 hafta	HAQ	QALY	\$ 2,578
						\$ 3,638
Hartman et al. 2004 (42)	MTX versus MTX + folic acid	Hollanda	48 hafta	EuroQol	QALY	\$ 1,398
Schipper et al. 2011 (43)	MTX versus MTX + LFN versus MTX + TNF	Hollanda	5 yıl	Markov	QALY	\$ 16,620
						\$ 17,574

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.

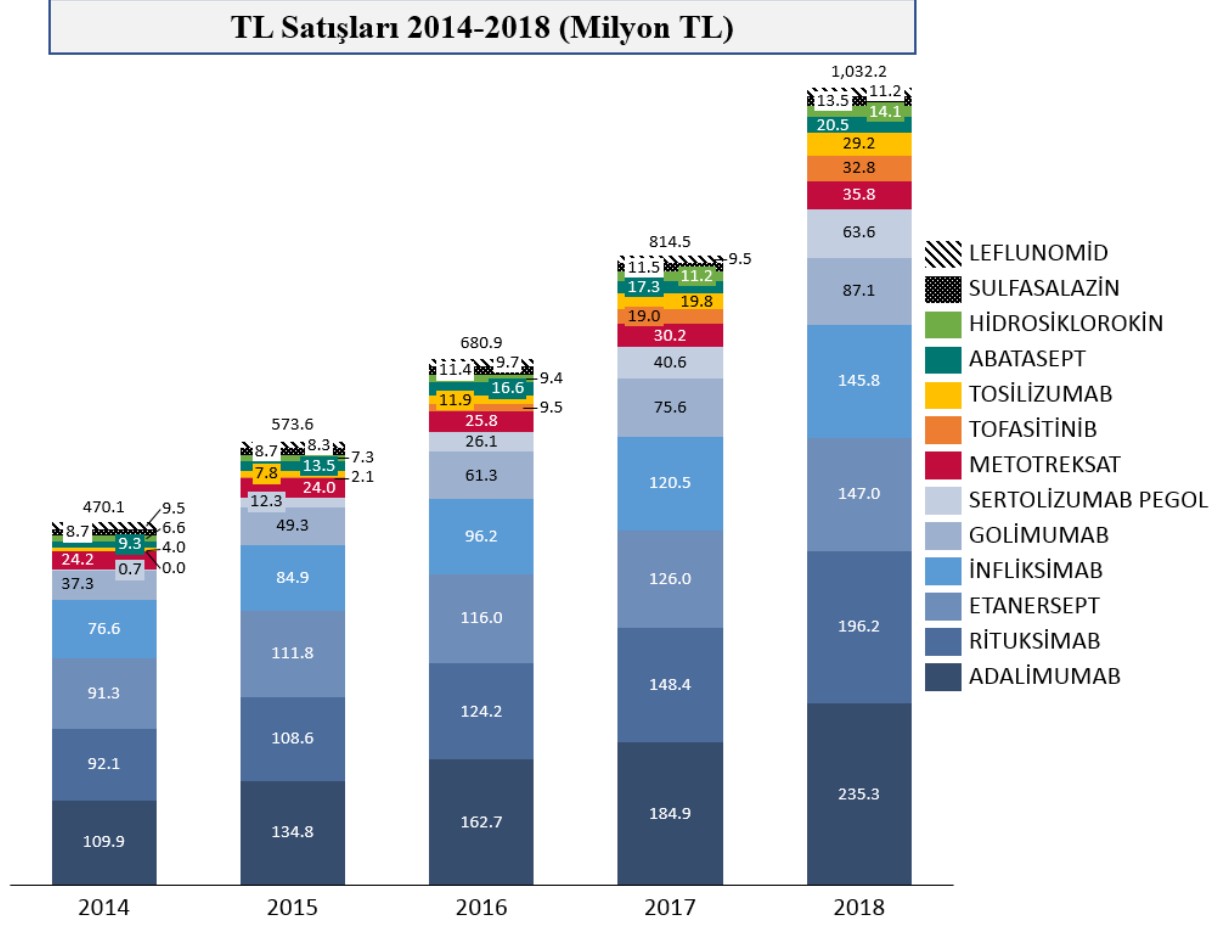
10.2.4. Türkiye'de RA Tedavi Maliyeti

Aşağıdaki grafikler, Türkiye'deki DMARD'ların yıllar içerisinde satış değişimlerini göstermektedir [29].



Bu grafik, kutu bazında geleneksel sentetik DMARD satışlarının bDMARD'lardan çok daha yüksek olduğunu göstermektedir. bDMARD arasında TNF inhibitörlerinin (etanersept ve infliksimab) satışları en yüksek moleküllerdir. Bu molekülleri diğer bir TNF inhibitörü adalimumab takip etmektedir. Bununla birlikte, bu satış rakamları tüm romatolojik endikasyonlardaki toplam satışları temsil etmektedir. Sadece RA tedavisi için yapılan satışlarla ile sınırlı değildir. Bu nedenle, DMARD'ların Türkiye'deki RA tedavisi ile ilişki satışları daha düşük olacaktır. Tofasitinib satış rakamları 2014 yılında Türkiye'de ruhsatlanmadığı için satış rakamları sıfırdır.

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



2015 ve 2016 arasında, Türk Lirasının devalüasyonunun bir sonucu olarak DMARD'ların ortalama fiyatlarının arttığını görülmektedir. Yukarıda belirtildiği gibi, bu satış rakamları tüm romatolojik 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-37'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 37. Türkiye’de RA Tedavisinde Kullanılan DMARD’ların Tahmini Maliyeti

İlaç tipi	Tahmini kamu fiyatı TL	Yıllık ortalama kutu maliyeti TL
csDMARD		
Metotreksat (Oral) 15 mg	39.11	156
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	16,741
Etanersept 50 mg	715.13	18,593
Infliksimab 100 mg	787.65	16,541
Golimumab 50 mg	1576.93	18,923
Abatasept 250 mg	606.21	15,761
Rituksimab 500 mg	2232.54	8,930
Tosilizumab 400 mg	1291.67	16,792
tsDMARD		
Tofasitinib 5 mg	1397.92	17,939

10.2.5. Türkiye’de İlaç Tedavilerinin Maliyeti

Araştırmalar, hasta başına yıllık ortalama direkt maliyetin tedavi başına 4.954 Avro (medyan 1,805 Avro) olduğunu, yıllık ortalama dolaylı maliyetin ise hasta başına 2,802 Avro olduğunu göstermiştir (medyan, 608 Avro). Bu direkt ve dolaylı maliyetler Türkiye'de toplam RA hasta sayısı (yetişkin nüfusun %0,5'i) baz alınarak hesaplandığında, Türkiye'de RA yönetimine yıllık yaklaşık 19.5 milyar Türk Lirası harcanacağı tahmin edilmektedir (1).

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 458 milyon TL (yaklaşık 70 milyon Avro) ve hasta başına ilaçların ortalama yıllık doğrudan maliyeti yaklaşık 2480 TL'dir (390 Avro). (Bu hesaplamaların detaylarını sonraki bölümlerde bulabilirsiniz.)

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 açık bir şekilde en yüksek maliyet etkililiğine sahip ilaçtır. Ayrıca Tablo-21 ve 22'de 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 açısından nispeten daha yüksek puanlar aldığından, 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 ilgili yayınlanmış literatürden faydalanarak %0.56 olarak alınmıştır.
- Bu hasta popülasyonun % 70'ine RA tanısı konduğunu varsayılmıştır.
- 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 remisyonunda 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-38'de detaylı olarak gösterilmektedir.

Tablo 38. 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 remisyonda 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	65%	25%	55%	25%	170%

DMARD'larla tedavi alan hastalar					
----------------------------------	--	--	--	--	--

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

10.2. B ve C Hasta Kategorilerinde Tedavi Rejimi Dağılımı ⁽⁵⁾						
Hasta Dağılımı	csDMA RD Tedavisi almayan	MTX	MTX+ HCQ	MTX+ HCQ+S SZ	MTX+H CQ+ SSZ+LE F	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	156	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 *	17,865	18,021	18,334	18,792	19,213
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	11,2	11,7	19,0	12,7	54,6

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	43,2	95,1	153,2	86,7	25,35	403,4
C. RA tanısı olan, geçmişte herhangi bir DMARD ile tedavi edilmiş ancak şimdi remisyonunda ve aktif bir tedavide olmayan hastalar	-	-	-	-	-	-
Genel Toplam (TL)	458,0					

Toplam yıllık tahmini RA tedavi maliyeti 458 milyon TL olarak hesaplanmıştır. Bu tedavi maliyetinin 392 milyon TL'si bDMARD'lardan 64 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 2480 TL olmaktadır.

Maliyet hesaplama modelinde kullanılan varsayımlar için aşağıdaki kaynaklar kullanılmıştır;

- (1) TÜİK
- (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)

10.3. Tartışma ve Sonuç

RA tedavilerinin maliyet etkinliği 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 olan rituksimab veya abatasept uygun maliyetlidir. TNF inhibitörleri arasında değişimin maliyet etkinliği 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. Bununla birlikte, tüm çalışmalar MTX'in bDMARD'lara kıyasla güçlü bir performans gösterdiğine işaret etmiştir.

MTX'in ilk tedavinin bir parçasını oluşturması gerektiğine dair tüm global klinik kılavuzlarda ortak bir görüş vardır. MTX kontrendikasyonlar veya intolerans nedeniyle kullanılamıyorsa, 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 önerilmektedir.

Türkiye'deki RA tedavisinin toplam yıllık maliyetinin, tedavi izleme sırasında yapılan laboratuvar araştırma ve dolaylı maliyetler dikkate alınmadığında yaklaşık 458 milyon TL olduğu tahmin edilmektedir. Tedavi maliyetlerinde csDMARD'lar ve bDMARD'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.

10.4. 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. *J Rheumatol*. 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, Wells 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](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. Brodsky 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, infliximab, 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 Assess.* 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 in patients 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. Bläss, 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-naïve 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. Schädlich, 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. Van Ede, J.L. Severens, R.F.J.M. Laan, L.B.A. Van De Putte, and G.J. Van Der Wilt, "Economic evaluation of folate supplementation during methotrexate treatment in rheumatoid arthritis," *Journal of Rheumatology*, vol. 31, no. 5, pp. 902–908, 2004
43. L. G. Schipper, W. Kievit, A. A. den Broeder et al., "Treatment strategies aiming at remission in early rheumatoid arthritis patients: starting with methotrexate monotherapy is cost-effective," *Rheumatology*, vol. 50, no. 7, pp. 1320–1330, 2011

11. ETİK YÖNLER

11.1. Giriş

Etik Analiz, bölümünde söz konusu teknolojiye ilişkin hakim toplumsal ve ahlaki normlar ve değerler ele alınmaktadır. Bir sağlık teknolojisini uygulamanın veya uygulamamanın sonuçlarının iki farklı açıdan değerlendirilmesini içermektedir. 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 toplumlar da ortaklık 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.

