

المنتج الدوائي بين المنفعة و الضرر: نحو مقارنة مُشتركة للموازنة بين الفوائد و المخاطر

Pharmaceutical product between benefit and harm: towards a common approach To balance benefits and risks

عبيد عبد المؤمن*

جامعة الإخوة منتوري قسنطينة 1 (الجزائر)، momen.21@live.com

تاريخ الاستلام: 2020/02/15 تاريخ القبول: 2020/04/20 تاريخ النشر: 2020/06/01

ملخص:

يعد التقييم المقارن أو تقييم الفوائد (الآثار الإيجابية) والمخاطر (الأضرار المحتملة) لمختلف الخيارات الطبية للعلاج أو الوقاية أو التشخيص، أمرًا ضروريًا للصحة العامة، بحيث يتم ذلك أثناء البحث والتطوير بشأن منتجات دوائية جديدة، أو أثناء العمليات الطبية (مثل الجراحة)، أو عن طريق هيئة ضبط تتفاوض بشأن الموافقة على المنتج أو سحبه من السوق، أو إجراءً من قبل الطبيب نيابة عن المريض، أو عن طريق المريض بذاته. ، إن هذا التقييم، سواء كان ضمنيًا أو صريحًا، يعتبر حجر الزاوية في عملية صنع القرار المرتبط بالطب والرعاية الصحية.

الكلمات المفتاحية:

المنتج الدوائي؛ الفوائد-المخاطر؛ السلطات التنظيمية؛ المريض؛ التجارب السريرية؛ ترخيص التسويق.

Abstract: A comparative assessment of the positive effects and potential hazards of various treatment, prevention or diagnostic protocols is necessary for public health research. In the development of new drug products, or in the medical process, such as surgery, or through product approval or market exit negotiations, or by doctors representing patients, or The patient's own way. This assessment, implicit or explicit, is the cornerstone of the health and health decision-making process.

Keywords: Drug; interest; risk; regulatory authority; patient; clinical trial; marketing; license.

* المؤلف المرسل.

مقدمة:

تشكل موازنة الفوائد والمخاطر جزءا لا يتجزأ من الحياة اليومية الشخصية والمالية والمهنية للبشر؛ ومع ذلك، لا يوجد توافق تام على كيفية قياس ذلك والتعبير عنه في مجال تلقي العلاج، على سبيل المثال: قد يتمكن الدواء من معالجة السرطان أو أن يعالج بنجاح العدوى الشديدة دون التسبب في آثار سلبية خطيرة؛ وقد يستخدم لعلاج آلام العضلات العابرة، ولكنه يؤدي إلى تهيجات جلدية متكررة، وفي كل من هذه الحالات، يكون التوازن بين المخاطر والفوائد واضحا¹،. لكن معظم الخيارات العلاجية ليست سهلة جدا، وكثيرا ما تتعلق بفوائد ومخاطر هامشية يصعب تقييمها، علاوة عن ذلك، فإن المعلومات التحريية نفسها عن المخاطر والفوائد المترتبة على الأدوية المبتكرة، قد تفسر بشكل مختلف من قبل المطورين (مخابر وشركات الأدوية)، وهيئات التنظيمية (سلطات الضبط)، والعاملين في مجال الرعاية الصحية (الأطباء) وحتى المرضى،. ومع تطوير و إنتاج أدوية جديدة لعلاج الأمراض التي لم تكن قابلة للعلاج حتى الآن، أضحت هنالك ضرورة لمشاركة كل الأطراف المعنية في تقرير ما إذا كانت إمكانية تحقيق (المنفعة) تفوق قدرة هذه المنتجات على إحداث (الضرر).

استنادا على هذا الطرح، ينبغي التساؤل: كيف يتم إنشاء توازن الفوائد والمخاطر في الدواء؟ أو بمعنى آخر، كيف تقرر سلطات الضبط فيما إذا كانت الفوائد تفوق المخاطر في المنتج الدوائي؟

أثار هذا السؤال الأساسي هذه المساهمة، ليس فقط لأن الموازنة بين الفوائد والمخاطر ربما تكون واحدة من أصعب المهام لأي شخص يشارك في تطوير أدوية جديدة، أو في إعادة تقييم الأدوية التي يتم تسويقها بعد الموافقة عليها، بل لأن وضع أساليب أو نماذج أو أدوات، يمكن استخدامها لمساعدة سلطات الضبط وغيرها في تحديد التوازن العام بين المخاطر و الفوائد المرتبطة بالأدوية، لازال بحاجة للبحث.

وبما أن هذه السلطات ليست الجهة الوحيدة صاحبة المصلحة فيما يتعلق بالأدوية، ينبغي النظر في هذه المسائل في سياق الطريقة التي يقرر بها أصحاب المصلحة الآخرون (شركات الأدوية، والأطباء، والمرضى) فيما إذا كانت فوائد المنتجات الدوائية تفوق المخاطر.

تقدم هذه المساهمة استعراضا للكيفية التي تطورت بها المفاهيم الحالية (للفوائد والمخاطر) في تقييم الأدوية (أولا)، وكيف تفسر الأنظمة الضبطية هذه المفاهيم في بلدان مختلفة: الإتحاد الأوروبي، الولايات المتحدة، الجزائر (ثانيا)، وصولا إلى وصف الآراء والتصورات المتعلقة - بالفوائد والمخاطر المترتبة على الأدوية- للمهنيين المشاركين في تقييم المخاطر والفوائد، وهم شركات الأدوية، والأطباء المعالجين، مع الأخذ في الحسبان إشراك المرضى (ثالثا).

أولا : مفهوم ونطاق تقييم (منافع - مخاطر) المنتج الدوائي

1- الخلفية التاريخية

نشأت فكرة ضبط الأدوية الحديثة سنة (1957) بعد مأساة الثاليدومايد (Thalidomide)، التي كانت بلا شك الحدث السليبي الأكثر أهمية في تاريخ الأدوية، لأن التأثيرات السامة للدواء تم التعبير عنها من خلال الأضرار التي لحقت الجنين بين الأيام الأربعين والخمسين من الحمل، بعد أن تناولت الأمهات جرعات علاجية من الدواء باعتباره مهدئاً أو منوم خلال فترة الحمل، ولد الأطفال بتشوهات مميزة في الأطراف (قصر أو غياب تام للعظام الطويلة، وتعلق اليدين والقدمين، أو غيابهما كلياً)².

ولقد أدت كارثة سابقة في عام (1938)، عندما حدثت أكثر من (100) حالة وفاة في الولايات المتحدة، بسبب استهلاك "ليكسير من سلفانيلاميد" ("Elixir of Sulfanilamide") يحتوي على مذيب سام، إلى وضع تشريعات جديدة في الولايات المتحدة، حيث تعين تسجيل مصنعي الأدوية، واضطروا إلى إجراء اختبارات السلامة، وتعرضوا لتفتيش المصانع والاستيلاء على المنتجات المخالفة³.

لقد أدت مأساة (الثاليدومايد) إلى تعزيز العملية التنظيمية، ولا سيما فيما يتعلق بالأدوية الموصوفة، وإدخال شرط تقدم "ما قبل التسويق" إلى السلطات التنظيمية في الولايات المتحدة وكذلك في أوروبا.

2- المقصود بتقييم الفوائد والمخاطر:

حدد عدد من المؤلفين عبارة "الفوائد" و"المخاطر"، واقترح بعضهم استخدام مصطلحات أخرى لأن مصطلح "تقييم مخاطر الفوائد" غير صحيح في نظرهم.

في الجزائر، يعرف الدكتور (آيت حمو) "مخاطر الدواء" في هذا السياق، بأنه "الفاعل الضار للدواء" وهو: "رد فعل ضار وغير مرغوب فيه، يحدث عند تناول جرعات تستخدم عادة في البشر للوقاية أو التشخيص أو علاج المرض أو تعديل الوظيفة الفيزيولوجية"⁴.

وفي عرضه لطريقة المساءلة "la méthode d'imputabilité"، قام الدكتور آيت حمو بتعريف مصطلح المساءلة بوضوح ومكانته في اليقظة الدوائية، موضحاً بأنه: "تقييم عيادي منتظم للعلاقة السببية التي قد توجد بين حدث ضار وإدارة دواء"⁵.

في سنة (2018) حددت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA)، في معلوماًها للمستهلكين، فوائد ومخاطر الأدوية على أنها: (الفوائد): "الآثار المفيدة التي تحصل عليها عند استخدامها، مثل خفض ضغط الدم أو علاج العدوى أو تخفيف الألم..

- (مخاطر الأدوية): "هي فرص حدوث شيء غير مرغوب فيه أو غير متوقع لك عند استخدامه"⁶.

في السياق ذاته، استخدم المركز المتعاون مع منظمة الصحة العالمية (WHO) للرصد الدولي للأدوية (Uppsala)⁷ تعاريف مماثلة (للفائدة) باعتبارها: "الصالح العلاجي المثبت للمنتج"؛ بحيث يجب أن يشمل

أيضاً: "التقييم الشخصي للمريض لتأثيراته". وأن "الخطر" هو: ("احتمال حدوث ضرر")، وخلص إلى أن الفرق المهم بين (الفوائد والمخاطر) هو أن "الفائدة": هي "كمية" (في الطب الوقائي، حجم الخسارة أو الضرر الذي تم تجنبه)، في حين أن "الخطر" هو احتمال (حدوث ضرر حدث غير مُوآتٍ).

في كثير من الأحيان يتم استخدام مصطلح: "نسبة الفائدة / نسبة الخطر"، ولكن العديد من المؤلفين جادلوا بأن هذا المصطلح غالباً ما يكون غير دقيق، نظراً لأن المنفعة والمخاطر ليستا من نفس الطبيعة، فلا يمكن لأحد أن يزعمها حقاً. وفي هذا الصدد، ورد في تقرير مجلس المنظمات الدولية للعلوم الطبية (CIOMS)⁸، أنه بالنسبة للعديد من تقييمات الفوائد والمخاطر، لا يمكن مقارنة الفوائد أو المخاطر بسهولة أو بشكل مناسب من الناحية الكمية. وبالتالي، فإن كلمة "نسبة"، وهي مصطلح رياضي، تستخدم بشكل غير صحيح في هذا السياق.

مصطلح "التوازن بين المنافع والمخاطر" هو مصطلح أكثر عمومية وبالتالي أكثر ملائمة، ويستخدم على سبيل المثال في التشريعات الصيدلانية الجديدة للإتحاد الأوروبي (مثلما سيأتي بيانه لاحقاً) ويعرف باسم "تقييم الآثار العلاجية الإيجابية للمنتج الطبي فيما يتعلق بالمخاطر"⁹.

وهناك من يرى بأن عبارة "الخطر - الفوائد" غامضة وأنها استخدمت في العديد من السياقات المختلفة، وأن المصطلحات الأنسب في مجال الأدوية هي "الفائدة" و"الضرر"، وليس "الفائدة" و"المخاطرة". ولذلك فإن المصطلح المفضل في نظرهم هو: "تقييم الجدارة" لأنه يشير بوضوح إلى تحديد قيمة الدواء في سياق معين¹⁰.

3- المراحل والمفاهيم في تقييم المخاطر و الفوائد

بعد توضيح السياق التاريخي، والمقصود بالتقييم، ينبغي التساؤل: متى يستخدم تقييم المخاطر والفوائد؟ يتم استخدام تقييم الفوائد والمخاطر خلال المراحل المختلفة من "دورة حياة الدواء": أثناء تطوير دواء جديد (3-1)، وخلال مرحلة الموافقة على دواء جديد (3-2)، ولإعادة تقييم الأدوية التي يتم تسويقها بعد الموافقة عليها (3-3).

ويرد أدناه وصف موجز لكيفية استخدام تقييم المنافع والمخاطر خلال هذه المراحل الثلاث.

3-1- تقييم المنافع والمخاطر أثناء تطوير دواء جديد

تعدّ عملية إجراء تجارب سريرية (علاجية) على الكائن البشري، المرحلة الأكثر أهمية في المسار التنظيمي، حيث أن النتائج تثبت سلامة وفعالية الدواء لدى البشر، وفي النهاية تحديد ما إذا كان بالإمكان تقديم طلب ترخيص تسويق ناجح أم لا. كما أنها تمثل المرحلة التي تبدأ فيها مشاركة واسعة النطاق مع السلطات التنظيمية فيما يتعلق بالدواء قيد التطوير. هناك لوائح عديدة تحكم إجراء التجارب السريرية، تتمثل أغراضها الأساسية في ضمان حماية سلامة ورفاهية وحقوق الأشخاص المشاركين في التجارب، وجمع البيانات المفيدة والصحيحة من الناحية العلمية¹¹.

إن الهدف العام من التجارب السريرية هو إنشاء علاج دوائي آمن وفعال في البشر، إلى الحد الذي تكون فيه العلاقة بين المخاطرة والمنفعة مقبولة.

تشكل ملامح السلامة والفعالية للدواء الجديد تدريجياً على مسار التطوير، ولكن لن يتم توضيحها بالكامل إلا عندما ينتهي الدواء من تطوره. كما أنه في حين يتم في المراحل الأولى من التطوير، تركيز الاهتمام على البيانات الحيوانية، لأن هذه البيانات هي أساسا البيانات الوحيدة المتاحة، فإن التجربة البشرية تصبح أكثر أهمية مع تقدم التطوير¹²، (وتمثل الطريقة الرئيسية لإدماج الاعتبارات المتعلقة (بالمخاطر و الفوائد) خلال هذه المرحلة في استخدام الحد الأدنى من العقبات المقبولة)¹³.