11.2. Değerlendirme

DMARD'lar da Etik Analiz için yapılan değerlendirmede ilkecilik yaklaşımı benimsenmiştir. Bu yaklaşımla sağlıktaki temel etik ilkeler 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 konuda oluşmaktadır. Yalnızca DMARD'larla alakalı 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 39. DMARD'lara İlişkin Etik Bakış Açıları 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?	İlaç ruhsatlandırma makamları tarafından yayımlanan reçete bilgilerinden / kısa ürün bilgileri

	Girişimin fayda ve zararlarına ilişkin bulguların elde edilmesinin önünde etik engeller var mıdır? DMARD'lar özellikle hassas kişilerde kullanılıyor mu?	Türkiye'deki uzman ve hasta temsilcileri görüşleri
Hasta özerkliği	Hastalar tedavi kararları almada yeterli özerkliğe sahip mi? Hastalara destek olmak için kullanılabilecek 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
---------------	---	--

11.2.1. 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 vasilerinin 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-40'da listelenmiştir.

Tablo 40. DMARD'ların Risk-Fayda Profilleri

DMARD'ın adı	Hastalar Açısından Risk-Fayda Karakteristikleri
Sentetik DMARD'lar	
Metotreksat (MTX)	Faydalar: Romatoid Artrit (RA) için en yaygın olarak reçetelenen ilaç. 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. 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. Kaynak: [1] (Metotreksat Tablet için Kısa Ürün Bilgileri (KÜB), son güncellenme tarihi: 31 Ağustos 2018, erişim adresi: https://www.medicines.org.uk/emc/product/511/smpc)
Sulfasalazin (SSZ)	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. Riskler: Sulfasalazin bulantı ve kusmaya neden olabilir. Sarı-turuncu renkli idrar ve deri görünümüne yol açar. Gebelik açısından genellikle

DMARD'ın adı	Hastalar Açısından Risk-Fayda Karakteristikleri
	güvenlidir ancak emzirme sırasında kullanılmamalıdır. Bu ilaç erkeklerde sperm sayısını düşürebilir fakat ilaç bırakıldıktan sonra bu etkide iyileşme görülür. Kaynak: [2] (Salazopyrin tabletler için KÜB, son güncellenme tarihi: Şubat 2014, erişim adresi: https://www.medicines.org.uk/emc/product/3838/smhc)
Hidroksiklorokin (HCQ)	Faydalar: Hidroksiklorokin hafif şiddetli RA tedavisinde kullanılan görece güvenli bir ilaçtır. Daha şiddetli vakaların tedavisinde başka ilaçlarla kombinasyon halinde kullanılabilir. Risk: Daha güvenli DMARD'lardan biri olan hidroksiklorokin daha az yan etkiye sahiptir ancak ilacı ilk kez kullanmaya başladığınızda 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. Kaynak: [3] (Hidroksiklorokin Sülfat BP 200 mg, son güncellenme tarihi: 02 Ocak 2014, erişim adresi: https://www.medicines.org.uk/emc/product/1458/smhc)
Leflunomid (LEF)	Faydalar: Leflunomid orta derece ile şiddetli RA'nın tedavisi için genellikle semptomların metotreksat ile kontrol altına alınamadığı durumlarda kullanılır. Leflunomid psoriyatik artritin tedavisi için de kullanılır. Risk: Bu ilaç en yaygın olarak bulantı ve ishale neden olur. Ayrıca saç kaybına neden olabilir. Vücuttan yavaşça atılır; gebe kalmaya

DMARD'ın adı	Hastalar Açısından Risk-Fayda Karakteristikleri
	çalışmadan önce bir arınma prosedürü uygulanması gerekebilir. Kan basıncında yükselmeye neden olabilir Kaynak: [4] (Leflunomid 20 mg film kaplı tabletler için KÜB, son güncellenme tarihi: 08 Kasım 2017, erişim adresi: https://www.medicines.org.uk/emc/product/4943/smpc)
Tofasitinib	Faydalar: Bu ilaç, hastalığı metotreksata yanıt vermemiş orta derece ila 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. 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. Kaynak: [5] (Tofasitinib 5 mg film kaplı tabletler için KÜB, son güncellenme tarihi: Kasım 2018, erişim adresi: https://www.medicines.org.uk/emc/product/2500/smpc)

DMARD'ın adı	Hastalar Açısından Risk-Fayda Karakteristikleri
bDMARD'lar	
Adalimumab	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. 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. Kaynak: [6] (Önceden doldurulmuş şırınga ve kalem içinde Adalimumab 40 mg enjeksiyon çözeltisi için KÜB, son güncellenme tarihi: 31 Ekim 2018, erişim adresi: https://www.medicines.org.uk/emc/product/2150/smpc)
Sertolizumab	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. 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

DMARD'ın adı	Hastalar Açısından Risk-Fayda Karakteristikleri
	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. Kaynak: [7] (Önceden doldurulmuş şırınga ve kalem içinde Sertolizumab 200 mg enjeksiyon çözeltisi için KÜB, son güncellenme tarihi: 22 Mart 2018, erişim adresi: https://www.medicines.org.uk/emc/product/7387/smpc)
Etanersept	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. 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. Kaynak: [8] (Önceden doldurulmuş şırınga ve kalem içinde Etanercept 25 mg enjeksiyon çözeltisi için KÜB, son güncellenme

DMARD'ın adı	Hastalar Açısından Risk-Fayda Karakteristikleri
	tarihi: 04 Mart 2019, erişim adresi: https://www.medicines.org.uk/emc/product/8117/smpc)
Infliksimab	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. 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 arttırır. 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. Kaynak: [9] (Enjekte edilebilen toz solüsyon Infliximab 100 mg enjeksiyon çözeltisi için KÜB, son güncellenme tarihi: 11 Mart 2019, erişim adresi: https://www.medicines.org.uk/emc/product/3831/smpc)
Golimumab	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

DMARD'ın adı	Hastalar Açısından Risk-Fayda Karakteristikleri
	yetişkinlerde ve daha önce hastalığı şiddetli ve progresif olan metotreksat ile tedavi edilmemiş hastalarda kullanılabilir. 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. Kaynak: [10] (Önceden doldurulmuş şırınga ve kalem içinde Golimumab 100 mg enjeksiyon çözeltisi için KÜB, son güncellenme tarihi: 04 Mart 2019, erişim adresi: https://www.medicines.org.uk/emc/product/5133/smhc)
Rituksimab	Faydalar: Rituksimab, B hücresi kinaz inhibitörleri olarak anılan biyolojik ajanlar sınıfına mensuptur ve RA hastalarında eklemlerdeki şişliği ve ağrıyı azaltarak etki eder. Riskler: Rituksimab 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. Kaynak: [11] (Rituksimab 100 mg konsantre infüzyon çözeltisi için KÜB, son güncellenme tarihi: 18 Aralık 2018, erişim adresi: https://www.medicines.org.uk/emc/product/3801/smhc)

DMARD'ın adı	Hastalar Açısından Risk-Fayda Karakteristikleri
Tosilizumab	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. 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. Kaynak: [12] (Tosilizumab 20 mg/mL konsantre infüzyon çözeltisi için KÜB, son güncellenme tarihi: 15 Ocak 2019, erişim adresi: https://www.medicines.org.uk/emc/product/6673/smpc)
Abatasept	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. 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

DMARD'ın adı	Hastalar Açısından Risk-Fayda Karakteristikleri
	bağışıklık sistemi zayıfladığı için rahatsızlıkları bulunan hastalarda özellikle dikkatli olunması gerekir. Kaynak: [13] (Önceden doldurulmuş şırınga ve kalem içinde Abatasept 40 mg enjeksiyon çözeltisi için KÜB, son güncellenme tarihi: 31 Ekim 2018, erişim adresi: https://www.medicines.org.uk/emc/product/2150/smpc)

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 güvenlik profilini incelemeyi içine alır. Türkiye'deki romatoloji ve FTR klinikleri ve hastaneleri tedavi izlemesi için gerekli tüm laboratuvar test imkanına sahiptir.

11.2.2. 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 kullanımı oldukça kolaydır. Aşağıdaki parametrelerde RA hastalık progresyonunun değerlendirilmesine ilişkin önemli klinik markerler 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.

$$DAS28 = 0,56 * \text{karekök (hassas eklem sayısı 28)} + 0,28 * \text{karekök (şişmiş eklem sayısı 28)} + 0,70 * \log e (ESR) + 0,014 (\text{genel durum veya aktiviteye ilişkin hasta değerlendirmesi})$$

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 farkındalığını artırır ve daha fazla sayıda hastaya tedavi uygulanmasını sağlar. Ancak, DMARD'lar gerekli olmadığı sürece farkındalık nedeniyle hastanın yakınlarına veya başka kişilere verilebilecek ilaçlar değildir. 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.

11.2.3. 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.

2017'de oluşturulan TReasure kaydı, enflamatuar artrit hastalarını kapsayan çok merkezli gözlemsel kohorttur.

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.

Türkiye 2023 hedefleri doğrultusunda yılda 3600 klinik çalışma yürütme planlarının gerisinde kalmıştır. Türkiye'de yürütülen toplam klinik çalışma sayısı (tüm endikasyonlardaki için) hala düşük seviyededir. Türkiye'nin klinik araştırmalardaki küresel payı (tüm endikasyonlar için) şu anda % 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.

11.2.4. 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 vasilerinin 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 ve Adalimumab, HCQ ve SSZ ile birlikte güvenli bir şekilde kullanılmaktadır.
- b. Küçük çocuklarda, pediatrik 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 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 oluru 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 oluru 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.

Gebe kadınlarda bDMARD kullanımına ilişkin bir kılavuz, Türkiye Romatoloji Derneği (TRD) tarafından alt komisyonlarıyla birlikte tartışılmıştır. Nihai kılavuz tamamlanmak üzeredir. Ayrıca, FDA ve EMA'nın konuyla ilgili tavsiyeleri bulunmaktadır. EULAR tavsiyeleri de yakın zaman önce yayımlanmıştır. Bu tavsiyeler çerçevesinde, hekim ve hasta fayda/zarar

dengeğini göz önünde bulundurarak bir karar almaktadır. Zihinsel engelli kişilere ilişkin düzenleme bulunmamaktadır. Çocuklar için ebeveynlerinin onayı alınmaktadır.

Türkiye'deki farmakovijilans yasaları gereğince, bDMARD'ların kullanımından önce tüm hastalardan standart bilgilendirilmiş olur alınmaktadır. Hastalar / vasileri olası yan etkiler hakkında bilgilendirilir. 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.

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 dışçilerin 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).

2003'e kadar, Türkiye'de 1998'de yayımlanan bu yönetmeliğin uygulanma yöntemlerine ilişkin hiçbir düzenleme yapılmamıştır. 1998'de yayımlanan 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.

11.2.5. Türkiye'de Sağlıkta Eşitlik ve Sağlık Hizmetlerine Erişim

Genel Sağlık Sigortası Kanunu (2012) ile tüm Türkiye Cumhuriyeti vatandaşları resmi olarak genel sağlık sigortası kapsamına alınmıştır. Ayrıca, Türkiye Cumhuriyeti Anayasasının "Kanun Önünde Eşitlik" başlıklı 10. Maddesinde "Herkes, dil, ırk, renk, cinsiyet, siyasî düşünce, felsefî inanç, din, mezhep ve benzeri sebeplerle ayırım gözetilmeksizin kanun önünde eşittir. Hiçbir kişiye, aileye, zümreye veya sınıfa imtiyaz tanınamaz. Devlet organları ve idare makamları bütün işlemlerinde kanun önünde eşitlik ilkesine uygun olarak hareket etmek zorundadırlar" ifadelerine yer verilmektedir.

Bu hükümlerin ruhuna uygun olarak, RA tanısı konulan veya RA için tıbbi değerlendirmeye giren hiçbir 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.

11.2.6. 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 güvenlik 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 (20).

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 (20).

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 (20).

Sağlık çalışanları ve PRS'ler tarafından spontan olarak 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 (20).

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

11.2.7. 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 diş 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.

11.2.8. İlaç Üreticilerinin Sorumluluğuna İlişkin Yasa Bulunmaması

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

Bununla birlikte, diğer bazı ülkelerde, üreticinin sorumluluğunu da düzenleyen ilaçlara özel 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. Tehlikeli faaliyetler yürüten kişilerin kusursuz sorumluluğunu düzenleyen Borçlar Kanununun 71. Maddesinin ilaç üreticileri için geçerli olup olmadığına ilişkin tartışmalar mevcuttur.

Bununla birlikte, ilaç preparasyonlarının 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. Bu gibi bir yasa ile genel olarak ilaç ile hastanın maruz kaldığı zararlar

arasındaki nedensellik bağına ilişkin kanıt koşullarının ve ilaç üreticilerinin kusursuz sorumluluğuna ilişkin koşulların düzenlenmesi önerilmektedir.

11.2.9. 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 karşılaşabilecekleri zararın tatmin edici bir şekilde yönetilmesi önünde engel teşkil etmektedir.

11.2.10. 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.

11.3. Tartışma ve 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 izleme 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.

11.4. 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 100 mg solution for injection in pre-filled pen, last revised 04 March 2019, available at <https://www.medicines.org.uk/emc/product/5133/smpc>

11. Summary of Product Characteristics (SmPC) for Rituximab 100 mg concentrate for solution for infusion, last revised 18 December 2018, available at <https://www.medicines.org.uk/emc/product/3801/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/2150/smpc> accessed on 22 Feb 2019
14. 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
15. 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
16. 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
17. 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.
18. Aydemir I, Öngören B (2013) Patient Rights Practice in Turkey. Academic Research International. Vol. 4 No. 2 March 2013
19. 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
20. 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

21. Dephi panel and expert interviews, 2018.

12. ORGANİZASYONEL YÖNLER

12.1. Giriş

Organizasyonel (ORG) Hususlar bölümünde, bir teknoloji uygulanırken farklı türlerden kaynakların (örn. malzeme kusurları, insan becerileri ve bilgisi, para, tutum, iş kültürü) nasıl harekete geçirileceği ve 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 işbirliği, 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 tanımlanmıştır; 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, çeşitli organizasyon türleri mevcuttur, örn. kar amaçlı organizasyonlar, matriks organizasyonu ve ağ organizasyonu.

12.2. 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 41. 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 kullanımı 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 kullanımı 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 şikayeti 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 başlandığı 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 muvzuatta belirtilen yetkili kişiler tarafından alınmaktadır.

İlaç için uygun hastaları tespit etmede destekleyici tespit yöntemlerinin kullanımı: Örneğin, kötü prognoz kriterlerine sahip hastalar: 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

Yaşlılar ve çocuklar gibi yüksek risk grubundaki hastalarla ilgili kriterler: El ve ayak eklemlerindeki sorunlar nedeniyle yürümede zorluk çeken ve ellerini kullanamayan hastalar; düşük persentil değerlerine sahip ve büyüme ve gelişme geriliği olan çocuklar, düşme ve osteoporotik kırık riski bulunan yaşlılar.

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 aşılı 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'lara başlatılacak hastalar son derece yoğun bir tedavi öncesi hasta inceleme sürecinden geçer. 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, uzmanlar çoğu zaman ağır bir iş yükü altında çalıştıkları için 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 kullanılabilecek 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.

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 yürütmektedir. Yönetmelikte TÜFAM'ın başlıca sorumlulukları ulusal advers ilaç reaksiyonu (AİR) bildirimlerini ve dünya genelindeki ilaç güvenliliği bildirimlerini izlemek, ilaç güvenliliği uyarılarını sağlık çalışanlarına iletmek, hekimlere ve eczacılara farmakovijilans konusunda eğitim vermek, riski en aza indirme çalışmaları yürütmek ve risk yönetim planlarının ve periyodik güvenlik 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.

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'ler) 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.

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.

Sağlık çalışanları ve PRS'ler tarafından spontan olarak ve sorgulama üzerine yapılarak TÜFAM'a ulaştırılan AİR bildirimleri, Ayrı Vaka Güvenlilik Bildirimleri (AVGB'ler) olarak VigiBase veritabanına 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 [13]. Bu yeni yönetmeliklerle, hasta bildirimleri de TÜFAM tarafından kabul edilip VigiBase veritabanına gönderilmeye başlanmıştır. Ayrıca, AVGB gerekliliklerine uygun olmaları kaydıyla, literatürde bahsedilen ulusal AİR'ler de Vigibase veritabanına gönderilmeye başlanmıştır.

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. 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 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.

RA olan 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 alınamadığı (Hastalık Aktivite Skoru (DAS) $28 > 5,1$) hallerde, 3 ay süreli sağlık kurulu raporuna dayanılarak ilaca başlanmışsa
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.

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 kuruluraporuna 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) nüks 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.

tsDMARD'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 hidroklorokin 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.

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.

12.3. Tartışma ve 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 başarısızlığına 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 intravenöz 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 bir uzman romatolog 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.

12.4. Kaynakça

1. Dephi panel and expert interviews, 2018.
2. 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: 33

13. HASTALAR VE SOSYAL YÖNLER

13.1. 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) bir 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 edilmemiştir. Etik ve Yasal yönler bölümlerinde ele alınmaktadır.

13.2. Değerlendirme

Bu bölümde 3 madde ve 8 konu bulunmaktadır. Tekrar belirtmek gerekirse, maddelerin tamamı DMARD'larla ilgili olmadığından yalnızca DMARD'larla ilgili maddeler seçilmiştir.

Tablo 42. Hastalar ve Sosyal Yönler Değerlendirme Alanları

Madde	Konu	Bilgi ve Kaynak
Hastaların perspektifleri	Bu rahatsızlıkla yaşamak nasıl bir deneyimdir? Hastaların teknolojiye beklentileri ve istekleri nelerdir? Bu teknolojiye 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?	Türkiye'deki uzman ve hasta temsilcileri görüşleri

	Tedaviye uyumu artırmak için hangi belirli konular hastalara iletilir?	
--	--	--

13.2.1. 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 yürümede 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.

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 etkilerinin hafif veya orta şiddetli olmasına rağmen, metotreksat kaynaklı bulantı çoğu hastanın ilacı bıraktıktan 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.

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.

13.2.2. İletişim İle 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.

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.

Bozbaş ve Gürer (2018) tarafından Türkiye'deki RA hastaları üzerinde yürütülen bir çalışmada, Türk hastaların hastalık hakkında yeterli bilgiye sahip olmadığı tespit edilmiştir [14]. Çalışmada, RA ile egzersiz arasındaki ilişki hakkında yeterli bilgiye sahip olmadığından Türk hastaların birçoğunun düzenli egzersiz yapmadığı tespit edilmiştir. 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 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 görülmemektedir. 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 kullanması ile eğitim hastane dışına alınabilecektir. Bugün için DMARD konusunda hasta eğitimleri yeter seviyede görülmemektedir.

13.3. Tartışma ve Sonuç

Genel olarak ileri yaşta ortaya çıkan bir hastalık olan RA, hem antik tıp literatüründe hem de modern tıp literatürünün ilk zamanlarında kayda geçilmiştir. Bununla birlikte, hastalık ancak moleküler tanı tekniklerinin bulunmasından sonra doğru şekilde sınıflandırılabilmiş ve bu gelişmeyle birlikte tedavilerde yeniliklerin önü açılmıştır.

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.

Türkiye'de genel olarak 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.

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 katılımı sağlaması gerekmektedir.

13.4. Kaynakça

1. Copeman WSC. A Short History of Gout. Berkeley and Los Angeles: University of California Press; 1964.
2. Landré-Beauvais AJ (2001) Joint Bone Spine. 2001 Mar; 68(2):130-43.
3. Kahn MF, Landré-Beauvais AJ (2001) Joint Bone Spine. 2001;68:143.
4. Garrod AE. A Treatise on Rheumatism and Rheumatoid Arthritis. London: Charles Griffin and Company; 1890
5. The antiquity of rheumatoid arthritis. Short CL Arthritis Rheum. 1974 May-Jun; 17(3):193-205.
6. Bridges PS. Prehistoric Arthritis in the Americas. Annual Review of Anthropology. 1922;21:67–91
7. Domen RE, Peleopathological evidence of rheumatoid arthritis. Domen RE JAMA. 1981 Oct 23-30; 246(17):1899
8. Schlosstein L, Terasaki PI, Bluestone R, Pearson CM High association of an HL-A antigen, W27, with ankylosing spondylitis. N Engl J Med. 1973 Apr 5; 288(14):704-6
9. Fox DA. (2005) Etiology and Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. In: Koopman WJ, editor. Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology. 15th ed. Vol. 1. Philidelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. pp. 1089–1107
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.

14. 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, Say 1
15. Dephi panel and expert interviews, 2018.

14. YASAL YÖNLER

14.1. Giriş

Yasal açıdan DMARD'lar 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.