وتحدد هذه المعايير تحديدا أنواع وحجم الأنشطة التي يجب أن تكون لدى الشركة (أو لا يجب أن تكون لديها) في كل مرحلة من مراحل التطوير، من أجل إحراز مزيد من التقدم. والأساس المنطقي لإنشاء هذه العقبات، التي تشكل أساسا "عقبات في مجالي الفائدة والمخاطر"، هو أنه ما لم يستوفي المطور المعايير الدنيا، فلا يوجد سبب يذكر لمواصلة تطويره. وثمة عامل هام في هذا الصدد هو أن الشركة التي تقوم بتطوير دواء جديد قد لا تكون على علم بمنافس لديه دواء أكثر أمانا أو أكثر فعالية قيد التطوير. إن تقديم منتج تنافسي رئيسي يمكن أن يغيّر فوراً ما كان يمكن أن يكون تقدماً هاما في العلاج، إلى منتج لن توافق عليه هيئة تنظيمية أو لن يكون متاحا على نطاق واسع¹⁴.

وفقاً لـ (John J. Tobin and Gary Walsh) يمكن تقسيم عملية إجراء تجارب سريرية للحصول على "موافقة على الدواء" إلى ثلاث مراحل متتالية¹⁵ وهي:

- تجارب المرحلة الأولى

الهدف الأساسي من تجربة المرحلة الأولى هو تقييم سلامة الدواء لدى البشر. تجرى الدراسات عادة في المتطوعين الذكور الأصحاء، على الرغم من أنه يمكن استخدام فئات محددة من الموضوع في بعض الحالات. على سبيل المثال، لتجنب خطر انخفاض ضغط الدم، فإن الأشخاص الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم الخفيف سيكونون أكثر ملائمة لتقييم الأدوية الخافضة لضغط الدم، بينما من المحتمل أن يتم استخدام المرضى في حالة الأدوية التي يُتوقع أن تحدث تأثيرات سامة كبيرة (على سبيل المثال، الأدوية السامة للخلايا قد يتم تقديم مكافأة للمشاركة في الدراسة). يتراوح عدد الموضوعات عادة بين (10) و (100) شخص. ستبدأ الدراسة بإعطاء جرعات منخفضة، وفقاً للبيانات غير السريرية. ومع تقدم الدراسة - بشرط عدم وجود مؤشرات على أنها غير آمنة للقيام بذلك -، قد يتم زيادة مستويات الجرعة إلى ما بعد المدى العلاجي المتوقع. يتم مراقبة الأشخاص عن

كشبت بحثًا عن التغييرات في العلامات الحيوية (ضغط الدم، معدل ضربات القلب، درجة حرارة الجسم، إلخ) وظهر أي آثار جانبية ضارة (الغثيان، النعاس، الألم، الصداع، التهيج، تساقط الشعر، إلخ)¹⁶.

تؤخذ عينات من الدم والإفرازات لتحليل المختبر. من المتوقع، في نهاية هذه المرحلة، أن يكون لدينا تقدير أولي للجرعة القصوى التي يمكن تحملها بأمان في البشر، وكذلك لمحة أساسية عن "السلوك الدوائي للعقار". واعتمادًا على توافر المؤشرات التحليلية المناسبة، يمكن أيضًا إنشاء "بيانات الفعالية الدوائية" و"الفعالية الإرشادية". يجب تحليل البيانات التي تم الحصول عليها وتحليلها بعناية بحيث يمكن، بناءً على النتائج، تخطيط تجارب المرحلة الثانية المناسبة. تجارب المرحلة الأولى قصيرة نسبيًا، وعادة ما تكتمل في غضون عام.

- تجارب المرحلة الثانية

الهدف الأساسي من تجارب المرحلة الثانية هو "استكشاف الفعالية العلاجية لدى المرضى". قد يتراوح عدد الأشخاص بين (50) و (500)، ويمكن اختيار المرضى بناءً على "معايير تقييمية" محددة؛ على سبيل المثال، أولئك الذين يعانون فقط من الحالة قيد الدراسة، مرحلة المرض، العمر، وهلم جرا. الهدف المهم لهذه المرحلة هو "تحديد مستوى الجرعة" و"نظام المعالجة" لتجارب المرحلة الثالثة. قد تبدأ التجارب بإجراء دراسات قصيرة المدى في عدد صغير من المرضى، قبل إجراء المزيد من الدراسات الشاملة. مرة أخرى، سيتم مراقبة الموضوعات بحثًا عن أي آثار جانبية غير مرغوب فيها أو تغييرات في العلامات الحيوية. ومع ذلك، فإن الدافع الرئيسي للدراسات هو إظهار أنه يمكن الحصول على الآثار العلاجية المفيدة، وتحديد السلوك الأساسي للجرعة والاستجابة للعقار لدى البشر. قد تتضمن الدراسات أيضًا تحديد أو التحقق من علامات مريحة أو نقاط النهاية التي يمكن استخدامها كمؤشرات لفعالية الدراسات اللاحقة.

ومن أجل تقديم دليل موضوعي على التأثير العلاجي المفيد، تتم مقارنة مجموعات المرضى الذين يتلقون العلاج بالمجموعات المرجعية أو الضابطة التي تلقت إما علاجًا وهميًا غير نشط أو العلاج القياسي الحالي. هذا، وقد تستمر تجارب المرحلة الثانية من سنة إلى سنتين.

- تجارب المرحلة الثالثة

الغرض من تجارب المرحلة الثالثة هو "تأكيد السلامة والفعالية العلاجية للدواء" في مجموعة واسعة من الموضوعات. يمكن أن يشمل ذلك دراسة المجموعات التي تختلف من حيث العمر أو الجنس أو مرحلة المرض أو الحالات الطبية أو الفسيولوجية الإضافية (مثل فشل الكلى أو الكبد أو الحمل أو الإرضاع من الثدي) أو العلاج الدوائي الموجود أو الخلفية العرقية. وبالتالي، سيكون عدد الأشخاص المطلوبين أكبر بكثير من تجارب المرحلة الثانية، ويمكن أن يقترب بسهولة من (2000) شخص أو يزيد عليهم، اعتمادًا على الدواء المحدد.

من أجل الحصول على عدد وتنوع الموضوعات، تعد الدراسات متعددة المراكز - أو متعددة البلدان **Multire gional clinicaltrials (MRCTs)** - شائعة في هذه المرحلة¹⁷. هذه هي أيضاً المرحلة التي يتم فيها إجراء تجارب على التعرض الطويل للأدوية المخصصة للإعطاء على مدار فترات طويلة. وبالتالي، قد تستغرق هذه المرحلة من (3) إلى (5) سنوات، أو حتى أطول من ذلك، لإكمالها. توفر دراسات المرحلة الثالثة فهماً شاملاً لسلامة وفعالية الدواء، وعند الانتهاء يجب أن يحدد مطور الدواء ويؤكد: . نوع المرضى/ الحالات، التي تستفيد من العلاج (مؤشرات للاستخدام)؛ . الحالات/ الظروف، التي لا ينبغي فيها وصف الدواء (الموانع)؛ . نظام الجرعة المناسبة؛ . الآثار الجانبية الضارة المحتملة.

تشكل البيانات المستقاة من التجارب السريرية، الجزء الأكثر أهمية في التقدم للحصول على ترخيص التسويق. في حالة الأدوية ذات الاستخدامات العلاجية المتعددة، قد يختار المطور تقديم طلب للحصول على إشارة واحدة فقط للاستخدام، مع الاستمرار في التجارب لدعم المؤشرات الأخرى. بالتوازي مع التجارب السريرية، ستستمر الدراسات غير السريرية المتميزة. قد يتضمن ذلك "تحسين صياغة الدواء" كما تمليه نتائج التجارب السريرية، وإجراء "دراسات الاستقرار على المنتج النهائي للدواء"¹⁸.

من الواضح أن بيانات المرحلة الثالثة تتيح أفضل فرصة لإجراء تقييم ذي مغزى "للمخاطر والفوائد" قبل دخول الدواء إلى الأسواق، وهي أساس تقييم "المخاطر و الفوائد" من جانب السلطات التنظيمية.

- 2-3 - تقييم المخاطر و الفوائد خلال عملية الموافقة على دواء جديد

إن القرارات المتعلقة بتوازن "المخاطر - الفوائد" بين الأدوية الجديدة التي تتخذها السلطات التنظيمية، تستند عموماً إلى التشريعات المعمول بها، وهو أمر مماثل في جميع أنحاء العالم الغربي. ومع ذلك، يمكن لمختلف السلطات التنظيمية أن تتخذ قرارات مختلفة استناداً إلى نفس البيانات، وذلك بسبب الاختلافات في الآراء والتفسيرات الإدارية والعلمية¹⁹. وبالإضافة إلى ذلك، يتعين على السلطات التنظيمية أن تتخذ قرارات تستند إلى بيانات غير مكتملة، مع إتاحة المزيد من بيانات السلامة والفعالية أثناء تسويق الدواء. كما أنها تقارن بين الدواء الجديد والبدائل المتاحة، وفي هذا الصدد، فقد أوضحت لجنة الاتحاد الأوروبي (CHMP) للمنتجات الطبية البشرية (Committee for Human Medicinal Products) أنها لن توافق على علاج له "مخاطر بحيث تكون الاستفادة منه أقل من العلاج الحالي".

يظل تقييم المنافع والمخاطر "مفهوماً" إلى حد كبير وليس "ممارسة روتينية في البيئة التنظيمية الحالية". على الرغم من أن الجميع متفقون على ضرورة إجراء مثل هذا التقييم، إلا أن قلة منهم يمكن أن تتوصل إلى التفاصيل لتنفيذها بالفعل. أشار الأستاذ (Shayne C. Gad) إلى قلة الاهتمام بقضايا الفوائد والمخاطر باعتباره أحد المشاكل التي تؤخر عملية المراجعة والموافقة في كثير من الأحيان. ومع ذلك، نادراً ما تتلقى شركات الأدوية أي إرشادات من السلطات التنظيمية فيما يتعلق بأساسيات ومحتوى حزمة تقييم الفوائد والمخاطر ذات الصلة.²⁰

- 3-3 - تقييم مخاطر الفوائد خلال إعادة تقييم الأدوية المسوقة بعد الموافقة

في الوقت الذي يتم فيه اعتماد الأدوية مبدئياً من قبل السلطات التنظيمية، ستكون الأدلة على الفعالية والسلامة مضمونة إلى حد ما²¹. ومع ذلك، في تلك المرحلة، غالباً ما يتم إثبات الفعالية في عدد محدود من المرضى في ظل مجموعة ضيقة من الحالات، والسلامة في عدد قليل نسبياً من المرضى.

خلال فترة ما بعد التسويق، قد تتراكم الأدلة لتوحي بأن الفعالية كبيرة في مجموعة أوسع من المرضى، مما أشير إليه أصلاً أو أن الدواء له تأثير حقيقي على النتائج السريرية بدلاً من النتائج البديلة، وأن السلامة أثناء الاستخدام طويل الأمد في عدد أكبر من السكان غير المتجانسة هو مقبول. بدلاً من ذلك، قد يبدو أن الفعالية أقل إرضاءً مما كان يعتقد في الأصل، الأمر الذي يؤدي لنقص في السلامة.

وبصرف النظر عن المعلومات الجديدة المتعلقة بالدواء ذاته، فإن العوامل الخارجية التي لا تنطوي على الدواء قد تغير ميزان المخاطرة. وتشمل هذه التدابير إدخال أدوية جديدة أو علاج مختلط أو طرائق أخرى تنافس الدواء الأصلي.²²

بعد تقييم "المخاطر- الفوائد" للدواء المسوق استناداً إلى معلومات جديدة، سيكون من الضروري أحياناً إتخاذ إجراءات إما لزيادة فائدة الدواء عن طريق تحسين استخدامه العقلائي، أو الحد من المخاطر، عادة عن طريق 'تقييد استخدامه'. وفيما يتعلق بالأدوية الجديدة، تجري منذ تسعينيات القرن الماضي، وضع خطط رسمية لإدارة المخاطر تهدف إلى التقليل إلى أدنى حد من المخاطر، مع زيادة الآثار المفيدة للدواء إلى أقصى حد، عن طريق ضمان استخدامه على النحو السليم من جانب المرضى المناسبين في الحالات المرضية المناسبة. وإذا حكم على التوازن الإجمالي للفوائد والمخاطر بأنه سلبى، يمكن سحب الدواء إذا لم يمكن تحديد إستراتيجيات للحد من المخاطر التي من شأنها أن تحوّل التوازن بعيداً عن المخاطر.²³

ثانياً: لمحة عن الأنظمة الضبطية لتقييم مخاطر وفوائد المنتجات الدوائية

المنتجات الصيدلانية هي الدعامة الأساسية للوقاية من الأمراض وعلاجها وتشخيصها. ومع ذلك، فإن الأدوية الحديثة، رغم كونها فعالة من الناحية العلاجية، فإن لديها أيضاً احتمال إحداث الضرر. إن تحقيق التوازن بين التأثيرات المرغوبة (الفوائد) والتأثيرات غير المرغوب فيها (المخاطر) للمنتجات الدوائية، هي المهمة الأساسية

لسلطات الضبط (تقييم المخاطر والمنافع)، سواء في دول الإتحاد الأوروبي (1)، أو الولايات المتحدة (2) أو في الجزائر (3).

1- النظام الضبطي الأوروبي لتقييم المخاطر والفوائد

على سبيل المقارنة: توضح قوانين الأدوية التي صدرت في الولايات المتحدة في عام 1962 وفي ألمانيا في الأعوام 1961 و 1964 و 1976، أوجه التشابه الرئيسية والاختلافات المثيرة، في كيفية استجابة المجتمعات للأحداث البارزة سياسياً مثل كارثة الثاليدومايد.. لقد عمل المنظمون (Regulators) في كلا البلدين مع المهنيين الطبيين وشركات الأدوية، لإضفاء الطابع الرسمي تدريجياً على نموذج من أربع مراحل للتقييم السريري. بموجب هذا النهج، تنتج المرحلة الأولى "بيانات عن الدواء والديناميكا الدوائية" في الأشخاص الأصحاء؛ تتكون المرحلة الثانية من "دراسات علاجية محكومة على أعداد صغيرة من المرضى المصابين بالمرض المستهدف"؛ المرحلة الثالثة تشمل "تجربة سريرية كبيرة أو أكثر"؛ وتجري المرحلة الرابعة من الاختبارات - بما في ذلك الدراسات السريرية الإضافية - بمجرد اعتماد الدواء للتسويق.²⁴

في كلا البلدين، استخدمت شركات الأدوية نتائج الاختبارات لإعداد التقديمات الرسمية للموافقة على التسويق. تباينت التطبيقات بشكل كبير بين البلدان، ولكن بحلول أواخر سبعينيات القرن الماضي، كان عليها أن تتضمن أدلة على أن الدواء، يفى بمعايير الجودة والسلامة والفعالية، وأن الأطباء المؤهلين قد أجروا اختبارات باستخدام طرق أقرتها الدولة.²⁵

اليوم في الإتحاد الأوروبي، يجب أن تستوفي الأدوية "المعايير الحصرية الثلاثة" المنصوص عليها في قانون الجماعة وهي: الجودة والسلامة والفعالية، بغية الحصول على ترخيص تسويقي.²⁶

في التوجيه (2001/83/EC) بشأن قانون الجماعة الأوروبية المتعلق بالمنتجات الطبية المخصصة للاستخدام البشري، المعدل سنة (2012)، ينص على رفض ترخيص التسويق في الحالات الآتية:

(أ) لا يعتبر ميزان المخاطر والفوائد إيجابياً،

(ب) عدم كفاية الكفاءة العلاجية للدواء من قبل مقدم الطلب، أو،

(ج) لم يعلن عن تكوينه النوعي والكمي،

علاوة على ذلك، في دياجة هذا التوجيه، يرد ما يلي:

"لا يمكن فحص مفاهيم الضرر والفعالية العلاجية إلا فيما يتعلق ببعضهما البعض، وليس لهما سوى أهمية نسبية اعتماداً على تقدم المعرفة العلمية والاستخدام الذي يهدف إليه المنتج الطبي. توضح البيانات

والمستندات التي يجب أن ترافق طلب الحصول على ترخيص تسويق لمنتج طبي، أن المخاطر المحتملة تفوقها الفعالية العلاجية للمنتج"²⁷.

يتم تعريف مصطلح "المخاطر المتعلقة باستخدام المنتج الطبي" في النقطة (28) من المادة (1)، المسافة البادئة الأولى من التوجيه (EC / 83/2001) المعدل سنة (2012)، على أنها: "أي خطر يتعلق بجودة المنتج الطبي أو سلامته أو فعاليته فيما يتعلق بصحة المرضى أو الصحة العامة، أو أي خطر من الآثار غير المرغوب فيها على البيئة".

يُعرّف مصطلح "توازن المنافع - المخاطر" في النقطة 28 أ من المادة 1 من هذا التوجيه بأنه: "تقييم للآثار العلاجية الإيجابية للمنتج الطبي فيما يتعلق بالمخاطر المحددة في النقطة 28، المسافة البادئة الأولى".

في سنة (2006) أصدر البرلمان الأوروبي مبادئ توجيهية بشأن "تعريف الخطر الجسيم المحتمل على الصحة العامة" في سياق المادة 29 (1) و (2) من التوجيه (EC / 83/2001) سالف الذكر، ولتطبيق هذا المبدأ التوجيهي، تنطبق التعاريف التالية:

- يتم تعريف "المخاطرة" على أنها احتمال وقوع حدث.
- يُعرّف "الخطر الجسيم المحتمل على الصحة العامة" بأنه: "وضع يكون فيه هناك احتمال كبير بأن يؤثر الخطر الجسيم الناتج عن منتج دوائي بشري في سياق استخدامه المقترح على الصحة العامة".
- يعني مصطلح "جسيم" في هذا السياق، الخطر الذي قد يؤدي إلى الوفاة، أو تهديد الحياة، أو قد يؤدي إلى دخول المريض إلى المستشفى أو إطالة أمدته في المستشفى، أو قد يؤدي إلى إعاقة مستمرة أو كبيرة أو عجز أو قد يكون شذوذاً خلقياً / عيب خلقي أو علامات دائمة أو طويلة في البشر المعرضين.
- لقد أقرت هذه المبادئ التوجيهية على أنه: "لا يمكن إجراء تقييم للمخاطر الجسيمة المحتملة على الصحة العامة" بمعزل عن غيره، بل يجب أن يأخذ في الاعتبار الآثار العلاجية الإيجابية للمنتج الطبي المعني".
- وبالتالي، فإن مصطلح "خطر جسيم محتمل على الصحة العامة" كما هو مستخدم في المادة (29) (1) من التوجيه (EC / 83/2001)، يجب فهمه على أنه "يتعلق بالتقييم الشامل لمخاطر المنتج الدوائي"، مع "مراعاة الآثار العلاجية الإيجابية للمنتج الطبي فيما يتعلق بالمخاطر". لذلك، يمكن اعتبار وجود خطر جسيم محتمل على الصحة العامة فيما يتعلق بمنتج طبي معين موجوداً في الظروف التالية²⁸:

- الفعالية:

لا تقدم البيانات المقدمة لدعم الفعالية العلاجية في المؤشرات المقترحة، والسكان المستهدفين ونظام الجرعات المقترح (على النحو المحدد في التصنيف المقترح) مبررات علمية سليمة لمطالبات الفعالية؛ أو أنه لا يوجد دليل كافٍ على التكافؤ الحيوي الذي تظهره المنتجات الطبية العامة للمنتج الطبي المرجعي.

- السلامة:

لا يوفر تقييم (السمية/ السلامة) قبل السريرية وبيانات السلامة السريرية وبيانات ما بعد التسويق²⁹ الدعم الكافي لاستنتاج أن جميع مشكلات السلامة المحتملة للسكان المستهدفين قد تمت معالجتها بشكل مناسب ووافٍ في التصنيف المقترح أو المستوى المطلق، أين تعتبر المخاطر الناتجة عن المنتج الطبي، في سياق استخدامه المقترح، غير مقبولة.

- الجودة:

لا تضمن طرق الإنتاج ومراقبة الجودة المقترحة عدم حدوث نقص كبير في جودة المنتج.

- المنفعة الكلية للمخاطر:

لا يعتبر رصد المخاطرة - المنفعة للمنتج مواتياً، مع مراعاة طبيعة (المخاطر) المحددة والفائدة المحتملة في المؤشرات المقترحة والسكان المرضى المستهدفين.

- معلومات المنتج: المعلومات مضللة أو غير صحيحة بالنسبة للواصفين أو المرضى لضمان الاستخدام الآمن للمنتج الطبي.

يرى العديد من المؤلفين بأن موازنة الفوائد مع المخاطر أمر معقد، حيث أنه ينطوي على³⁰:

- عدم اليقين (يصعب تقدير احتمال الآثار المرغوبة وغير المرغوب فيها، وحجم التأثير، وما إلى ذلك بسبب البيانات المحدودة والمتضاربة أحياناً)،

- أهداف متضاربة (تعظيم الفوائد، تقليل المخاطر)،

- الاختلافات في وجهات النظر (المريض، المجتمع، وجهات النظر التنظيمية)،

- التفضيلات بين الأدوية والعلاجات وسوء تحديد النتائج،

- صعوبة استبدال الآثار ذات الأهمية التفاضلية،

- عدم الاتفاق على معايير التقييم التي يجب استخدامها،

- عدم تجانس الآثار لدى المرضى.

في مواجهة الأبعاد المتعددة للمخاطر في مواجهة المنفعة، تتولى سلطات الضبط تقييم وتوليف الأدلة المتاحة، بناءً على التقييمات النوعية المقدمة من الخبراء. ومع ذلك، فإن الأدلة المستقاة من البحوث في مجال اتخاذ القرارات

السلوكية، تظهر أنه في حين أن تقدير الخبراء مفيد في تقييم عناصر فردية من الأدلة، فإنه أقل جودة في تجميع التقييمات المتعددة. بالإضافة إلى ذلك، يعتمد التفكير التداولي المطلوب، على طرق إرشادية مختلفة لتبسيط المشكلات المعقدة، وغالبًا ما يؤدي إلى تحيزات في الأحكام.

ويرى (Eric Abadie وآخرون) أنه بسبب التعقيد وصعوبة تجميع المعلومات، فإن أساس وعملية القرارات التنظيمية ضمنيان في الغالب. وهذا بدوره يخلق مشكلة في توصيل أسباب ومبررات القرارات التنظيمية. ومع ذلك، فإن الشفافية والاتساق والقابلية للتدقيق والمساءلة العامة للقرارات التنظيمية تخضع لمزيد من التدقيق.

العمليات المنظمة التي يمكن أن تستوعب البيانات، والحكم المستنير للخبراء، والاختلافات في الرأي، وشواغل أصحاب المصلحة، تستخدم بشكل متزايد في قرارات السياسة العامة. تظهر الأبحاث أن إتباع نهج منظم للقرارات يمكن أن يؤدي إلى قرارات مستنيرة بشكل أفضل ويساعد على إضفاء الشرعية على قرارات السياسة³¹.

2- النظام الضبطي الأمريكي لتقييم المخاطر والفوائد

لا تشترط اللوائح الفيدرالية الأمريكية أن تكون العلاجات الجديدة أفضل أو أكثر أمانًا من العلاجات الحالية (ولا لوائح الاتحاد الأوروبي). ومع ذلك، تظهر التجربة حتى الآن أن أفضل حالة للموافقة على دواء جديد، هي الحالات التي يكون فيها المرض شديدًا أو يهدد الحياة والذي لا يوجد له سوى القليل من العلاجات المتاحة أو لا يوجد لها.

لقد تبنى قانون الأدوية في الولايات المتحدة لأول مرة فكرة (المخاطرة) مقابل (الفائدة) في عام (1962). وكان تقدم الأدلة على السلامة قبل التسويق مطلوبًا، أولاً بموجب قانون الأغذية والعقاقير ومستحضرات التجميل الفيدرالية (Federal Food, Drug and Cosmetic Act) لسنة 1938. ومع ذلك، لم يكن الأمر واضحًا حتى تعديلات (Kefauver - Harris Drug) (عام 1962) (Kefauver-Harris Drug Amendments) ومنذ ذلك الحين كان على الشركات إظهار فعالية الدواء قبل التسويق³².

بمجرد موافقة الكونغرس عليه، وسّع قانون عام (1938) من سلطة (FDA) بشكل كبير على تسويق أدوية جديدة. كانت هناك حاجة للمسؤولين لمراجعة نتائج الاختبار قبل السريرية والسريية³³. يمكنهم منع الموافقة على الدواء، عن طريق طلب بيانات اختبار إضافية أو عن طريق الرفض الرسمي للسماح بتسويقه كآلآني:

“ إذا وجد المفوض. . . أن التحقيقات. . . التي قدمت. . . لم تقم بتضمين اختبارات كافية بكل الطرق القابلة للتطبيق بشكل معقول، لإظهار ما إذا كان هذا الدواء آمنًا للاستخدام أم لا، وفقًا للشروط

الموصوفة أو الموصى بها أو المقترحة في التصنيف المقترح. . . يجب عليه (مفوض FDA)، قبل التاريخ الفعلي للتطبيق، أن يصدر قرارا برفض السماح بالتطبيق³⁴،

منذ عام 1962، تم طرح عدد كبير من الأدوية المتطورة في السوق في عدد كبير من المجالات العلاجية مثل: ارتفاع ضغط الدم وفشل القلب وفرط كوليستيرول الدم وانفصام الشخصية والسرطان وفيروس نقص المناعة البشرية (HIV)، إلخ.

لقد تم تحديد دور السلطات التنظيمية جيدا في هذا الصدد، حيث توافق هذه الأخيرة على دواء جديد أو تؤكد الموافقة على دواء مسوق، عندما تقضي بأن فوائد استخدام الدواء تفوق المخاطر التي يتعرض لها السكان المستهدفون، وتضمن أن هذا الدواء موسوم بشكل صحيح وكاف للسكان والاستخدام.

اليوم، تقرر إدارة الأغذية والدواء (FDA) قبل تسويق أي منتج دوائي، ما إذا كانت الدراسات التي قدمها "راعي الدواء" تبين أنها آمنة وفعالة للاستخدام المقصود.