14.2. Değerlendirme

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

Tablo 43. 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 kullanımı 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	Türkiye'de yürürlükteki ilgili mevzuat ve uzman görüşleri

	bilgilendirilmesinde öngördüğü gereklilikler nelerdir? Mevzuat/bağlayıcı kuralların, hasta verilerinin güvenliğinin sağlanmasında öngördüğü gereklilikler nelerdir ve bu konu DMARD'ların uygulanmasında nasıl ele alınmalıdır?	
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
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

14.2.1. Hasta Özerkliği ve Hasta Hakları

a. Antik Tıpta Hasta Hakları

Hasta hakları konusu modern 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), biyotıptaki 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 edinebilir 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 Kanununa göre fiil ehliyeti, kişinin kendi fiilleriyle hak edinebilmesi 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. Bu halde, mümkünse mahkeme karardan önce anne, baba veya vasiyi de dinler,
 - ✓ 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 gözetten 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.

14.2.2. Türkiye'de Tıbbi Tedaviler İçin Aydınlatılmış Onam

İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesi Madde 7, bu konuda aşağıdaki hükümleri içermektedir:

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.

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.

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.

14.2.3. 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 gözetin 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 bulunamadığı 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 alınamadığı 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 diş tabibi, meslek ve sanatının icrası vesilesiyle muttali olduğu sırları, kanuni mecburiyet olmadıkça, ifşa edemez."

14.2.4. 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 aşağıdaki 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 adresi 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 Türkiye Cumhuriyeti 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 karşılaşıacağı senaryoya kıyasla yine de AB mevzuatına daha yakın bir pozisyonudadır.

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

Kişisel Verileri Koruma Kurumu kuruldu. 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

Şimdi 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.

14.2.5. Türkiye Cumhuriyeti Verilerin Korunması Kanununda Yer Alan Önemli

Kavramlar ve Tanımlar

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:

14.2.6. 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 İle 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 işlemesine 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 ayrım 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 oluşturmalıdır. 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 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.
- 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. Şikayet 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.

14.2.7. 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.

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 yasayı 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.

Kasım 2018 itibarıyla, Türkiye nüfusunun %86,5'i Türkiye Cumhuriyeti sosyal güvenlik sisteminin kapsamı içindedir. DMARD'lar sosyal güvenlik sisteminin geri ödeme kapsamından yararlanırsa bile, Türkiye nüfusunun sosyal güvenlik kapsamının dışında kalan %14,5'lik kesiminin ilaçları kendi ceplerinden karşılamaları gerekmektedir; dolayısıyla söz konusu kesim, bu tedavileri karşılayacak bir özel sağlık sigortasına veya sağlıklarına ilişkin başka hiçbir finansal koruma mekanizmasına sahip olmadığı sürece, ilaçlara erişimleri sınırlı olabilir.

14.2.8. 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 İletişim 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. Sağlık müdürlüğüne yapılan başvurulardan HBBS'de bulunan sağlık kuruluşlarına ilişkin olanlar hasta hakları koordinatörlüğünce sisteme kaydedilerek süreç başlatılır.

14.2.9. Hukuk Kurallarının Algılanan Sınırlamaları ve Hukuk Kurallarının Güçlendirilmesi Gerekliliği

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 İlişkin Yasa Bulunmaması

Türkiye'de ilaçlara ilişkin sorumluluğa (özellikle üreticinin sorumluluğuna) özgü bir yasa bulunmamaktadır. Üreticilerin ilaçlara ilişkin sorumluluğu genel olarak Tüketicinin Korunması Hakkında Kanuna, Borçlar Kanununa ve ilgili diğer genel yasalara tabidir. (20)

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. Tehlikeli faaliyetler yürüten kişilerin kusursuz sorumluluğunu düzenleyen Borçlar Kanununun 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. Bu gibi bir yasanın genel olarak diğer hususların yanı sıra ilaç ile hastanın maruz kaldığı zararlar arasındaki nedensellik bağına ilişkin kanıt koşullarını ve ilaç üreticilerinin kusursuz sorumluluğuna ilişkin koşulları düzenlemesi gerektiği önerilmektedir.

b. Topluluk Davası İmkânının 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 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 Sınâî 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 (21).

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. Patent 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. Patent 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

bulundurmak, 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, kullanılabilecek 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 (21).

14.3. Tartışma ve Sonuç

Modern tıp ve bilimsel kanıtlar; insanlara ve ülkelere ciddi fiziki, zihinsel, toplumsal ve ekonomik yükler bindiren güçten düşürücü bir tıbbi rahatsızlık olan romatoid artrit 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 ortaya çıkacaktır.

Yeni 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.

14.4. 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. The 4th Civil Chamber of the Court of Cassation, 1976/6297 E, 1977/2541 K, 07.03.1977 Date.
7. HAKERİ H (2012) Medical Law, 2012, p. 271.
8. The 15th Chamber of the Council of State, 2014/5076 E. 215/2184 dated 15.04.2015
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 Bilimeri Dergisi, Mayıs 2017; Cilt 22, Sayı 2. Available at <http://dergipark.gov.tr/download/article-file/307885>
15. Tababet ve şüabatı san'atlarının tarzı icrasına 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. Karakulak ÖA, Doğan D Commercialisation of Healthcare in Turkey. Resulations on Medical Device Sales, Promotion and Advertising. Report from Gün + Partners. Available at <https://gun.av.tr/commercialisation-of-healthcare-in-turkey/>
21. 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)
22. Konu uzmanı görüşmeleri, 2018

15. SONUÇLAR

15.1. Klinik Uygulama Açısından Sonuçlar

- 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 tedavi ile 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 ulaşılamıyorsa, güvenlik 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 güvenlik 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 güvenliliğine 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 olmayacağını söyleyebilir. csDMARD'lar birinci basamak tedavi olmayı sürdürmektedir. Bununla birlikte, ikinci basamak tedavi için biyolojik ajanlar en çok tercih edilen seçenek olarak gözükmektedir.

15.2. Politika Belirleyiciler Açısından Sonuçlar

- ULAKBIM veri tabanında yapılan aramanın sonuçlarına göre, 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.
- 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.
- Bu 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 yapıcıların 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, advers olay riskinin yüksek olduğunu ve bDMARD'ların sundukları faydalara kıyasla bu yüksek maliyetlerin kabul edilemez olduğunu gözlemlemektedir. 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 geliştirilmesi gerektiğini düşünüyoruz.
- Ayrıca, kaynak tahsisi, politika geliştirme ve ilaç seçimlerine rehberlik etmesi için ulusal düzeyde yapılandırılmış hasta verilerini toplayan sistemler geliştirilmesi gerekmektedir.

15.3. 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.

15.4. Mevcut Literatürdeki Bilgi Boşlukları

Bu değerlendirme, RA'ya yönelik mevcut tedavi seçeneklerinin klinik etkililiği ve maliyet etkinliğinin 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 olmasına karşın, benzer demografik profillere sahip olan ülkelere kanıtları seçilmeye çalışılmıştır. Klinik etkililik ve maliyet etkinlik göstergelerinin ötesinde, bu bulguların aşağıdaki 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 Yüğü

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.

RA Birinci Basamak Tedavisi

1. RA'lı hastalarda birinci basamak tedavi yöntemi olarak tercihiniz nedir?

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
- Infliksimab
- Golimumab
- Abatasept
- Rituksimab
- Tosilizumab

Hedefli Sentetik DMARD (tsDMARD)

- Tofasitinib

--

- Deneyimleriniz doğrultusunda bir csDMARD'ın klinik etkinlik açısından diğer csDMARD'lardan üstünlük durumu var mıdır? (metotreksat, hidrosiklorokin, leflunomid, veya sülfasalazin)
- Birinci basamak tedavi için csDMARD mono-tedavisi veya csDMARD kombinasyon tedavisi arasında tercihiniz nedir?
- Birinci basamak tedavisi olarak tercih edeceğiniz belirli bir csDMARDs kombinasyonu var mı?
- 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

- 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 edermisiniz?
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			

İlaç tipi	Üst tahminim	En iyi tahminim	Alt tahminim
• Infliksimab			
• Golimumab			
• Abatasept			
• Rituksimab			
• 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 fromulary) 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

İlaç tipi	Genel güvenilirlik sıralaması				
• 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					

İlaç tipi	Hastanın kabul edebilirliği				
• 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.

I. 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

d) 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		
• Infliksimab	1800 TL		
• Golimumab	2400 TL		
• Abatasept	2400 TL		
• Rituksimab	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, çalışan 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.

☐	Yazımızın / 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

☐	Yazımızın / STD raporuna yaptığımız katkının tarafsızlığı ile ilgili bilinmesi gereken herhangi bir mali katkı, çıkar ilişkisi veya diğer çıkar çatışması ihtimali (potansiyeli) VARDIR*. (*Tarafsızlığımızı 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
<i>Seçim yanlılığı.</i>		
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).
<i>Performans yanlılığı.</i>		
Katılımcıların ve personelin körleştirilmesi Her ana sonuç için (veya sonuçların sınıfı) değerlendirmeler yapılmalıdır.	Varsa, katılımcıların ve katılımcıların aldığı müdahalenin bilgisine karşı, katılımcılara ve personele yapılan tüm önlemleri açıklayınız. Amaçlanan körlemenin etkili olup olmadığı ilgili herhangi bir bilgi veriniz.	Çalışma sırasında katılımcı ve personel tarafından tahsis edilen müdahalelerin bilgisi nedeniyle performans yanlılığı.
<i>Saptama yanlılığı.</i>		
Sonuçların körleştirilmesi Her ana sonuç için (veya sonuçların sınıfı)	Varsa, katılımcıların aldığı müdahalenin bilgisinden kör sonuç değerlendiricilerine kullanılan tüm önlemleri açıklayınız. Amaçlanan körlemenin etkili olup olmadığı ilgili herhangi bir bilgi veriniz.	Sonuç değerlendiriciler tarafından tahsis edilen müdahalelerin bilgisi nedeniyle saptama yanlılığı.

<i>değerlendirmeler yapılmalıdır.</i>		
<i>Eksilme yanlılığı.</i>		
Tamamlanmamış sonuç verileri <i>Her ana sonuç için (veya sonuçların sınıfı) değerlendirilmeler 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.
<i>Raporlama yanlılığı.</i>		
Seçerek raporlama	Seçici sonuç rapor etme olasılığının gözden geçiren yazarlar tarafından nasıl inceleneceğini ve nelerin bulunduğunu belirtiniz.	Seçici sonuç raporlaması nedeniyle raporlama yanlılığı
<i>Diğer yanlılıklar.</i>		
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 günümüzde kullanımı
2. Teknolojinin tanımı ve teknik özellikleri
3. Güvenlilik
4. Klinik etkililik
5. Maliyet ve ekonomik değerlendirme
6. Etik analizi
7. Organizasyonel yönler
8. Hastalar ve sosyal yönler
9. Yasal Yönler

EK 6: Araştırma Stratejisi

Sistematiik incelemeler (Sİ) için araştırma stratejisi, randomize kontrollü çalışmalar (RKÇ), kontrollü çalışmalar (KÇ faz IV), kontrollü çalışmalar (KÇ, faz III) ve Pubmed'den sağlık teknolojisi değerdendirmeleri (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	

Arama	Arama terimi	Sonuçlar	Arama makale türü
#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	
#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	

Arama	Arama terimi	Sonuçlar	Arama makale türü
#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	859	

Arama	Arama terimi	Sonuçlar	Arama makale türü
	MEXTU[Title/Abstract]) OR ZEXATE[Title/Abstract])) AND sulfasalazine[Title/Abstract]		
#45	Search ((((((((((Methotrexate[Title/Abstract]) METOART[Title/Abstract]) METOJECT[Title/Abstract]) OR EMTHEXATE S[Title/Abstract]) OR METHOTREXAT EBEWE[Title/Abstract]) OR METHOTREXATE KOC AK[Title/Abstract]) OR TREXAN[Title/Abstract]) OR METOART CON[Title/Abstract]) OR MEXTU[Title/Abstract]) OR ZEXATE[Title/Abstract])) AND hydroxychloroquine[Title/Abstract]	OR 663	
#46	Search ((((((((((Methotrexate[Title/Abstract]) METOART[Title/Abstract]) METOJECT[Title/Abstract]) OR EMTHEXATE S[Title/Abstract]) OR METHOTREXAT EBEWE[Title/Abstract]) OR METHOTREXATE KOC AK[Title/Abstract]) OR TREXAN[Title/Abstract]) OR METOART CON[Title/Abstract]) OR MEXTU[Title/Abstract]) OR ZEXATE[Title/Abstract])) AND leflunomide[Title/Abstract]	OR 699	
#47	Search ((B-cell kinase inhibitor[Title/Abstract]) RITUXIMAB[Title/Abstract]) MABTHERA[Title/Abstract]	OR 17779	
#48	Search ((JAK inhibitor[Title/Abstract]) TOFACITINIB[Title/Abstract]) XELJANZ[Title/Abstract]	OR 1189	

Arama	Arama terimi	Sonuçlar	Arama makale türü
#49	Search ((Interleukin-6 inhibitor[Title/Abstract]) TOCILIZUMAB[Title/Abstract]) ACTEMRA[Title/Abstract]	OR 2063 OR	
#50	Search ((T-cell-activation inhibitor[Title/Abstract]) ABATACEPT[Title/Abstract]) ORENCIA[Title/Abstract]	OR 1226 OR	
#51	Search (ADALIMUMAB[Title/Abstract]) HUMIRA[Title/Abstract]	OR 5435	
#52	Search (ETANERCEPT[Title/Abstract]) ENBREL[Title/Abstract]	OR 6133	
#53	Search ((INFLIXIMAB[Title/Abstract]) REMICADE[Title/Abstract]) REMSIMA[Title/Abstract]	OR 10599 OR	
#54	Search (GOLIMUMAB[Title/Abstract]) SIMPONI[Title/Abstract]	OR 777	
#55	Search (CERTOLIZUMAB PEGOL[Title/Abstract]) CIMZIA[Title/Abstract]	OR 581	
#56	Search ((((((TNF inhibitor[Title/Abstract]) ((ADALIMUMAB[Title/Abstract]) HUMIRA[Title/Abstract])) ((ETANERCEPT[Title/Abstract]) ENBREL[Title/Abstract])) (((INFLIXIMAB[Title/Abstract]) REMICADE[Title/Abstract]) REMSIMA[Title/Abstract])) ((GOLIMUMAB[Title/Abstract])	OR 17424 OR OR OR OR OR OR OR	

Arama	Arama terimi	Sonuçlar	Arama türü	makale	
	SIMPONI[Title/Abstract])) OR ((CERTOLIZUMAB PEGOL[Title/Abstract]) OR CIMZIA[Title/Abstract])				
#57	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])) 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])	1165430			

Arama	Arama terimi	Sonuçlar	Arama makale türü
	METOJECT[Title/Abstract]) OR EMTHEXATE S[Title/Abstract]) OR METHOTREXAT EBEWE[Title/Abstract]) OR METHOTREXATE KOC AK[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]))		

Arama	Arama terimi	Sonuçlar	Arama makale türü
#58	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 KOC AK[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 KOC AK[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 KOC AK[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	15396	Without country filter

Arama	Arama terimi	Sonuçlar	Arama makale türü
	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])
	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	

Arama	Arama terimi	Sonuçlar	Arama türü	makale
	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 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	3959	With filter	Country

Arama	Arama terimi	Sonuçlar	Arama türü	makale
	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			

Arama	Arama terimi	Sonuçlar	Arama türü	makale	
	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)				
#61	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	218	With Filter:	Systematic Reviews	

Arama	Arama terimi	Sonuçlar	Arama makale türü
	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		

Arama	Arama terimi	Sonuçlar	Arama makale türü
	ENBREL[Title/Abstract])) OR ((((INFLIXIMAB[Title/Abstract]) REMICADE[Title/Abstract]) REMSIMA[Title/Abstract])) OR ((GOLIMUMAB[Title/Abstract]) 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		
#62	Search (((((((("Arthritis, Rheumatoid"[Mesh]) OR Arthritis Rheumatoid[Title]) OR Arthritis, Rheumatoid) OR Rheumatoid Arthritis[Title/Abstract])) AND ((((((((((((((((((Methotrexate[Title/Abstract]) 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]) 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]))	207	Filter: Full text systematic reviews

Arama	Arama terimi	Sonuçlar	Arama makale türü
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	

Arama	Arama terimi	Sonuçlar	Arama makale türü
	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		

#63	Search (((((((("Arthritis, Rheumatoid"[Mesh]) OR Arthritis	184	Filters:
	Rheumatoid[Title]) OR Arthritis, Rheumatoid) OR		Systematic
	Rheumatoid Arthritis[Title/Abstract])) AND		Reviews; Full
	((((((((((((((((((((Methotrexate[Title/Abstract])	OR	text; Humans
	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		

Arama	Arama terimi	Sonuçlar	Arama makale türü
	EBEWE[Title/Abstract]) OR METHOTREXATE KOC AK[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 KOC AK[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 KOC AK[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		

Arama	Arama terimi	Sonuçlar	Arama makale türü
	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		
#64	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]))	5	Filters: Systematic Reviews; Full text; Humans; Adolescent: 13- 18 years

Arama	Arama terimi	Sonuçlar	Arama makale türü
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	
	MABTHERA[Title/Abstract]))	OR	((JAK
	inhibitor[Title/Abstract])	OR	

Arama	Arama terimi	Sonuçlar	Arama makale türü
	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		
#65	Search (((((((("Arthritis, Rheumatoid"[Mesh]) OR Arthritis Rheumatoid[Title]) OR Arthritis, Rheumatoid) OR Rheumatoid Arthritis[Title/Abstract])) AND ((METOART[Title/Abstract]) OR METOJECT[Title/Abstract]) OR EMTHEXATE	45	Filters: Systematic Reviews; Full text; Humans; Adolescent: 13-

Arama	Arama terimi	Sonuçlar	Arama makale türü
	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]))		18 years; Adult: 19+ years

Arama	Arama terimi	Sonuçlar	Arama makale türü
	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		

Arama	Arama terimi	Sonuçlar	Arama makale türü
#66	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 KOC AK[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 KOC AK[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 KOC AK[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])	45	Filters: Systematic Reviews; Full text; Publication date from 1998/01/01 to 2018/12/31; Humans; Adolescent: 13- 18 years; Adult: 19+ years

Arama	Arama terimi	Sonuçlar	Arama makale türü
	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])
	MEXTU[Title/Abstract])	OR	ZEXATE[Title/Abstract])
	AND leflunomide[Title/Abstract])	OR	((B-cell kinase inhibitor[Title/Abstract])
	RITUXIMAB[Title/Abstract])	OR	
	MABTHERA[Title/Abstract])	OR	((JAK inhibitor[Title/Abstract])
	TOFACITINIB[Title/Abstract])	OR	
	XELJANZ[Title/Abstract])	OR	((Interleukin-6 inhibitor[Title/Abstract])
	TOCILIZUMAB[Title/Abstract])	OR	
	ACTEMRA[Title/Abstract])	OR	((T-cell-activation inhibitor[Title/Abstract])
	ABATACEPT[Title/Abstract])	OR	
	ORENCIA[Title/Abstract])	OR	(((((TNF inhibitor[Title/Abstract])
	((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])	

Arama	Arama terimi	Sonuçlar	Arama makale türü
	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 (((((((((((((((((((Methotrexate[Title/Abstract]) OR METOART[Title/Abstract]) OR METOJECT[Title/Abstract]) OR EMTHEXATE S[Title/Abstract]) OR METHOTREXAT	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

Arama	Arama terimi	Sonuçlar	Arama makale türü
	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		

Arama	Arama terimi	Sonuçlar	Arama makale türü
	((((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		
#68	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	8	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

Arama	Arama terimi	Sonuçlar	Arama makale türü
	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	

Arama	Arama terimi	Sonuçlar	Arama makale türü
	ORENCIA[Title/Abstract])) OR ((((((TNF inhibitor[Title/Abstract]) OR ((ADALIMUMAB[Title/Abstract]) HUMIRA[Title/Abstract])) ((ETANERCEPT[Title/Abstract]) ENBREL[Title/Abstract])) ((INFLIXIMAB[Title/Abstract]) REMICADE[Title/Abstract]) REMSIMA[Title/Abstract])) ((GOLIMUMAB[Title/Abstract]) 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		
#69	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	66	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

Arama	Arama terimi	Sonuçlar	Arama makale türü
	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
	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
	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
	OR	ZEXATE[Title/Abstract]))	
	AND	leflunomide[Title/Abstract]))	OR
	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	

Arama	Arama terimi	Sonuçlar	Arama makale türü
	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 III; Full text; Publication date from 1998/01/01 to 2018/12/31; Humans; Adolescent: 13- 18 years; Adult: 19+ years		
#70	Search Health Technology Assessment[Title/Abstract]	3734	
#71	Search HTA	4728	

Arama	Arama terimi	Sonuçlar	Arama makale türü
#72	Search HTA[Title/Abstract]	2592	
#73	Search ((HTA) OR HTA[Title/Abstract]) OR Health Technology Assessment[Title/Abstract]	6665	
#74	#60 AND #73	14	Total HTA Articles
#75	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	4	Filters: Full text; Publication date from 1998/01/01 to 2018/12/31; Humans; Adolescent: 13-18 years; Adult: 19+ years

Arama	Arama terimi	Sonuçlar	Arama makale türü
	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
	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
	OR	ZEXATE[Title/Abstract]))	
	AND	leflunomide[Title/Abstract]))	OR
	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	