يتعلق هذا القرار بسؤالين:

- (1) هل توفر نتائج الدراسات التي يتم التحكم فيها جيدا دليلاً ملموساً على الفعالية؟
- (2) هل تبين النتائج أن المنتج آمن في حالة استخدامه في وضع العلامات المقترحة (آمن، في هذا السياق، يعني أن فوائد الدواء تبدو تفوق مخاطره).

يركز تحليل (المخاطر- المنافع) الذي يوجه استخدام المنتجات الطبية، على تزويد المريض بالمعلومات اللازمة لتحديد ما إذا كان ينبغي استخدام العلاج أم لا، لا يزال هذا النظام التنظيمي، وإن كان معقداً وأحياناً "محبطاً"، هو المعيار الذهبي في جميع أنحاء العالم³⁵.

علاوة على ذلك، يعد تقييم وإدارة وإبلاغ "ملف تعريف الفوائد والمخاطر الخاصة بالمنتج الصيدلاني" تحدياً علمياً وسياسياً واجتماعياً معقداً. فبمجرد إجراء التقييم، تكون إدارة الأغذية والدواء (FDA) مسئولة عن إدارة كيفية الإبلاغ عن هذه المخاطر واتخاذ قرارات الرعاية الصحية بناءً عليها.

لاستكشاف هذه المشكلات، أجرى "منتدى اكتشاف المنتجات الصيدلانية وتطويرها" ورشة عمل عامة، في واشنطن العاصمة يومي 30 و 31 مايو 2006. بعنوان: "فهم فوائد ومخاطر الأدوية"، بهدف تحقيق فهم أفضل للنظام الحالي المستخدم لتقييم المنفعة والمخاطر، ولتحديد فرص التحسين.

لقد أجمع المتدخلون في هذا المنتدى، على أن ملامح الفوائد والمخاطر للأدوية تتطور باستمرار، حيث يتم جمع بيانات جديدة طوال دورة حياة الدواء، كما ركزت المناقشات على المسائل الآتية:

- (1) تقييم ما قبل السوق، يتم خلاله استخدام بيانات التجارب السريرية لتقييم المنفعة والمخاطر؛

(2) نقل تلك المعلومات إلى الأطباء الواصفين ومرضاهم؛

(3) قرارات الرعاية الصحية التي يتخذها وصف الأطباء ومرضاهم؛ و/،

(4) تراكم معلومات الفائدة والمخاطر من تجربة ما بعد التسويق، والتي تُثري مرة أخرى في المراحل اللاحقة³⁶.

حدد المشاركون في ورشة العمل هذه، العديد من التحديات التي يجب على الصناعة وإدارة الغذاء والدواء (FDA) التغلب عليها أثناء قيامهم بإجراء تقييم "ما قبل السوق لفوائد ومخاطر الأدوية" وهي³⁷:

- عدم وجود منهج منظم ومتسق وشفاف لتحليل المنافع والمخاطر؛

- عدم اليقين فيما يتعلق بكيفية الموازنة بين المخاطر والفوائد؛

- عدم كفاية المعرفة حول مخاطر الأدوية وقت إطلاقها؛

- تضارب المصالح (على سبيل المثال، يتشاور الخبراء مع الصناعة والحكومة بشأن نفس المنتجات) وإشراك أصحاب المصلحة (على سبيل المثال، العلماء والصناعة) في تقييم المنافع والمخاطر؛

- عدم إشراك الأطباء الذين يصفون وعامة الناس في العملية التنظيمية لإدارة الأغذية والعقاقير؛

- غموض و عدم اتساق المصطلحات في تقييم الفوائد والمخاطر.

3- النظام الضبطي الوطني لتقييم المخاطر والفوائد

في الجزائر لا يوجد تعريف قانوني للمخاطر والفوائد المرتبطة بالأدوية، غير أن المشرع استخدم مصطلح: "معدّل الفائدة بالنسبة للخطر" في متن المادة (380) من قانون الصحة لسنة (2018)، وذلك بمناسبة توضيحه للقيود والضوابط التي تحكم إجراء الدراسات العيادية (**études cliniques**) على الكائن البشري³⁸، هذه الأخيرة التي تندرج ضمن متطلبات "البحث في طب الأحياء"، وذلك بغرض تطوير المعارف الوبائية والتشخيصية والبيولوجية والعلاجية، علاوة على تحسين الممارسات الطبية³⁹.

لقد أسند المشرع بصفة "وجوبية"، مهمة إجراء هذه الدراسات، "المروق" (**Promoteur**)⁴⁰، حيث يعتبر هذا الأخير، مسئولاً عن "التقييم المستمر لأمن الدواء التجريبي"، وهو ملزم بالتبليغ الفوري للوزير المكلف بالصحة ولجنة الأخلاقيات الطبية للتجارب العيادية، ولكل الأطباء الباحثين المعنيين، بكلّ أثر خطير غير مرغوب فيه، أو غير متوقّع، فضلاً عن أي حدث يطرأ لأمن الدواء، سواء كان ذلك أثناء الدراسة، أو بعدها، وذلك خلال (07) أيام كحد أقصى⁴¹.

فضلاً عما سلف، نجد المشرع الجزائري، وبمناسبة توضيحه لتلك القيود والضوابط التي تحكم مجال الإشهار للمواد الصيدلانية⁴²، قد استخدم مصطلح "إعادة تقييم معدّل الفائدة بالنسبة للخطر"، وهي الحالة التي تحظر

فيها عملية الإشهار للأدوية، الموجه لمهنيي الصحة (أطباء وصيدالة)، وذلك حين يكون الدواء محل إعادة تقييم الفائدة بالنسبة للخطر⁴³. وبمناسبة تعريفه للإعلام العلمي حول المواد الصيدلانية⁴⁴، أخيراً، استخدم المشرع مصطلح: "منافع - مضار" المواد الصيدلانية في قانون الصحة لسنة (2018) بمناسبة توضيحه لبعض من مهام الوكالة (ANPP)⁴⁵.

تجب الإشارة إلى أن القانون المتعلق بالصحة (18-11)، يحظر تسويق المواد الصيدلانية والمستلزمات الطبية، ما لم تخضع مسبقاً للمراقبة، مع إثبات مطابقتها لملف التسجيل أو المصادقة⁴⁶.

علاوة عن مهام الوكالة الوطنية للمواد الصيدلانية بشأن الخبرة واليقظة وإحصاء الآثار غير المرغوب فيها، المترتبة عن استعمال المواد الصيدلانية والمستلزمات الطبية، المسندة لها بمقتضى نص المادة (243) من قانون الصحة لسنة (2018)⁴⁷، كلف المشرع أيضاً، المركز الوطني لليقظة بخصوص الأدوية والعتاد الطبي (CNPM) Centre National de Pharmacovigilance et de Matériovigilance، بجملة من المهام المشتركة مع الوكالة (ANPP)، حيث يتولى المركز، "مراقبة التفاعلات الجانبية غير المرغوب فيها، التي يسببها استهلاك الأدوية المعروضة في السوق، والحوادث أو احتمالات وقوعها، الناتجة عن استعمال الأجهزة الطبية".

علاوة على ذلك، أسندت السلطات العمومية للمركز (CNPM)، مهمة "إنجاز كل دراسة أو أشغال خاصة بتأمين استعمال الأدوية والأجهزة الطبية أثناء مختلف التناولات أو الاستخدامات، قصد إنجاز أعمال وقائية وتشخيصية وعلاجية".

إضافة لهذه المهام، يتولى المركز (CNPM) مهمة "جمع المعلومات الخاصة بالتأثيرات الجانبية غير المرغوب فيها واستغلالها وتقييمها"⁴⁸.

كما يتولى مهمة إجراء تحقيقات حول اليقظة بخصوص الأدوية والعتاد الطبي⁴⁹. بالإضافة إلى قيامه بمهمة تنشيط أعمال مختلف المراسلين والمتعاونين الذين يتدخلون في إطار الشبكة الوطنية لليقظة بخصوص الأدوية والعتاد الطبي وتنسيقها.

يتولى المركز (CNPM) أيضاً، "اقتراح الأعمال التصحيحية ومتابعة إنجازها وكذا القيام بكل دراسة أو أشغال بحث متعلقة بتأمين استعمال الأدوية والأجهزة الطبية".

كما يقوم كذلك بالمشاركة في تحسين معارف الممارسين الطبيين، قصد الاستعمال العقلاني للأدوية والأجهزة الطبية، وتحسين فعالية الأعمال الوقائية والعلاجية.

إضافة إلى اضطلاعهم بنشر المعلومات المتعلقة بأهدافه على الصعيدين الوطني والدولي، زيادة على ضمانه أداء الخبرة والدراسة مع الهيئات المعنية بخصوص اليقظة الدوائية⁵⁰.

ثالثاً: الآراء والتصورات المتعلقة بالفوائد والمخاطر المترتبة على الأدوية

في هذا الجزء، سوف يتم وصف آراء وتصورات المهنيين المشاركين في تقييم المخاطر والفوائد بشأن المنتجات الدوائية (1)، مع الأخذ في الحسبان وجهات نظر المرضى (2).

1- وجهات نظر المهنيين في مجال الرعاية الصحية

المقصود بالمهنيين في مجال الرعاية الصحية، شركات الأدوية (1-1)، والأطباء المعالجين (1-2).

من المهم أن نلاحظ أن الفوائد والمخاطر هي مصطلحات "تقييمية أساسية" وكل منها يتضمن في معناه الخاص "أحكاماً ذات قيمة" لا يمكن من حيث المبدأ أن تكون علمية، فالدراسات العيادية، في حدود قوتها الإحصائية، من الممكن أن تظهر أن الدواء سوف يخلف تأثيراً ملموساً. فما لا تستطيع الدراسات أن تفعله هو أن تحدد ما إذا كان التأثير يشكل منفعة⁵¹، وإذا كان الأمر كذلك، فما مدى الفائدة التي قد تترتب على ذلك. ولا يمكن أيضاً أن تقرر أن التأثير يشكل خطراً (ضاراً)، وإذا كان الأمر كذلك، فما حجم الضرر؟.

وفقاً لبعض المؤلفين، فإن المنفعة والمخاطر (الضرر) من الفئات التي تنطوي بالضرورة على أحكام "قيمة ذاتية" لا يمكن للمرضى في نهاية المطاف أن يتخذوها، وهذه الحقيقة لها انعكاسات جذرية على كيفية معالجة المعلومات حول أحكام المنفعة والمخاطر من قبل السلطات التنظيمية⁵².

وبعد أن ثبت هذا المفهوم الأساسي للحكم على القيمة، فإن السؤال الملحّ هو كيف تنظر شركات الأدوية والأطباء الذين يصفون الأدوية إلى فوائد ومخاطر هذه المنتجات؟

1-1 وجهة نظر الشركات:

على سبيل المثال: في الولايات المتحدة، يتولى مسئولو الوكالة (FDA) مهمة الموازنة بين سلامة وفائدة الأدوية الجديدة ضد إمكاناتها لإلحاق الأذى بالجمهور، من خلال الاستخدام غير المناسب أو ردود الفعل السلبية.، وفقاً لأحد المؤلفين⁵³، "عند تحديد سلامة الدواء"، فإن مسؤولي إدارة الأغذية والأدوية (FDA) يطبقون "حساب التفاضل والتكامل النفعي": إن الدواء "الآمن" هو الدواء الذي من شأنه أن يفيد استخدامه المقترح المرضى أكثر مما يضر بهم. ونتيجة لذلك، تم ربط تقييمات السلامة التي وضعتها FDA بمخاوف بشأن فوائد الدواء، لقد تم توجيه القانون نحو حماية المستهلك، ولكن بطريقة ملتوية إلى حد ما.، كان على مسؤولي إدارة الأغذية والدواء، التأكد من أن الشركات قدمت بيانات صادقة عن محتويات علاجاتها. يمكن للأطباء والصيادلة الممارسين تفسير هذا الاشتراط، في ضوء الاحتياجات العلاجية للمريض الفرد.

في السياق التشريعي والتنظيمي، كان ينظر إلى "المريض" كعضو في "جمهور سهل التضليل" كان بحاجة إلى حماية من قبل الحكومة والجمعيات المهنية. ولضمان حماية المرضى من الأذى، سعى مسئولو الهيئة إلى تحسين تدفق المعلومات إلى الأطباء وإدخال قدر أكبر من التوحيد القياسي للاختبارات السابقة للتسويق.

عادة ما تنظر الشركات إلى المخاطر على أنها "تجارب ضارة بالنسبة للعلاج القائم"، وقد تقبل مخاطرًا متزايدة حتى تصل إلى النقطة التي لا توافق عليها السلطات التنظيمية، أو للمرحلة التي لا يصف فيها الأطباء الدواء. وثمة قوة دافعة أخرى وراء العديد من تقييمات المخاطر تتمثل في "المسؤولية القانونية"، ففي داخل الشركات، تركز بعض المجموعات عادة بدرجة أكبر على المخاطر المحتملة (كالمخامين وموظفي البحث والتطوير)، بينما تنحوا بمجموعات أخرى إلى التركيز بشكل أساسي على الفوائد (كالمسوقين والعلاقات العامة والعاملين في مجال الإعلانات)⁵⁴.