Arama	Arama terimi	Sonuçlar	Arama makale türü
	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		

Mevcut sağlık teknoloji değerlendirmeleri (STD) ve sistematik incelemeler (Sİs) 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 KOCAC 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	105

Arama	Arama terimi	Sonuçlar
	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	
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	2

Arama	Arama terimi	Sonuçlar
	Full publication record:ZDT) IN DARE, NHSEED, HTA FROM 1998 TO 2018	
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):	274

Arama	Arama terimi	Sonuçlar
	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	
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 KOC AK 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
#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

JBİ veritabanında yer alan Sistematiik 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	9

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

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)	4

EK 7 Tablo 1. Dahil Edilen RCT’lerin Özellikleri

Çalışma PubMed ID	Ülke	Toplam örnekle m	Müdahale	Katılımcıl ar	Çalışm a süresi (Hafta)
<i>Methotrexate</i> <i>+Sulfasalazine</i>					
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	
<i>Methotrexate</i> + <i>Sulfasalazine</i> + <i>Hydroxychloroquine</i>					
12115219	USA	171	MTX + HCQ	58	104
			MTX + SSZ	55	
			MTX + SSZ	58	

Çalışma PubMed ID	Ülke	Toplam örneklem	Müdahale	Katılımcılar	Çalışma süresi (Hafta)
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	
16385520	Australia, Europe, North America	799	MTX	257	104
			ADA	274	
			ADA + MTX	268	

Çalışma PubMed ID	Ülke	Toplam örnekle m	Müdahale	Katılımcıl ar	Çalışm a süresi (Hafta)
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		373	MTX + PBO	127	24

Çalışma PubMed ID	Ülke	Toplam örneklem	Müdahale	Katılımcılar	Çalışma süresi (Hafta)
	USA and Europe		CTZ + MTX	246	
19909548	USA	589	CTZ + MTX	390	52
			MTX + PBO	199	
<i>Etanercept</i>					
24618266	UK	110	MTX + PBO	55	52
			ETN + MTX	55	
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	

Çalışma PubMed ID	Ülke	Toplam örneklem	Müdahale	Katılımcılar	Çalışma süresi (Hafta)
<i>Golimumab</i>	International	637	SSZ	50	52
			MTX + PBO	160	
			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	
19644849	UK	637	MTX + PBO	160	24
			GOL + PBO	159	
			GOL + MTX	318	

Çalışma PubMed ID	Ülke	Toplam örneklem	Müdahale	Katılımcılar	Çalışma süresi (Hafta)
25005327	UK	319	MTX + PBO	160	52
			GOL + MTX	159	
<i>Infliximab</i>					
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	
<i>Rituximab</i>					
22012969	International	499	MTX + PBO	249	104
			RTX + MTX	250	
20488885		342	MTX + PBO	172	24

Çalışma PubMed ID	Ülke	Toplam örneklem	Müdahale	Katılımcılar	Çalışma süresi (Hafta)
	International		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	
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	
<i>Tocilizumab</i>					
18625622	UK	328	MTX + PBO	158	24
			TCZ + MTX	170	
22562983		553	TCZ + MTX	277	24

Çalışma PubMed ID	Ülke	Toplam örneklem	Müdahale	Katılımcılar	Çalışma süresi (Hafta)
	International		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	
22972745	USA	523	TCZ + MTX	360	24
			TCZ	163	
Abatacept					
22915624	Europe	50	MTX + PBO	23	16
			ABA + MTX	27	
19124524	International	509	MTX + PBO	253	52
			ABA + MTX	256	

Çalışma PubMed ID	Ülke	Toplam örnekle m	Müdahale	Katılımcıl ar	Çalışm a 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	
<i>Tofacitinib</i>					
27002108	International	109	MTX + PBO	37	52
			TOFA	36	
			TOFA + MTX	36	
23348607	International	395	MTX + PBO	79	24
			TOFA + MTX	316	

Çalışma PubMed ID	Ülke	Toplam örneklem	Müdahale	Katılımcılar	Çalışma süresi (Hafta)
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	
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	

Çalışma PubMed ID	Ülke	Toplam örneklem	Müdahale	Katılımcılar	Çalışma süresi (Hafta)
	UK	205	MTX + SSZ + LEF	104	52
			Anti-TNF	101	
20082236	Italy	120	Anti-TNF + MTX	60	24
			Anti-TNF + LEF	60	
<i>Head to head biologics</i>					
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

Çalışma PubMed ID	Ülke	Toplam örneklem	Müdahale	Katılımcı ar	Çalışma süresi (Hafta)
			TCZ + DMARDs	805	
21949007	USA	614	TCZ + DMARDs	409	24
			DMARDs + PBO	205	
27654603	France	292	NON-TNFI	146	24
			Alternate Anti-TNF	146	
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

Çalışma PubMed ID	Ülke	Toplam örneklem	Müdahale	Katılımcılar	Çalışma süresi (Hafta)
			Anti-TNF	151	

EK 7 Tablo 2. RCT’lerde rapor edilen hasta özellikleri

Çalışma PubMed ID	RA Süresi (yıl)	DAS2 8	HAQ - DI	SJ C	MT X önce si (%)	MTX dahil önceki DMARD’lar (%)	MTX müdahalesinde MTX dozu (mg/hafta)
<i>Methotrexate</i> +							
<i>Sulfasalazine</i>							
10364900	0.2	NR	1.3	9.8	0	0	7.5-15
16926184	1	3.8	NR	NR	100 %	100%	17
<i>Methotrexate</i> +							
<i>Sulfasalazine</i> +							
<i>Hydroxychloroquine</i>							
12115219	6.9	NR	NR	21.4	54	NR	7.5-17.5
<i>Leflunomide</i>							
12416973	11.6	NR	1.5	18	100	100	16.4
10888712	3.7	NR	1	16.1	NR	67	12.6

Çalışma PubMed ID	RA Süre si (yıl)	DAS2 8	HAQ - DI	SJ C	MT X önce si (%)	MTX dahil önceki DMARD'ı ar (%)	MTX müdahalesin de dozu (mg/hafta)
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							

Çalışma PubMed ID	RA Süre si (yıl)	DAS2 8	HAQ - DI	SJ C	MT X önce si (%)	MTX dahil önceki DMARD'ı ar (%)	MTX müdahalesin de dozu (mg/hafta)
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
<i>Etanercept</i>							
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
<i>Golimumab</i>							
23861303	3.54	5.7	1.5	15. 4	0	51	19.1

Çalışma PubMed ID	RA Süre si (yıl)	DAS2 8	HAQ - DI	SJ C	MT X önce si (%)	MTX dahil önceki DMARD'ı ar (%)	MTX müdahalesin de dozu (mg/hafta)
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
<i>Infliximab</i>							
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

Çalışma PubMed ID	RA Süre si (yıl)	DAS2 8	HAQ - DI	SJ C	MT X önce si (%)	MTX dahil önceki DMARD'ı ar (%)	MTX müdahalesin de dozu (mg/hafta)
<i>Rituximab</i>							
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
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
<i>Tocilizumab</i>							
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

Çalışma PubMed ID	RA Süre si (yıl)	DAS2 8	HAQ - DI	SJ C	MT X önce si (%)	MTX dahil önceki DMARD'ı ar (%)	MTX müdahalesin de dozu (mg/hafta)
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
<i>Abatacept</i>							
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

Çalışma PubMed ID	RA Süre si (yıl)	DAS2 8	HAQ - DI	SJ C	MT X önce si (%)	MTX dahil önceki DMARD'ı ar (%)	MTX müdahalesin de dozu (mg/hafta)
18383390	8.5	6.4	1.7	22	100 %	100%	NR
<i>Tofacitinib</i>							
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/NEJMoa1310 476	2.8	6.5	1.5	16. 5	NR	NR	15
<i>Conventional synthetic + biologics</i>							
23755969	5.2	5.8	1.4	11. 2	100	100	19.6

Çalışma PubMed ID	RA Süre si (yıl)	DAS2 8	HAQ - DI	SJ C	MT X önce si (%)	MTX dahil önceki DMARD'ı ar (%)	MTX müdahalesin de dozu (mg/hafta)
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
<i>Head to head biologics</i>							
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

Çalışma PubMed ID	RA Süre si (yıl)	DAS2 8	HAQ - DI	SJ C	MT X önce si (%)	MTX dahil önceki DMARD'ı ar (%)	MTX müdahalesin de dozu (mg/hafta)
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
<i>Methotrexate +Sulfasalazine</i>			
10364900	MTX + PBO	69	59%
	MTX + SSZ	68	65%***
	SSZ + PBO	68	59%
16926184	MTX + SSZ	56	11%***
	SSZ	55	6%

Çalışma PubMed ID	Müdahale	Katılımcılar	ACR 50 yanıtları
	MTX	54	7%
<i>Methotrexate</i>	+		
<i>Sulfasalazine</i>	+		
<i>Hydroxychloroquine</i>			
12115219	MTX + HCQ	58	40%
	MTX + SSZ	55	55%***
	MTX + SSZ	58	29%
<i>Leflunomide</i>			
12416973	MTX + PBO	133	6%
	MTX + LEF	130	26%***
10573044	MTX + PBO	182	18%***
	LEF + PBO	182	13%
<i>Adalimumab</i>			
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%

Çalışma PubMed ID	Müdahale	Katılımcılar	ACR 50 yanıtları
	ADA	274	37%
	ADA + MTX	268	59%***
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%***
<i>Certolizumab</i>			
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%***
<i>Etanercept</i>			
24618266	MTX + PBO	55	22%

Çalışma PubMed ID	Müdahale	Katılımcılar	ACR 50 yanıtları
15001324	ETN + MTX	55	26%***
	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%
18794178	ETN	103	49%
	ETN + SSZ	101	59%***
	SSZ	50	10%
<i>Golimumab</i>			
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%

Çalışma PubMed ID	Müdahale	Katılımcılar	ACR 50 yanıtları
	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%***
<i>Infliximab</i>			
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%***
11096166	MTX + PBO	88	10%

Çalışma PubMed ID	Müdahale	Katılımcılar	ACR 50 yanıtları
	IFX + MTX	86	38%***
10622295	MTX + PBO	88	20%
	IFX + MTX	81	58%***
<i>Rituximab</i>			
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%***

Çalışma PubMed ID	Müdahale	Katılımcılar	ACR 50 yanıtları
<i>Tocilizumab</i>			
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%***
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%
<i>Abatacept</i>			
19124524	MTX + PBO	253	42%
	ABA + MTX	256	57%***
16785473	MTX + PBO	219	18%