تتطلب السلطات التنظيمية وضعًا "أمنًا جيدًا ومناسبًا" للأدوية المستخدمة للوقاية من المرض، خاصةً إذا كان هذا المرض غير خطير، وللأدوية التي تعالج الأعراض. بشكل عام، يميل المنظمون إلى النظر إلى المرضى على أنهم غير أكفاء للحكم على المخاطر والفوائد. أخيرًا، نظرًا لأن تقييم الفوائد والمخاطر هو في الأساس "حكم على القيمة"، فمن المحتمل أن يكون عرضة لعدد من التحيزات. بعض الأشخاص الذين يتخذون قرارات فردية سيكونون عرضة للمخاطرة، بينما الآخرون يكرهون المخاطرة بشأن مسألة معينة⁵⁵.

1-2 وجهات نظر الأطباء

إن تصورات الأطباء حول الفوائد والمخاطر تتأثر بشدة بالطريقة التي يتم بها عرض البيانات في المجالات والإعلانات العلمية. أيضًا، يُعتقد أنه بينما تم إحراز تقدم كبير في الحصول على أدلة موثوقة حول الآثار المفيدة للعلاج، غالبًا ما تفتقر إلى أدلة موثوقة حول الأضرار. أيضًا، يدعو العديد من المؤلفين إلى ضرورة زيادة توصيف التقارير حول تقييم فوائد ومخاطر الأدوية خاصة أثناء التجارب العيادية وتجربة ما بعد التسويق⁵⁶.

2- المرضى ووجهات النظر العامة

تماشيا مع إستراتيجية الوكالة الأوروبية للأدوية، لتحسين مساهمة المرضى في عملها، تم في سبتمبر (2014)، إطلاق مشروع تجريبي، لإشراك المرضى في عملية "تقييم مخاطر وفوائد الأدوية".

وبالفعل تم تضمين المرضى في العديد من أنشطة مراجعة المنتجات، على سبيل المثال: المشورة العلمية، وتعيين "الدواء اليتيم"، وخطط تطوير طب الأطفال، والعلاجات المتقدمة، ومراجعة معلومات المنتج قبل الموافقة، واتصالات السلامة، وكجزء من التجربة، تمت دعوة المرضى لتقديم آرائهم حول الأدوية قيد المراجعة، والتي لا توجد حاجة طبية إليها والتي لم يتم الوفاء بها، بحيث لا تزال آثارها غير معروفة لدى لجنة المنتجات الطبية للاستخدام البشري، لقد أصبح بالإمكان أيضا دعوة المرضى لإبداء آرائهم في الحالات التي تدرس فيها اللجنة، ما

إذا كان يجب التوصية بصيانة ترخيص تسويقي، أو تعليقه أو إلغائه، أو تقييد الإشارة إلى دواء مرخص.، الهدف النهائي من هذا المشروع، هو استكشاف كيفية مشاركة المرضى بشكل منهجي وفعال في عمل لجنة المنتجات الطبية للاستخدام البشري⁵⁷.

ومن الابتكارات الحديثة الأخرى، عقدت لجنة تقييم مخاطر التيقظ الدوائي (PRAC) التابعة للوكالة الأوروبية (EMA) **Pharmacovigilance**

RiskAssessmentCommittee (PRAC) جلسات استماع عامة، كجزء من بعض مراجعات السلامة للأدوية، لا سيما فيما يتعلق بآثارها العلاجية والبدائل العلاجية المتاحة، فضلاً عن جدوى وقبول إدارة المخاطر المقترحة و أنشطة التقليل من المخاطر. وذلك من خلال فتح عملية التقييم والانخراط في حوار مع المجتمعات المعنية أو المتأثرة بتوصيات معينة، أين يمكن لجلسات الاستماع العامة تحسين فهم الجمهور لاعتبارات المخاطر و المنفعة التي تشكل جزءاً من عملية صنع القرار التنظيمي، وبالتالي المساهمة في زيادة ثقة الجمهور في القرارات التنظيمية⁵⁸.

وفي الولايات المتحدة، في دليلها للمرضلسنة (2016)، تنصح إدارة الغذاء والدواء (FDA) المرضى بضرورة تحديد المخاطر التي يمكنهم قبولها والحصول على فوائد الأدوية التي يريدونها. على سبيل المثال، في مرض يهدد الحياة، قد يختارون قبول المزيد من المخاطر على أمل الحصول على فوائد العلاج أو العيش حياة أطول. من ناحية أخرى، إذا كان المرضى يواجهون مرضاً بسيطاً، فقد يقررون أنهم يريدون تحمل مخاطر قليلة جداً، على الرغم من أن إدارة الغذاء والدواء تدرك أن قرار الفائدة والمخاطر يصعب أحياناً اتخاذه بالنسبة للمرضى⁵⁹.

كما تنصح الهيئة، المرضى بطرق محددة لخفض المخاطر والحصول على الفوائد الكاملة من الأدوية: "تحدث إلى الطبيب وغيره من المهنيين في مجال الرعاية الصحية، وتعرف على أدواتك، وتقرأ التسمية وتتبع الاتجاهات، وتتجنب التفاعلات، ومراقبة تأثير الدواء...".

غالبًا ما يكون لدى المرضى فكرة خاطئة مفادها أن الأدوية يجب أن تكون آمنة تمامًا، مما قد يؤدي بهم إلى التركيز بشكل مفرط على أي مخاطر يتم توجيه انتباههم إليها. لذلك قد يكون تصور المخاطر مختلفًا عن المخاطر الفعلية، فمعظم الناس يقبلون عن عمد المخاطرة إذا كان:

- (1) احتمال حدوث شيء ضار ضئيل أو بعيد في الوقت المناسب، أو،
- (2) الحدث الضار المحتمل غير جاد، أو،
- (3) الفوائد المحتملة قوية بدرجة كافية.

يختلف هذا النوع من تقييم المخاطر لكل شخص ويطبق كل شخص معايير مختلفة على أنواع مختلفة من المخاطر.

غالبًا ما يرغب المرضى في الحصول على معلومات أكثر مما يتم توفيره حاليًا، ويحتاج المحترفون إلى دعم المرضى في اتخاذ الخيارات من خلال تحويل البيانات الأولية إلى معلومات تكون مفيدة للمناقشات أكثر من البيانات. لا يريد المرضى معرفة جميع الآثار غير المرغوب فيها للدواء، ولكن فقط تلك التي لها صلة بها. بشكل عام، نظرًا لصعوبات تقييم الفوائد والمخاطر وتداعياتها، فإن التحدي المتمثل في تقديم معلومات مفهومة ومتناسكة للمرضى كبير. وبالمثل، تواجه السلطات التنظيمية صعوبات في توصيل المعلومات المتعلقة بتقييمات المنافع والمخاطر للمرضى بسبب نقص المعلومات⁶⁰.

خاتمة:

يتم إجراء تقييمات للمخاطر والفوائد أيضًا في عدد كبير من المجالات خارج قطاع الرعاية الصحية، على الرغم من أنها تسمى عادةً تقييمات المخاطر. أو "دراسات الخطر"، حيث يتم تطبيقها على نطاق واسع فيما يتعلق بالطاقة (النووية، الكهربائية)، النقل (السيارات، السكك الحديدية والطيّان)، الغذاء (مثل استخدام المواد الحافظة ومواد التلوين)، الأنشطة الرياضية (مثل التزلج، تسلق الجبال)، والبيئة (مثل استخدام المبيدات، إنشاء المصانع والبنى التحتية...).، في عدد من هذه التقييمات، تهدد المخاطر صحة الإنسان.

تشابه المشكلات والقضايا في عمليات تقييم المخاطر هذه، تمامًا مع المشكلات المحددة في هذه المساهمة فيما يتعلق بتقييم فوائد الأدوية ومخاطرها، وأهمها أنه من الضروري مراعاة جميع الفوائد وجميع المخاطر، وليس فقط جانب واحد من بيانات السلامة بمعزل عن غيره.

واستنادًا إلى هذا الاستعراض "للفوائد والمخاطر"، يتضح أن هناك عدد قليلًا نسبيًا من الأساليب والنماذج العامة لتقييم المخاطر والفوائد، لا سيما تلك المستعملة من جانب السلطات التنظيمية. ولا يبدو أن أيًا من هذه الأساليب مقبول ومطبق على نطاق واسع⁶¹. وبصفة عامة، يبدو أن هنالك نقصًا في الإطار المنهجي والتوجيهي فيما يتعلق بمعايير "الفوائد والمخاطر" ذات الصلة بالمنتجات الدوائية، التي ينبغي النظر فيها أثناء التقييم.

قائمة المصادر و المراجع:

-المرسوم التنفيذي رقم 98-192 المؤرخ في 3 يونيو 1998 المتضمن إحداث مركز وطني لليقظة بخصوص الأدوية والعناد الطبي وتنظيمه وسيره، ج ر، عدد 39 مؤرخة في 07 يونيو 1998.
-القانون رقم 18-11، المؤرخ في 2 يوليو 2018، يتعلق بالصحة، ج ر ، العدد 46، المؤرخة في 29 يوليو 2018.

- Drug Information for Consumers, *Think It Through: Managing the Benefits and Risks of Medicines*, FDA, /18/ 06/2018.

<https://www.fda.gov/media/76513/download>

- 5^{ème} Communication: ***Présentation de la méthode d'imputabilité***, présenté par Dr. K. Ait Hammou:IN : ***Procès-verbal des Journées de Formation des Collaborateurs Techniques en Pharmacovigilance et en Matérovigilance***,(CNPM), le 06 et 07 décembre 2017, Alger,
- Arthur A. Daemrich,***Pharmacopolitics Drug Regulation in the United States and Germany, Studies in Social Medicine***,the University of North Carolina Press,USA,2004.
- Bennett Levitan and James Cross, ***Pharmaceutical Benefit-RiskAssessment in EarlyDevelopment***. IN: Shein-Chung Chow (Editor), ***Benefit-RiskAssessment in Pharmaceutical Research and Development***, CRC Press, Taylor & Francis Group, USA, 2014.
- Christy Chuang-Stein, Simon Kirby, ***Quantitative Decisions in Drug Development, Springer Series in Pharmaceutical Statistics***, Springer International Publishing AG, Switzerland,2017.
- CIOMS-WGXII,Concept Note, 12 Feb 201 <https://cioms.ch/wgxii-benefit-risk-working-group-documents/>
- Courtney Davis, John Abraham, ***Unhealthy Pharmaceutical Regulation Innovation, Politics and Promissory Science***, Palgrave Macmillan, UK, 2013.
- Courtney Davis, John Abraham, ***Unhealthy Pharmaceutical Regulation Innovation, Politics and Promissory Science***, Palgrave Macmillan,UK,2013.
- David Mantus Douglas J. Pisano ,***FDAREgulatoryAffairs, Third Edition***, CRC Press, Taylor & Francis Group, USA, 2014.
- Directive 2001/83/EC of the EuropeanParliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community Code Relating to MedicinalProducts for Human Use, (OJ N° 1 311, 28.11.2001, p. 67), Amended by: the Directive 2012/26/EU of the EuropeanParliament and of the Council of 25 October 2012.https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf
- Dr. K. Ait Hammou, ***Classification des effets indésirables des médicaments***, 2 ème Communication:IN: ***Procès-verbal des Journées de Formation des Collaborateurs Techniques en Pharmacovigilance et en Matérovigilance***,

(CNPM) Centre National de Pharmacovigilance et de Matériovigilance, Ministère de la Santé (MSPRH), le 06 et 07 décembre 2017.

-Elias G. Carayannis (**Editor**) ,AndyYunlong Zhu, Max vonZedtwitzDimitris G. Assimakopoulos, **Responsible Product Innovation: Putting Safety First, Innovation, Technology, and Knowledge Management**, Springer International Publishing AG,USA, 2018.

-Eric Abadie, Xavier Luria,(et al), **Benefit–RiskMethodology Project, Development and testing of tools and processes for balancing multiple benefits and risks as an aid to informedregulatorydecisions about medicinalproducts**, The EuropeanMedicines Agency, Pre–authorisation Evaluation of Medicines for Human Use, Doc. Ref. EMEA/108979/2009, London, 12 March 2009.

-FDA, Center for Drug Evaluation and Research, Benefit versus risk: how FDA approves new drugs. In: From test tube to patient: improvinghealththroughhumandrugs, Special Report (FDA), 1999. P 37. [.http://www.canceractionnow.org/FromTestTubeToPatient.pdf](http://www.canceractionnow.org/FromTestTubeToPatient.pdf)

-FDA, Center for Drug Evaluation and Research, **Benefit versus Risk: how FDA approves new drugs**. In: From *test tube to patient: improvinghealththroughhumandrugs*. Special Report (FDA), 1999.

-Filip Mussen, Sam Salek, Stuart Walker, **Benefit–RiskAppraisal of Medicines: A systematicapproach to decision–making**, John Wiley& Sons, Ltd, UK, 2009

-Food and Drug Administration, consumer information, **Think It Through: A Guide to Managing the Benefits and Risks of Medicines**, 2016. <https://www.fda.gov/media/76513/download>.

-<https://www.ich.org/>

-John Abraham, Helen Lawton Smith, **Regulation of the Pharmaceutical Industry, Studies in Regulation**, Palgrave Macmillan, First published ,USA ,2003.

-John J. Tobin, Gary Walsh, **Medical Product RegulatoryAffairs: Pharmaceuticals, Diagnostics, MedicalDevices**, WILEY–VCH, Germany, 2008.