Çalışma PubMed ID	Müdahale	Katılımcılar	ACR 50 yanıtları
	ABA + MTX	433	47%***
16052582	MTX + PBO	119	20%
	ABA + MTX	115	42%***
18383390	ABA + MTX	378	54%***
	MTX + PBO	161	32%
<i>Tofacitinib</i>			
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%***
DOI: 10.1056/NEJMoa1310476	MTX	186	28%
	TOFA	373	49%***
<i>Conventional synthetic + biologics</i>			
23755969	MTX + SSZ+HCQ	178	26%

Çalışma PubMed ID	Müdahale	Katılımcılar	ACR 50 yanıtları
	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%
<i>Head to head biologics</i>			
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%

Çalışma PubMed ID	Müdahale	Katılımcılar	ACR 50 yanıtları
	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)
<i>Methotrexate +Sulfasalazine</i>			
10364900	MTX + PBO	69	12%
	MTX + SSZ	68	16%***
	SSZ + PBO	68	11%
16926184	MTX + SSZ	56	5%***
	SSZ	55	2%
	MTX	54	2%
<i>Adalimumab</i>			
26138593	MTX	61	12%

Çalışma PubMed ID	Müdahale	Katılımcılar	Remisyon (DAS28)
	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%
19015207	MTX + PBO	127	1%

Çalışma PubMed ID	Müdahale	Katılımcılar	Remisyon (DAS28)
	CTZ + MTX	246	9%***
<i>Etanercept</i>			
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%
<i>Golimumab</i>			
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%

Çalışma PubMed ID	Müdahale	Katılımcılar	Remisyon (DAS28)
	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%***
25005327	MTX + PBO	160	29%
	GOL + MTX	159	39%***
<i>Infliximab</i>			
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%***
<i>Rituximab</i>			

Çalışma PubMed ID	Müdahale	Katılımcılar	Remisyon (DAS28)
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%***
<i>Tocilizumab</i>			
18625622	MTX + PBO	158	2%
	TCZ + MTX	170	30%***
22562983	TCZ + MTX	277	40%***
	TCZ + PBO	276	35%
21360490	MTX + PBO	393	47%***

Çalışma PubMed ID	Müdahale	Katılımcılar	Remisyon (DAS28)
	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%

Çalışma PubMed ID	Müdahale	Katılımcılar	Remisyon (DAS28)
	MTX	116	22%
18383390	ABA + MTX	378	56%***
	MTX + PBO	161	31%
<i>Tofacitinib</i>			
27002108	MTX + PBO	37	6%
	TOFA	36	7%
	TOFA + MTX	36	8%***
23348607	MTX + PBO	79	2%
	TOFA + MTX	316	16%***
22006202	MTX + PBO	69	15%
	TOFA + MTX	71	31%***
DOI: 10.1056/NEJMoa1310476	MTX	186	10%
	TOFA	373	21%***
<i>Conventional synthetic + biologics</i>			
23755969	MTX + SSZ + HCQ	178	21%
	ETN + MTX	175	25%***
22508468	ETN + MTX	244	57%

Çalışma PubMed ID	Müdahale	Katılımcılar	Remisyon (DAS28)
	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%
<i>Head to head biologics</i>			
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%

Çalışma PubMed ID	Müdahale	Katılımcılar	Remisyon (DAS28)
	TCZ DMARDs	+ 805	30%
21949007	TCZ DMARDs	+ 409	38%***
	DMARDs PBO	+ 205	3%
27654603	NON-TNFI	146	20%***
	Alternate Anti-TNF	146	10%
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 %
<i>Methotrexate +Sulfasalazine</i>			
10364900	MTX + PBO	69	4.5
	MTX + SSZ	68	3.5***
	SSZ + PBO	68	4.6
<i>Leflunomide</i>			
10573044	MTX + PBO	182	3.3***
	LEF + PBO	182	3.5
<i>Adalimumab</i>			
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%
<i>Certolizumab</i>			
26533965	MTX + PBO	213	1.8
	CTZ + MTX	655	0.2***
19015207	MTX + PBO	127	1.2
	CTZ + MTX	246	-0.4***
<i>Etanercept</i>			
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
<i>Golimumab</i>			
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%***
<i>Infliximab</i>			
15529377	MTX + PBO	298	3.7
	IFX + MTX	373	0.5***
11096166	MTX + PBO	88	7

	IFX + MTX	86	-0.7***
<i>Rituximab</i>			
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***
<i>Tocilizumab</i>			
22562983	TCZ + MTX	277	0.1***
	TCZ + PBO	276	0.2
21360490	MTX + PBO	393	1.1
	TCZ + MTX	398	0.3***
<i>Abatacept</i>			
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
<i>Tofacitinib</i>			
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/NEJMoa131047 6	MTX	186	35.10%***
	TOFA	373	20.10%
<i>Conventional synthetic + biologics</i>			
23755969	MTX + SSZ + HCQ	178	0.5
	ETN + MTX	175	0.3***
22508468	ETN + MTX	244	0.6***
	MTX + SSZ + HCQ	132	2.7
<i>Head to head biologics</i>			

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
<i>Methotrexate</i>			
<i>+Sulfasalazine</i>			
10364900	MTX + PBO	69	3***
	MTX + SSZ	68	8
	SSZ + PBO	68	6
<i>Leflunomide</i>			
12416973	MTX + PBO	133	9***
	MTX + LEF	130	16
10573044	MTX + PBO	182	22
	LEF + PBO	182	10** *
<i>Adalimumab</i>			
26138593	MTX	61	2***
	ADA + MTX	59	3

Çalışma PubMed ID	Müdahale	Katılımcılar	Yan etki
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
<i>Certolizumab</i>			
22344576	CTZ + MTX	126	16
	MTX + PBO	121	12** *

Çalışma PubMed ID	Müdahale	Katılımcılar	Yan etki
19015207	MTX + PBO	127	4***
	CTZ + MTX	246	18
<i>Etanercept</i>			
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***
<i>Golimumab</i>			
23861303	MTX + PBO	160	22
	GOL + MTX	318	44

Çalışma PubMed ID	Müdahale	Katılımcılar	Yan etki
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
19644849	MTX + PBO	160	16
	GOL + PBO	159	11** *
	GOL + MTX	318	24
<i>Infliximab</i>			
16572442	MTX + PBO	363	6***
	IFX + MTX	361	24
15641102	MTX + PBO	10	0***
	IFX + MTX	10	1

Çalışma PubMed ID	Müdahale	Katılımcılar	Yan etki
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** *
<i>Rituximab</i>			
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

Çalışma PubMed ID	Müdahale	Katılımcılar	Yan etki
	RTX + PBO	311	18** *
16947627	MTX + PBO	209	49***
	RTX + MTX	301	53
<i>Tocilizumab</i>			
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

Çalışma PubMed ID	Müdahale	Katılımcılar	Yan etki
<i>Abatacept</i>	TCZ	163	9***
	MTX + PBO	23	6***
22915624	ABA + MTX	27	8
	MTX + PBO	253	20
19124524	ABA + MTX	256	20
	MTX + PBO	219	5***
16785473	ABA + MTX	433	19
	MTX + PBO	119	2
16052582	ABA + MTX	115	2
	MTX + PBO	119	8
25367713	ABA	116	14
	MTX	116	9***
	ABA + MTX	378	68***
18383390	MTX + PBO	161	149
	MTX + PBO	37	1***
<i>Tofacitinib</i>	TOFA	36	5
	TOFA + MTX	36	4
	MTX + PBO	37	1***

Çalışma PubMed ID	Müdahale	Katılımcılar	Yan etki
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***
<i>Conventional synthetic + biologics</i>			
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
<i>Head to head biologic</i>			
18055472	MTX + PBO	110	3***
	IFX + MTX	165	8
	ABA + MTX	156	3
21360491	Anti-TNF + MTX + PBO	18	0***

Çalışma PubMed ID	Müdahale	Katılımcılar	Yan etki
	Anti-TNF + RTX + MTX	33	2
16935912	ABA + ETN	85	14
	ETN + PBO	36	1***
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)
<i>Methotrexate +Sulfasalazine</i>			
10364900	MTX	+ 69	-0.73***
	PBO		
	MTX	+ 68	-0.7
	SSZ		
	SSZ	+ 68	-0.74
	PBO		
16926184	MTX	+ 56	-0.5***
	SSZ		
	SSZ	55	-0.25
	MTX	54	-0.19
<i>Leflunomide</i>			
10888712	MTX	+ 498	-0.5***
	PBO		
	LEF	+ 501	-0.45
	PBO		
10573044	MTX	+ 182	-0.2
	PBO		

Çalışma PubMed ID	Müdahale	Katılımcılar	HAQ-DI/ % (0 M- HAQ Skorumu başarma veya 0.3 azaltma)
	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***

Çalışma PubMed ID	Müdahale	Katılımcılar	HAQ-DI/ % (0 M- HAQ Skorumu başarma veya 0.3 azaltma)
	ADA MTX	+ 207	-0.05
12528101	MTX PBO	+ 62	-0.27
	ADA MTX	+ 73	-0.59***
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%

Çalışma PubMed ID	Müdahale	Katılımcılar	HAQ-DI/ % (0 M-HAQ Skorumu başarma veya 0.3 azaltma)
	CTZ MTX	+ 246	53%***
19909548	CTZ MTX	+ 390	-0.6
	MTX PBO	+ 199	-2***
<i>Etanercept</i>			
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
<i>Golimumab</i>			

Çalışma PubMed ID	Müdahale	Katılımcılar	HAQ-DI/ % (0 M- HAQ Skorumu başarma veya 0.3 azaltma)
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***
20131276	MTX PBO	+ 129	-9.7***
	GOL	257	14.4
	GOL MTX	+ 257	34.3
19644849	MTX PBO	+ 160	36.90%

Çalışma PubMed ID	Müdahale	Katılımcılar	HAQ-DI/ % (0 M- HAQ Skorumu başarma veya 0.3 azaltma)
	GOL PBO	+ 159	31%
	GOL MTX	+ 318	45%***
25005327	MTX PBO	+ 160	73.60%
	GOL MTX	+ 159	82.60%***
<i>Infliximab</i>			
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%***

Çalışma PubMed ID	Müdahale	Katılımcılar	HAQ-DI/ % (0 M- HAQ Skorumu başarma veya 0.3 azaltma)
10622295	MTX	+ 88	-3
	PBO		
	IFX	+ 81	-24***
	MTX		
<i>Rituximab</i>			
22012969	MTX	+ 249	-0.62
	PBO		
	RTX	+ 250	-0.91***
	MTX		
20488885	MTX	+ 172	47.70%
	PBO		
	RTX	+ 170	58.20%***
	MTX		
16649186	MTX	+ 149	-0.16
	PBO		
	RTX	+ 192	-0.49***
	MTX		
16947627	MTX	+ 209	-0.1
	PBO		
	RTX	+ 311	-0.4***
	PBO		