- Justina Orleans Lindsay, *Pharmacovigilance Medical Writing: A Good Practice Guide*, first published, John Wiley & Sons, UK, 2012.
- Leslie Pray, (Rapporteur), *Understanding the Benefits and Risks of Pharmaceuticals*: Workshop Summary Forum on Drug Discovery, Development, and Translation, Board on Health Sciences Policy, National Academy of Sciences, USA, 2007.
- Report of The Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), Working Group IV: *Benefit-Risk Balance for Marketed Drugs: Evaluating Safety Signals*, Geneva, 1998 <https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/benefit-risk.pdf>
- Sam F. Halabi, *Food and Drug Regulation in an Era of Globalized Markets*, Elsevier, USA, 2015.
- Sebastian Krapohl, *Risk Regulation in the Single Market: The Governance of Pharmaceuticals and Foodstuffs in the European Union*, Palgrave Macmillan, UK, 2008,
- Shayne C. Gad, *Safety Evaluation of Pharmaceuticals and Medical Devices, International Regulatory Guidelines*, Springer, USA, 2011.

-المركز المتعاون مع منظمة الصحة العالمية للرصد الدولي للأدوية Uppsala Monitoring Centre ، (قاعدة معطيات للتفاعلات الضارة للأدوية) (أوبسالا): <https://www.who-umc.org/> التهميش:

¹ في حالة معظم الأجهزة الطبية البسيطة (سرير المستشفى على سبيل المثال)، سيكون من السهل نسبيًا أن تستنتج أن المنتج آمن وفعال في تحقيق الغرض المقصود منه. ومع ذلك، بالنسبة للأجهزة الطبية الأكثر تعقيدًا والعديد من الأدوية، قد لا يكون الوضع واضحًا للغاية. لمعظم الأدوية بعض الآثار الجانبية الضارة التي قد تتراوح بين خفيفة إلى شديدة. بالإضافة إلى ذلك، تُظهر العديد من الأدوية تباينًا كبيرًا في الفعالية في جسم المريض الذي يهدف الدواء إلى علاجه. و بالتالي، سيتعين علينا تطبيق مفهوم (Concept of Risk to Benefit) "المخاطرة للاستفادة" عند اتخاذ قرار بشأن ما إذا كان ينبغي تسويق المنتج وما هي القيود، إن وجدت، التي ينبغي تطبيقها على استخدامه. و عند النظر إليه من موقف تنظيمي، يجب أن نتساءل، هل الفوائد تفوق المخاطر، وهل يعزز المنتج بشكل عام الصحة العامة؟ أنظر:

John J. Tobin, Gary Walsh, *Medical Product Regulatory Affairs: Pharmaceuticals, Diagnostics, Medical Devices*, WILEY-VCH, Germany, 2008. p2.

² في الدول الحديثة، تنتمي المستحضرات الصيدلانية إلى أكثر المنتجات ضبطا في الأسواق: يتم التحكم في سلامتها وفعاليتها وجودتها من قبل الهيئات التنظيمية قبل أن تتمكن من الوصول إلى الأسواق. وعندما تدخل نطاق السوق، تتم مراقبتها بشكل صارم بحثًا عن تأثيرات ضارة غير معروفة (ما يسمى بالتيقظ الدوائي). علاوة على ذلك، تنظم معظم الدول أيضًا الأسعار والإعلان عن المنتجات الطبية. ومع ذلك، من المهم أن نضع في الاعتبار أن هذا التنظيم الدقيق للأدوية هو ظاهرة حديثة نسبيًا فضلًا عن كونه خاصية طبيعية لهذه المجموعة من المنتجات. كانت نقطة الانطلاق لتنظيم الأدوية على نطاق واسع، في معظم دول أوروبا الغربية، فضيحة الثاليدومايد في أواخر الخمسينيات وأوائل الستينيات، عندما تسببت أقراص النوم المفترضة غير المؤذية كونترغانوديستافال (Contergan and Distaval) في حدوث آلاف التشوهات الخلقية في جميع أنحاء أوروبا: أنظر:

Sebastian Krapohl, *Risk Regulation in the Single Market: The Governance of Pharmaceuticals and Foodstuffs in the European Union*, Palgrave Macmillan, UK, 2008, p.p 61-65.

³ قامت السلطات التنظيمية بتقييم جميع هذه المنتجات من حيث جودتها وسلامتها وفعاليتها، ولكن تم التركيز عادة على السلامة، فعندما يتم استدعاء مفوضي إدارة الغذاء والدواء (FDA) للإدلاء بشهادتهم أمام الكونغرس، كانت التهمة عادةً: "لماذا وضعت هذا الدواء في السوق والذي تبين فيما بعد أنه سام؟" يوفر بيان إدارة الأغذية والأدوية (FDA) الصادر سنة (1999)، منظورا جيدا ومتوازنا فيما يتعلق بفوائد الأدوية (فعاليتها) ومخاطرها (سلامتها) حيث يوضح: "على الرغم من أن المنتجات الطبية مطلوبة لتكون آمنة، إلا أن السلامة لا تعني عدم وجود خطر على الإطلاق. فالمنتج الآمن هو المنتج الذي ينطوي على مخاطر معقولة، نظرا لحجم الفوائد المتوقعة والبدائل المتاحة. لجميع المشاركين في نظام تطوير المنتجات الطبية وتسليمها دور في الحفاظ على هذا التوازن بين المخاطرة والمزايا، من خلال التأكد من تطوير المنتجات واختبارها وتصنيعها ووسمها ووصفها وتصميمها وتوزيعها واستخدامها بطريقة تزيد من الفائدة وتقلل من المخاطر إلى الحد الأدنى"، أنظر: =

=FDA, Center for Drug Evaluation and Research, Benefit versus risk: how FDA approves new drugs. In: From test tube to patient: improving health through human drugs, Special Report (FDA), 1999. P 37. <http://www.canceractionnow.org/FromTestTubeToPatient.pdf>

⁴ وفي هذا الصدد صنف الدكتور (آيت حمّو) الآثار الضارة للمنتج الدوائي وفقًا لأربع مؤشرات:

- التردد؛

- الطبيعة؛

- آلية الحدوث: النوع A (المعزز)، النوع B (غريب)، النوع C (مستمر)؛

- القدرة على التنبؤ، أنظر:

Dr. K. Ait Hammou, *Classification des effets indésirables des médicaments*, 2^{ème} Communication. IN: *Procès-verbal des Journées de Formation des Collaborateurs Techniques en Pharmacovigilance et en Matériovigilance*,

(CNPM) Centre National de Pharmacovigilance et de Matéiovigilance, Ministère de la Santé (MSPRH), le 06 et 07 décembre 2017, Alger.

⁵ الغرض من ممارسة المساءلة هو:

- تصنيف الحدث الضار و التحقق من الصحة.
- دراسة متعمقة العلاقة السببية: البحث عن أدلة.
- تحريك إشارة: تحديد تأثير هذا التأثير السلبي على الصحة العامة.
- تقديم الدعم العلمي لاتخاذ القرارات.
- التأكد من إمكانية التكرار للسماح لمستخدمي نفس الطريقة بالتحدث بنفس اللغة.
- تبادل البيانات بين المراكز المختلفة.
- نشر المقالات العلمية.
- ويرى الدكتور (آيت حمو) أن إشكالية تأكيد العلاقة السببية تكمن في:
 - عدم وجود خصوصية من ردود الفعل الناجمة عن الأدوية. =
 - = صعوبة تأكيد "نعم" أو "لا" في علاقة السبب والنتيجة.
 - العلاقة بين جودة الإخطار ودرجة المساءلة التي تم الحصول عليها.
 - تأثير البيانات الجغرافية.
- ويرى بأن العناصر التي يجب مراعاتها في المسألة تتمثل في:
 - الفيزيولوجيا المرضية.
 - المسببات المختلفة للمرض.
 - آلية عمل الدواء.
 - البيانات الدوائية للعقاقير. أنظر:

^{5ème} Communication: **Présentation de la méthode d'imputabilité**; présenté par Dr. K. Ait Hammou:IN : **Procès-verbal des Journées de Formation des Collaborateurs Techniques en Pharmacovigilance et en Matéiovigilance**,(CNPM), le 06 et 07 décembre 2017, Alger, op.cit.

⁶ Drug Information for Consumers, **Think It Through: Managing the Benefits and Risks of Medicines**,FDA, /18/ 06/2018.

<https://www.fda.gov/media/76513/download>

⁷المركز المتعاون مع منظمة الصحة العالمية للرصد الدولي للأدوية Uppsala Monitoring Centre ، (قاعدة معطيات للتفاعلات الضارة للأدوية)(أوبسالا):
<https://www.who-umc.org/>

تطبق اعتبارات (المخاطر- المنافع) طوال دورة حياة الأدوية، من الاكتشاف إلى مراحل التطوير غير العيادية والعيادية، مروراً إلى الموافقة على التسويق والاستخدام اللاحق على مستوى السكان. في دورة الحياة هذه، تتطور بشكل مستمر الاستفادة من ملف المخاطر الخاص بالمنتج وكذلك الحاجة إلى عملية متناسقة قوية لمراقبة توازن الفوائد والمخاطر. تظل أساليب تقييم مخاطر المنافع نوعية في طبيعتها؛ ومع ذلك، فقد شارك في الآونة الأخيرة مختلف المنظمين وشركات الأدوية في تقييم الطرق المنظمة والكمية لتقييم CIOMS-WGXII, Concept Note, 12 Feb 2019، <https://cioms.ch/wgxii-benefit-risk-working-group-documents/>، وكذلك =

=Report of The Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), Working Group IV: **Benefit-Risk Balance for Marketed Drugs: Evaluating Safety Signals**, Geneva, 1998. <https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/benefit-risk.pdf>

⁹Evaluation of the positive therapeuticeffects of the medicinalproduct in relation to the risks.

¹⁰ Filip Mussen, Sam Salek, Stuart Walker, **Benefit-Risk Appraisal of Medicines: A systematic approach to decision-making**, John Wiley & Sons, Ltd, UK, 2009, p.p. 4-6.

¹¹طور (ICH) المجلس الدولي لتنسيق المتطلبات التقنية للأدوية للاستخدام البشري The International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use تعريفاً مقبولاً دولياً للتجربة السريرية باعتبارها: "أي تحقيق في الموضوعات البشرية يهدف إلى اكتشاف أو التحقق من الآثار السريرية أو الدوائية و/أو التأثيرات الدوائية الديناميكية لمنتج أو أكثر من المنتجات الطبية الاستقصائية و / أو تحديد أي ردود فعل سلبية على منتج أو أكثر من المنتجات الطبية البحثية و / أو لدراسة الامتصاص، التوزيع، التمثيل الغذائي وإفراز منتج أو أكثر من المنتجات الطبية الاستقصائية بهدف التحقق من سلامتها و/أو فعاليتها"، أنظر:

John J. Tobin, Gary Walsh, **Medical Product Regulatory Affairs:...**, Op.cit, p73.

¹²في الولايات المتحدة على سبيل المثال: يجوز للراعي (المضطلع بإجراء التجارب السريرية) في ختام الدراسات اللازمة في المختبر والحيوانات، أن يقدم طلباً للحصول على (دواء جديد للتحقيق IND (Investigational New Drug) من الهيئة FDA، لكي يصبح "دواءً جديداً يخضع لمتطلبات محددة من النظام التنظيمي للأدوية". وتشترط الهيئة FDA على "الدواء الجديد للتحقيق IND " أن يحتوي على معلومات وتحليل بحثية تتعلق بثلاثة تحقيقات عامة: -دراسات علم الصيدلة والسموم، -وتقرير مفصل عن خصائص العقاقير وعملية تصنيعها، -وبروتوكول مقترح للتجارب البشرية يتضمن ضمانات لضمان عدم تعرض مواد الاختبار البشرية لأي مخاطر لا لزوم لها. إن عملية المراجعة التحقيقية الجديدة للأدوية التي تقوم بها الهيئة FDA مصممة بشكل أساسي لضمان توافق بروتوكول شركة الأدوية المقترح مع الضمانات التنظيمية، وألا تعرض التجارب الأشخاص لمخاطر غير مقبولة، كما أن الدراسات من المحتمل أن تنتج معلومات مفيدة، أنظر:

Sam F. Halabi, *Food and Drug Regulation in an Era of Globalized Markets*, Elsevier, USA, 2015. Pp 4-5.

¹³ الغالبية من المنتجات الطبية المستخدمة في الأمراض التي تهدد الحياة، لا تخضع بدقة لتسلسل شروط الإختبارات المحددة من قبل الهيئات التنظيمية، لأن الفوائد المحتملة من أي علاج فعال في هذه الحالات عالية جدا. وقد طبقت هذه الحالة الخاصة على أمراض السرطان وتلك المرتبطة بالإيدز. والآن أصبح تطور العلاجات الأكثر فعالية لفيروس نقص المناعة البشرية (مثبطات البروتيز) سببا في جعل علاج السرطان أكثر تركيزا على هذه الاعتبارات. إن دراسات السمية في الحيوانات مطلوبة لدعم التجارب السريرية الأولية. ولهذا الدراسات أهداف متعددة: منها: • تحديد الجرعة الأولية للتجارب السريرية • تحديد السمية المستهدفة للأعضاء وتقييم الشفاء • المساعدة في تصميم الجرعات السريرية . أنظر:

Shayne C. Gad, *Safety Evaluation of Pharmaceuticals and Medical Devices, International Regulatory Guidelines*, Springer, USA, 2011. P37.