Çalışma PubMed ID	Müdahale	Katılımcılar	HAQ-DI/ % (0 M- HAQ Skorumu başarma veya 0.3 azaltma)
17062648	MTX	+ 40	-0.3
	PBO		
	RTX	40	-0.5
16947627	RTX	+ 40	-0.6***
	MTX		
18625622	MTX	+ 209	-0.1
	PBO		
	RTX	+ 301	-0.4***
22562983	MTX		
	TCZ	+ 170	-0.39***
	MTX		
21360490	TCZ	+ 277	-0.55***
	MTX		
	TCZ	+ 276	-0.51
	PBO		
	MTX		
	MTX	+ 393	-0.6***
	PBO		

Çalışma PubMed ID	Müdahale	Katılımcılar	HAQ-DI/ % (0 M- HAQ Skorumu başarma veya 0.3 azaltma)
	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***

Çalışma PubMed ID	Müdahale	Katılımcılar	HAQ-DI/ % (0 M- HAQ Skorumu başarma veya 0.3 azaltma)
	ABA	116	19
	MTX	116	12
<i>Tofacitinib</i>			
27002108	MTX + PBO	37	7.3
	TOFA	36	7.5
	TOFA + MTX	36	7.6***
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***

Çalışma PubMed ID	Müdahale	Katılımcılar	HAQ-DI/ % (0 M- HAQ Skorumu başarma veya 0.3 azaltma)
27734232	MTX + 40 PBO		-0.28
	TOFA + 94 MTX		-0.68***
DOI: 10.1056/NEJMoa1310476	MTX 186		-0.7
	TOFA 373		-0.9***
<i>Conventional synthetic + biologics</i>			
23755969	MTX + 178 SSZ + HCQ		-0.46
	ETN + 175 MTX		-0.64***
22508468	ETN + 244 MTX		-0.1***
	MTX + 132 SSZ + HCQ		0
	MTX + 104 SSZ + LEF		-0.45***
	Anti-TNF 101		-0.3

Çalışma PubMed ID	Müdahale	Katılımcılar	HAQ-DI/ % (0 M- HAQ Skorumu başarma veya 0.3 azaltma)
<i>Head to head biologics</i>			
18055472	MTX	+ 110	-1.48
	PBO		
	IFX	+ 165	-2.25
	MTX		
	ABA	+ 156	-2.53***
	MTX		
21360491	Anti-TNF	18	0.70%
	+ MTX + PBO		
	Anti-TNF	33	-22%***
	+ RTX + MTX		
16935912	ABA	+ 85	-0.3***
	ETN		
	ETN	+ 36	-0.2
	PBO		
27654603	NON- TNFI	146	-0.43***
	Alternate Anti-TNF	146	-0.38
24442884	RTX	604	-0.6***

Çalışma PubMed ID	Müdahale	Katılımcılar	HAQ-DI/ % (0 M-HAQ Skorumu başarma veya 0.3 azaltma)
	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
<i>Leflunomide</i>			
10573044	MTX + PBO	182	7.6***
	LEF + PBO	182	4.6
<i>Adalimumab</i>			
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***
<i>Certolizumab</i>			
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
<i>Etanercept</i>			
24618266	MTX + PBO	55	6.93
	ETN + MTX	55	8.1***
18794178	ETN	103	25%
	ETN + SSZ	101	30%***
	SSZ	50	0%
<i>Golimumab</i>			
20131276	MTX + PBO	129	9.3***
	GOL	257	6

	GOL + MTX	257	9.1
<i>Infliximab</i>			
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%***
<i>Rituximab</i>			
20488885	MTX + PBO	172	2.49****
	RTX + MTX	170	5.7
<i>Tocilizumab</i>			
22562983	TCZ + MTX	277	-5.97***
	TCZ + PBO	276	-5.19
18358926	MTX + PBO	204	5
	TCZ + MTX	205	9.7***
<i>Abatacept</i>			
19124524	MTX + PBO	253	9.18
	ABA + MTX	256	11.68***
18383390	ABA + MTX	378	9.7***
	MTX + PBO	161	6.4

<i>Tofacitinib</i>			
25186034	MTX + PBO	66	49.1
	TOFA + MTX	134	66.4***
<i>Conventional synthetic + biologics</i>			
	MTX + SSZ + LEF	104	
	Anti-TNF	101	Better***
<i>Head to head biologics</i>			
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 DMAR D'lar (%)	MTX müdahalesinde MTX dozu (mg/hafta)	Hastalık süresi (yıl)	DA S28	HA Q-DI
Strand, 2013	USA	52	MTX ———— TOFA	46 2	100	100	NR	NR	NR	NR
Strand, 2017	USA	52	TOFA ———— TOFA + MTX ———— ADA + MTX	11 46	NR	NR	20	NR	NR	NR
Weinblatt, 2013	USA	52	ABA + MTX ———— ADA + MTX	64 6	100	100	NR	1.8	5.5	NR
Fleischmann, 2013	International	104	ABA + MTX	64 6	100	100	NR	NR	NR	NR

Çalışma	Ülke	Süre (hafta)	Müdahale	N	MTX öncesi (%)	MTX dahil önceki DMAR D'lar (%)	MTX müdahalesinde MTX dozu (mg/hafta)	Hastalık süresi (yıl)	DA S28	HA Q-DI
			ADA + MTX							
Koehm, 2017	International	24	TCZ — ADA	32 5	100	100	NR	NR	NR	NR
Alten, 2014	Germany	104	TOFA — MTX	39 2	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Burmester, 2015	Germany	24	MTX — TCZ	57 9	0	0	NR	NR	6.6	1.5 2
Emery, 2013a	UK	52	MTX — MTX + GOL	31 9	0	0	NR	NR	NR	NR
Emery, 2013b	International	26	ADA + MTX — MTX + PBO	10 32	0	0	NR	NR	NR	NR

Çalışma	Ülke	Süre (hafta)	Müdahale	N	MTX öncesi (%)	MTX dahil önceki DMARD'lar (%)	MTX müdahalesinde MTX dozu (mg/hafta)	Hastalık süresi (yıl)	DA S28	HA Q-DI
Kremer, 2017	USA	52	TCZ + MTX TCZ	29 6	100	100	15	6.8	6.3	NR
Kavanaugh, 2012	International	52	ADA + MTX MTX + PBO	10 32	0	0	NR	1.5	NR	NR
O'dell, 2012	International	48	MTX + SSZ + HCQ MTX + ETN	35 3	100	100	19.6	5.2	5.8	NR
Fleischmann, 2012	International	78	ADA + MTX MTX + PBO	92 6	0	0	NR	<1	NR	NR

Çalışma	Ülke	Süre (hafta)	Müdahale	N	MTX öncesi (%)	MTX dahil önceki DMARD'lar (%)	MTX müdahalesinde MTX dozu (mg/hafta)	Hastalık süresi (yıl)	DA S28	HA Q-DI
Detert, 2012	Germany	48	ADA + MTX MTX + PBO	17 2	0	0	15	0.2	6.2	1.4
Weinblatt, 2014	USA	52	GOL + MTX MTX + PBO	39 3	100	100	20	NR	NR	NR
Harrold, 2016	USA	26	TCZ + TNF + MTX	43 1	100	100	10	NR	NR	NR
Kremer, 2013	USA	260	TCZ + MTX MTX + PBO	11 90	NR	NR	NR	8.96	NR	NR
Detert, 2013	Germany	48	ADA + MTX	17 2	NR	NR	15	1.7	6.3	NR

Çalışma	Ülke	Süre (hafta)	Müdahale	N	MTX öncesi (%)	MTX dahil önceki DMAR D'lar (%)	MTX müdahalesinde MTX dozu (mg/hafta)	Hastalık süresi (yıl)	DA S28	HA Q-DI
			MTX + PBO							
De Filippis, 2014	Italy	52	ENT INF	54	100	NR	NR	NR	NR	NR
Weinblatt, 2014	USA	104	ABA + MTX ADA + MTX	64 6	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Kremer, 2017	USA	NR	TCZ ICZ + MTX	29 4	NR	NR	NR	NR	NR	NR

EK 7 Tablo 10. Seçilen konferans sunumlarından rapor edilen sonuçlar

	Müdahale	Katılımcılar	ACR 50 yanıtlanabilir	Remisyon (DAS2 8)	Radyolojik progresyon ortalaması değişim	Yan etkililer	HAQ-DI/% M-HAQ Skoru nu 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
Weinblatt, 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

	Müdahale	Katılımcılar	ACR 50 yanıtı arı	Remisyon (DAS2 8)	Radyolojik progresyon ortalam a değişim	Yan etkil er	HAQ-DI/% M-HAQ Skoru nu baş ar ma veya 0.3 azalt ma)	Yaşam kalitesi ortalam ası değişim i SF36
	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
Burmeste r, 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

	Müdahale	Katılımcılar	ACR 50 yanıtı arı	Remisyon (DAS2 8)	Radyolojik progresyon ortalam a değişim	Yan etkil er	HAQ-DI/% M-HAQ Skoru nu baş ar ma veya 0.3 azalt ma)	Yaşam kalitesi ortalam ası değişim i SF36
	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
Kremer, 2017	ABA + MTX	148	NR	NR	NR	0.01	NR	NR
	ADA + MTX	148	NR	NR	NR	0.02	NR	NR
Kavanau gh, 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

	Müdahale	Katılımcılar	ACR 50 yanıtı arı	Remisyon (DAS2 8)	Radyolojik progresyon ortalam a değişim	Yan etkil er	HAQ-DI/% M-HAQ Skoru nu baş ar ma veya 0.3 azalt ma)	Yaşam kalitesi ortalam ası değişim i SF36
	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
Weinblatt , 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

	Müdahale	Katılımcılar	ACR 50 yanıtı arı	Remisyon (DAS2 8)	Radyolojik progresyon ortalam a değişim	Yan etkil er	HAQ-DI/% M-HAQ Skoru nu baş ar ma veya 0.3 azalt ma)	Yaşam kalitesi ortalam ası değişim i SF36
	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
De Filippis, 2014	ABA + MTX	18	54.40 %	NR	NR	NR		NR
	ADA + MTX	36	74.40 %	NR	NR	NR	Better	NR
Weinblatt , 2014	ABA + MTX	318	44.70 %	-2.35	84.80%	NR	54.10 %	NR

	Müdahale	Katılımcılar	ACR 50 yanıtı arı	Remisyon (DAS2 8)	Radyolojik progresyon ortalam a değişim	Yan etkil er	HAQ-DI/% M-HAQ Skoru nu baş ar ma veya 0.3 azalt ma)	Yaşam kalitesi ortalam ası değişim i SF36
	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