¹⁴Filip Mussen, (et al), Op.cit, p 12.

¹⁵وقفا للكاتبين، يمكن إجراء دراسات السلامة الإضافية، التي تسمى تجارب المرحلة الرابعة، بعد الموافقة عليها. يمكن تمييز كل مرحلة من حيث الغرض المحدد والتعقيد النسبي. قد لا ينتقل الدواء إلى المرحلة التجريبية التالية، حتى يتم تحليل نتائج المرحلة الحالية والإبلاغ عنها،=لأن الاستنتاجات المستخلصة تؤثر عادة على خطة الدراسة للمرحلة التالية. لا توجد متطلبات مطلقة فيما يتعلق بالدراسات المحددة التي يجب إجراؤها في كل مرحلة، حيث أنها قد تختلف اعتمادًا على خصائص الدواء المعين محل الدراسة. أنظر:

John J. Tobin and Gary Walsh, Op.cit, p73.

¹⁶Ibid., p 74.

¹⁷ تاريخيا، تم التخطيط لإجراء تجارب سريرية وتنفيذها بشكل أساسي في الاقتصاديات المتقدمة حيث يتم تسويق الأدوية إلى حد كبير. خلال العقدين الماضيين، نقلت الشركات بشكل متزايد، التجارب السريرية خارج الاقتصاديات الأكثر تقدماً لأسباب مترابطة: تتعلق بالتكلفة، والوصول إلى المشاركين المحتملين في الدراسة، وزيادة استخدام المنتجات وأسواق المستحضرات الصيدلانية في البلدان النامية، والوقت الأقصر المطلوب للحصول على النتائج، و الرغبة في فهم الاختلافات الإقليمية أو السكانية بشكل أفضل في الاستجابات. أصبحت التجارب السريرية متعددة المناطق (MRCTs) Multiregional clinical trials شائعة الآن بالنسبة لكل من الأدوية المبتكرة المكلفة والعلاجات التي تستهدف الأمراض التي قد تؤثر بشكل غير متناسب على البلدان المنخفضة والمتوسطة الدخل. في عام (2009)، تم تقدير ثلث جميع تجارب المرحلة الثالثة التي تديرها أكبر (20) شركة أدوية على أنها تجرى خارج الولايات المتحدة، أنظر:

Sam F. Halabi, *Food and Drug Regulation in an Era of Globalized Markets*, Op.cit, P8.

¹⁸ John J. Tobin and Gary Walsh, Op.cit, p76.

¹⁹ حتى مع وجود مجموعات متكاملة جيداً تعمل على نفس الدواء أو الجهاز، غالبًا ما يختلف أعضاء الفريق حول القرارات المحددة التي يواجهونها والسياق العام لتقييم (المخاطر- الفوائد). بشكل عام، "سياق اتخاذ القرار": هو مجموعة من القضايا الإدارية

والسياسية والاجتماعية المتعلقة بالقرارات. ويشمل أهداف ووجهات نظر الهيئة التي تقوم بالتقييم أو اتخاذ قرارات محددة، والسياق التاريخي، وتحديد المتأثرين ببيعته. يجب تحديد الأهداف أو الأسئلة المحددة التي يجب أخذها في الاعتبار، مثل المفاضلة الحرجة بين الفوائد والمخاطر أو المجموعات الفرعية المهمة التي يجب مراعاتها بشكل صريح كجزء من هذه الخطوة الأولية. في عمليات تقييم المنافع والمخاطر لتطوير الدواء، يكون لسياق التقييم أو القرار هيكل ثابت نسبياً ويشمل عادة: طبيعة المرض/ الحاجة الطبية/ الأمراض وعلاج الأوبئة/ دراسة العلاجات الجرعة والصياغة/ دواعي الإستعمال/الأفق الزمني للنتائج /وجهة نظر الأطراف المعنية، بما في ذلك هيئات صنع القرار. أنظر:

Bennett Levitan and James Cross, *Pharmaceutical Benefit-Risk Assessment in Early Development*. IN: Shein-Chung Chow (Editor), *Benefit-Risk Assessment in Pharmaceutical Research and Development*, CRC Press, Taylor & Francis Group, USA, 2014.p.p 6-7.

²⁰ حتى مع عولمة ومواءمة شروط الموافقة على الأدوية والأجهزة الطبية (في إطار المؤتمر الدولي المعني بالتنسيق والمنظمة الدولية لتوحيد المقاييس)، لا تزال البلدان والمناطق لديها بعض الأنظمة والتوجيهات الفريدة فيما يتعلق بالسلامة التي تعين على شركات الأدوية والأجهزة الطبية أن تلبّيها للحصول على رخص التسويق. ورغم أن السوق العالمي للأدوية والأجهزة كبير جداً، فنحو (47%) من سوق الأدوية في الولايات المتحدة الأمريكية، ونحو (27%) في أوروبا و(15%) في اليابان. ويتوزع رصيد المبيعات في بقية أنحاء العالم في أجزاء أصغر. بيد أن هذا لا يعني أن على مقدم الطلب أن يتجاهل متطلبات بلدان أخرى، مثل الصين. أين تكون شروط الموافقة في هذه البلدان، في بعض الأحيان، صارمة مثل أي مجال آخر من مجالات السلطة التنظيمية، أنظر:

Shayne C. Gad, *Safety Evaluation of Pharmaceuticals and Medical Devices*, Op.cit, p1.

²¹ تجب الإشارة إلى أن سلامة المنتجات تكمن أيضاً في صميم اللوائح التنظيمية الصناعية التي تركز على العمليات الداخلية، مثل "ممارسات التصنيع الجيدة GMP (Good Manufacturing Practice)" أو "الممارسات المخبرية الجيدة GLP (Good Laboratory Practice)" في صناعة المستحضرات الصيدلانية. وفي كثير من الأحيان، يتم التعامل مع سلامة المنتج وتحسينها فقط من خلال آليات السوق المفتوحة مثل تعليقات العملاء، والتدخل المنظم من قبل المستهلكين، ودعاوى المسؤولية، وممارسة الضغوط السياسية، أنظر:

Elias G. Carayannis (Editor), Andy Yunlong Zhu, Max von Zedtwitz Dimitris G. Assimakopoulos, *Responsible Product Innovation: Putting Safety First, Innovation, Technology, and Knowledge Management*, Springer International Publishing AG, USA, 2018.p1.

²² أحد المفاهيم المهمة التي ذكرها العديد من المؤلفين، هو أن "التوازن بين المنافع والمخاطر ديناميكي ويتغير بمرور الوقت"، يتطور رصيد المنافع والمخاطر عندما تصبح المعلومات الجديدة متوفرة أثناء تطوير دواء جديد، وقد تتغير الاستنتاجات المتعلقة "بملف تعريف==المنافع والمخاطر" من قبل السلطات التنظيمية، وقت إدخال دواء جديد في السوق وبعد تسويق الدواء. فيما يتعلق

بالوضع الأخير، قد يتغير رصيد المنافع والمخاطر لفتنتين رئيسيتين من الأسباب. هذه الفتات هي: (1) معلومات جديدة عن الدواء نفسه، و (2) عوامل خارجية لا تتطوي على الدواء. تشمل "العوامل الخارجية للدواء التي تؤثر على توازن المنافع والمخاطر"، إدخال أدوية جديدة، أو العلاج المركب أو الطرائق الأخرى التي تتنافس مع الدواء المعني. بالإضافة إلى ذلك، فإن اكتشاف مشاكل جديدة في العلاج الحالي قد يحسن التوازن بين الفوائد والمخاطر في دواء جديد. السبب الآخر للتغيرات في توازن الفوائد والمخاطر للدواء الذي يتم تسويقه هو "معلومات جديدة عن الدواء نفسه"، مما قد يؤدي إلى زيادة أو انخفاض الفوائد و / أو المخاطر. تحدث المخاطر المتزايدة بانتظام وترجع، على سبيل المثال، إلى ظهور آثار جانبية جديدة ونادرة، أو إلى تدهور حالة السلامة لدى السكان المصابين بأمراض مشتركة و / أو الأدوية المصاحبة التي لم تتم دراستها في برنامج التطوير السريري. أنظر:

Filip Mussen, (et al), *Benefit-Risk Appraisal of Medicines*, Op.cit, p14 & p17-18.

²³ منذ أواخر التسعينيات، بدأ كبار مسؤولي إدارة الأغذية والعقاقير (FDA) والحكومة الأمريكية في صياغة وممارسة إستراتيجية واضحة لإدارة المخاطر لتنظيم الأدوية. كان الأساس المنطقي الرسمي وراء هذه الإستراتيجية هو أن: "إدارة المخاطر الصيدلانية يجب أن تتحسن من خلال مراقبة منتجات الأدوية طوال دورة حياتها، بحيث يمكن التنبؤ بالمخاطر بشكل أفضل وتخصيصها لتدخلات تنظيمية أكثر دقة نحو جماعات فرعية للمرضى، وبالتالي تقليل الصدمات إلى الحد الأدنى مع النظام الطبي الناجم عن سحب الأدوية من السوق". كان تبني إدارة الأغذية والعقاقير لسياسات إدارة المخاطر استجابة رسمية لعدد كبير من منتجات الأدوية البارزة التي يتم سحبها من السوق الأمريكية لأسباب تتعلق بالسلامة في منتصف وأواخر التسعينيات. أنظر:

Courtney Davis, John Abraham, *Unhealthy Pharmaceutical Regulation Innovation, Politics and Promissory Science*, Palgrave Macmillan, UK, 2013.p 100.

²⁴ أنظر المراحل الثلاثة الأساسية للتجارب العيادية، ص: 7 و 8 من هذه المساهمة.

²⁵ John Abraham, Helen Lawton Smith, *Regulation of the Pharmaceutical Industry, Studies in Regulation*, Palgrave Macmillan, First published, USA, 2003,p31.

²⁶ يوجد حاليًا إجراءات رئيسيان لترخيص الأدوية في الاتحاد الأوروبي. الأول: هو إجراء الترخيص المركزي الذي تقوم بموجبه شركات الأدوية بتقديم طلب ترخيص تسويق واحد إلى الوكالة الأوروبية للأدوية (EMA). بالنسبة للمنتجات الجديدة، يتم تعيين مقررين إثنين (2) من الدول الأعضاء. يكتب المقررون تقارير التقييم العلمي التي تعمم على جميع أعضاء لجنة المنتجات الطبية للاستخدام البشري (CHMP) التابعة للوكالة للتعليق عليها. تتوصل (CHMP) إلى رأي بشأن تقييم (الفوائد والمخاطر) بتوافق الآراء أو بالأغلبية. إذا تم التوصل إلى قرار بالأغلبية، فيجب على جميع أعضاء (CHMP) قبول الرأي. الطريق الثاني: هو استخدام إجراءات الترخيص الوطنية لكل دولة. إذا رغبت شركة ما في طلب ترخيص تسويقي في العديد من الدول الأعضاء في الاتحاد الأوروبي للحصول على دواء خارج نطاق الإجراء = المركزي، فقد تستخدم إجراء الاعتراف المتبادل (إجراء لامركزي). في الوقت الحالي، تمر الغالبية العظمى من الأدوية المبتكرة الجديدة عبر الإجراء المركزي. أنظر:

=Christy Chuang–Stein, Simon Kirby, *Quantitative Decisions in Drug Development, Springer Series in Pharmaceutical Statistics*, Springer International Publishing AG, Switzerland,2017.p13.

²⁷ Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community Code Relating to Medicinal Products for Human Use, (OJ N° 1 311, 28.11.2001, p. 67), Amended by: the Directive 2012/26/EU of the European Parliament and of the Council of 25 October 2012. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf

²⁸ Guideline on the definition of a potential serious risk to public health in the context of Article 29(1) and (2) of Directive 2001/83/EC, March 2006, Official Journal of the European Union (2006/C 133/05), https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/com_2006_133/com_2006_133_en.pdf

²⁹ مدة التراخيص التسويقية الممنوحة في الاتحاد الأوروبي محددة بخمس (5) سنوات طبقاً للمادة 14 (1) من اللائحة (EC) رقم 2004/726 و 24 (1) من التوجيه (EC / 83/2001). بعد هذه السنوات الخمس، يمكن تجديد ترخيص التسويق على أساس إعادة تقييم رصيد (المخاطر – المنفعة). و تحقيقاً لهذه الغاية، يجب على صاحب ترخيص التسويق تزويد وكالة الأدوية الأوروبية (EMA) أو السلطة الوطنية المختصة بنسخة موحدة من الملف فيما يتعلق بالجودة والسلامة والفعالية، بما في ذلك جميع الاختلافات التي أدخلت على الدواء منذ منح ترخيص التسويق، على الأقل تسعة أشهر قبل انتهاء صلاحية ترخيص التسويق: (المادتان 14 (2) من اللائحة (EC) رقم 2004/726 و 24 (2) من التوجيه (EC / 83/2001). بمجرد التجديد، يكون ترخيص التسويق ساري المفعول لفترة غير محدودة، ما لم تقرر الهيئة أو السلطة الوطنية المختصة خلاف ذلك، لأسباب مبررة تتعلق بالتيقظ الدوائي، لتمضي قدماً في تجديد إضافي لمدة خمس سنوات (المادة 14 (3) من اللائحة (EC) رقم 2004/726 و 24 (3) من التوجيه (EC / 83/2001).

³⁰ Eric Abadie, Xavier Luria, (et al), *Benefit–Risk Methodology Project, Development and testing of tools and processes for balancing multiple benefits and risks as an aid to informed regulatory decisions about medicinal products*, The European Medicines Agency, Pre-authorisation Evaluation of Medicines for Human Use, Doc. Ref. EMEA/108979/2009, London, 12 March 2009.p3.

³¹ في عام (2006) تم تشكيل مجموعة عمل في لجنة المنتجات الطبية للاستخدام البشري (CHMP) التابعة لوكالة الأدوية الأوروبية (EMA) لتقديم توصيات حول طرق تحسين المنهجية والشفافية والاتساق والاتصال في (تقييم المخاطر والمنافع) من قبل اللجنة، من خلال جعلها أكثر وضوحًا فيما يتعلق بكيفية استخدام البيانات في تقييم الفوائد والمخاطر. راجعت المجموعة بعض الأساليب المعروفة لتقييم المخاطر والمنافع، ونظرت في مدى تطبيقها العملي على لجنة تقييم المخاطر الدوائية للاستخدام البشري، وفي شهر مارس (2008) أصدرت " ورقة تفكير بشأن طرق تقييم المنافع والمخاطر في سياق تقييم تطبيقات ترخيص التسويق للمنتجات الطبية للاستخدام البشري" . يحتوي على توصيتين رئيسيتين: (أ) مراجعة قسم التقييم الحالي لمخاطر المنفعة في قوائم تقارير تقييم لجنة المنتجات الطبية للاستخدام البشري، بحيث تتضمن قائمة منظمة بمعايير وإرشادات الفوائد والمخاطر. (ب) استكشاف المزيد من التطوير في منهجيات تحليل المنافع / المخاطر، بما في ذلك مجموعة واسعة من الأدوات الكمية وشبه الكمية، على سبيل المثال: من خلال تنظيم ورش عمل مع جميع أصحاب المصلحة والمتخصصين في نظرية صنع القرار وإقامة مشاريع بحثية محددة.

الفرضية الأساسية لهذا المشروع البحثي هي أن العمليات الجديدة المنظمة التي تم تطويرها خصيصًا لاتخاذ القرارات التنظيمية بشأن المنتجات الطبية، يمكن أن تشهد تحسينات في موازنة الفوائد مقابل المخاطر ، وبالتالي الاستفادة من صحة الإنسان.أنظر:

Eric Abadie, Xavier Luria,(et al) , *Benefit–RiskMethodology Project*, Op.cit .p

4.

³² FDA, Center for Drug Evaluation and Research, *Benefit versus Risk: how FDA approves new drugs*. In: *From test tube to patient: improving health through human drugs*. Special Report (FDA), 1999. P33. <http://www.canceractionnow.org/FromTestTubeToPatient.pdf>

³³ إضافة إلى اختبارها للسلامة السريرية والفعالية، يجب أن تخضع الأدوية الجديدة أيضًا لمجموعة من الدراسات المختبرية غير السريرية. ولعل أهم الدراسات غير السريرية هي تلك الدراسات التي تختبر ما إذا كانت العقاقير الجديدة تنطوي على إمكانات مسببة للسرطان. يجب اختبار جميع الأدوية الجديدة، باستثناء بعض الأدوية التي تهدف إلى علاج الحالات المهددة للحياة، لتقييم مسبقًا

للسرطان قبل الموافقة على التسويق. إذا تسبب الدواء في مرض السرطان، فمن الواضح أنه لا يمكن وصفه لمرضى السكري أو أي مرضى آخرين إلا إذا كانوا يعانون بالفعل من حالة خطيرة تهدد حياتهم، والتي كان من المتوقع بحد ذاتها أن تكون نهائية. وبالتالي، يعتبر اختبار السرطن في المستحضرات الصيدلانية جزءًا أساسيًا من تطوير جميع الأدوية تقريبًا قبل تقديم طلب دوائي جديد إلى الوكالات التنظيمية للموافقة على التسويق. أنظر:

Courtney Davis, John Abraham, *Unhealthy Pharmaceutical Regulation Innovation, Politics and Promissory Science*, Palgrave Macmillan, UK, 2013.

p121

³⁴ Arthur A. Daemmrich, *Pharmacopolitics Drug Regulation in the United States and Germany, Studies in Social Medicine*, the University of North Carolina Press, USA, 2004. p23.

³⁵ يقول الكاتب (David Mantus): "إن القوانين واللوائح التي تحكم صناعة المنتجات الصيدلانية والطبية الأمريكية واسعة ومعقدة؛ الوكالة التي تنفذ هذه القوانين، تنظم ربع الناتج القومي الإجمالي للبلاد. إن مهمة إدارة الأغذية والعقاقير (FDA)، وهي حماية صحة الإنسان من خلال جمع البيانات العلمية وتقييمها، مهمة صعبة للغاية، بالنظر إلى وتيرة الاكتشافات العلمية، وتزايد عدد الأشخاص الذين يعتمدون على الأدوية، والأمراض الهامة التي ترفض بشكل مفرط الشفاء. على مدار القرن الماضي، رأينا القوانين تتعزز وتتوافق أيضًا مع احتياجات المؤسسات الخاصة لتطوير وتسويق هذه الأدوية والأجهزة. هناك شفافية متزايدة وتواصل متزايد بين الوكالة وأصحاب المصلحة. لقد مهدت هذه الأفعال الطريق لتغيير حقيقي مع استمرارنا في معركتنا ضد المرض". أنظر:

David Mantus Douglas J. Pisano, *FDARegulatoryAffairs, Third Edition*, CRC Press, Taylor & Francis Group, USA, 2014. p35.

³⁶ Leslie Pray, (Rapporteur), *Understanding the Benefits and Risks of Pharmaceuticals*: Workshop Summary Forum on Drug Discovery, Development, and Translation, Board on Health Sciences Policy, National Academy of Sciences, USA, 2007. P2.

³⁷ Ibid, p7.

³⁸ نصّت المادة رقم (380) من قانون الصحة (11-18): "لا يمكن إجراء الدراسات العيادية على الكائن البشري، إلا إذا: ...

– "... كان معدّل الفائدة بالنسبة للخطر المتوقع، في صالح الشخص المعني بالدراسة،..."

³⁹ راجع: الفقرة (1) من نص المادة (377) من قانون الصحة (11-18).

⁴⁰ عرّف المشرع المرقّي (le promoteur) في متن المادة (384) من قانون الصحة (11-18) بأنه: "الشخص الطبيعي أو المعنوي، الذي يبادر بالدراسات العيادية، ويمكن أن يكون مخبرًا صيدلانيًا، أو مقدّم خدمات معتمدًا، من طرف الوزارة

المكلفة بالصحة، أو مؤسسة علاج أو جمعية علمية، أو هيئة بحث، أو شخصا طبيعيا يتوفّر على المؤهلات والكفاءات المطلوبة".

⁴¹ راجع نص المادة (395) من قانون الصحة (11-18).

⁴² طبقا لنص المادة (237) (فقرة 1)، من قانون الصحة (11-18): "يتمثل الإشهار للمواد الصيدلانية الموجه لمهنيي الصحة، في كلّ نشاط يتم بموجبه الترويج لوصف المواد الصيدلانية وتسليمها، ويخضع لترخيص مسبق من الوكالة (ANPP)، ولا يجوز إلا بالنسبة للمواد الصيدلانية المسجلة بصفة منتظمة..."

⁴³ استنادا لنص المادة (237) (فقرة 4 و 5) من القانون (11-18) المتعلق بالصحة: - - "يمنع الإشهار لدواء ما، عندما يكون الدواء محلّ إعادة تقييم معدّل الفائدة بالنسبة للخطر.

- يعلم مهنيو الصحة من طرف مستغلّ الدواء، بإعادة التقييم الذي شرع فيها، في إطار هذه الفترة".

⁴⁴ استنادا لنصّ المادة (236) من قانون الصحة: "يتمثل الإعلام العلمي حول المواد الصيدلانية في كلّ معلومة، تتعلّق بتربيتها وآثارها العلاجية، والبيانات العلاجية الخاصة بمنافعها ومضارها، والاحتياطات الواجب مراعاتها وكيفية استعمالها ونتائج الدراسات العيادية، والصيدلانية والسّميّة، والتحليلية المخصّصة، المتعلقة بفعاليتها، وسّميتها العاجلة أو الأجلية..."

⁴⁵ وفقا (للمادة 243) أسند المشرع مهمة مراقبة الجودة والقيام بالخبرة واليقظة وإحصاء الآثار غير المرغوب فيها، المترتبة عن استعمال المواد الصيدلانية والمستلزمات الطبية. للوكالة الوطنية للمواد الصيدلانية (ANPP) باعتبارها "مؤسسة عمومية ذات تسيير خاص"، وذلك بعد تغيير الطبيعة القانونية لهذه الوكالة، بمقتضى نص المادة (224)، من القانون (11-18) المتعلق بالصحة. بعدما كتبها سنة (2008) بأنها "سلطة إدارية مستقلة" في قانون الصحة الملغى (08-13).

⁴⁶ استنادا لنص المادة (242) من القانون (11-18) المتعلق بالصحة: "لا يمكن تسويق أي مادة صيدلانية، تستعمل في الطب البشري، جاهزة للاستعمال وكذا أي مستلزم طبي، إلا إذا خضعت مسبقا للمراقبة وثبتت مطابقتها لملف التسجيل أو المصادقة".

⁴⁷ استنادا لنص المادة (243) من القانون (11-18) المتعلق بالصحة، تتولى الوكالة الوطنية للمواد الصيدلانية، مراقبة الجودة والقيام بالخبرة واليقظة وإحصاء الآثار غير المرغوب فيها، المترتبة عن استعمال المواد الصيدلانية والمستلزمات الطبية.

⁴⁸ راجع نص الفقرة (1) من المادة (4) من المرسوم التنفيذي رقم 98-192 المؤرخ في 3 يونيو 1998 المتضمن إحداث مركز وطني لليقظة بخصوص الأدوية والعتاد الطبي وتنظيمه وسيره، ج ر، عدد 39 مؤرخة في 07 يونيو 1998.

⁴⁹ راجع نص الفقرة (2) من المادة (4) المرجع نفسه.

⁵⁰ راجع نص الفقرتين (5،9) من المادة (4) المرجع نفسه.

⁵¹ الهدف العام من التجارب السريرية هو إنشاء علاج دوائي آمن وفعال في البشر، إلى الحد الذي تكون فيه العلاقة بين المخاطرة والمنفعة مقبولة. أنظر. <https://www.ich.org/>

⁵² Filip Mussen, et (al), Op.cit. p.p.6-7.

⁵³ Ibid.p24.

⁵⁴ تنظر الشركات إلى فوائد الأدوية من حيث قدرتها على إثبات فعالية كافية بحيث:

(1) ستوافق السلطات التنظيمية على منتجها،

(2) يقوم دافعو الأدوية التابعون لجهات خارجية بالتعويضات عن الأدوية،

(3) سيقوم الأطباء بوصف الدواء،

(4) سيقوم الأشخاص بشراء الأدوية واستخدامها. أنظر:

Filip Mussen, (et al), *Benefit-Risk Appraisal of Medicines*, Op.cit, p8.

⁵⁵Ibid,p.9.

⁵⁶تري الأستاذة (Lindsay) بأنه ينبغي تقسيم هذا الجزء من "تقرير تقييم المخاطر والفوائد" إلى أجزاء أخرى، حسب الإشارة، عند تقديم البيانات لأكثر من إشارة. مع تضمين المعلومات التالية، لإظهار الفعالية السريرية للمنتج الطبي، لكل مؤشر: . ملخص للدراسات التي توفر بيانات الفعالية السريرية، وعدد الموضوعات المعالجة، والمساهمة في البيانات؛ . ملخص للبيانات المحددة التي تظهر الفعالية السريرية للمنتج الطبي (والتي يجب أن تتوافق مع البيانات الواردة في القسم المتعلق بـ: [غرض العلاج]).

كما يجب أن توضح "مقدمة قسم تقييم المخاطر" مصادر البيانات المستخدمة لإنشاء "ملف تعريف أمان المنتج الطبي" وتحديد أي مخاطر مرتبطة باستخدام المنتج. على سبيل المثال: "بيانات السلامة المستخدمة لتقييم المخاطر المرتبطة بالمنتج X في علاج المؤشر X تم جمعها من برنامج التطوير السريري (الذي يشمل 25 دراسة سريرية) و 10 سنوات من بيانات السلامة بعد التسويق". أما بخصوص تجربة ما بعد التسويق، يجب أن يقدم هذا القسم ملخصاً لجميع بيانات الأمان المجمعة من تجربة التسويق، من تاريخ ترخيص المنتج حتى تاريخ القطع المتفق عليه لعملية تحليل المخاطر والمنافع. يجب أن يلاحظ التحليل الموجز:

. تعرض المريض المقابل، لإنشاء سياق لتحليل بيانات السلامة؛

. الأحداث الضارة الأكثر شيوعاً (مثل المخاطر)؛

. حدوث أي أحداث تعتبر أحداثاً ضارة ذات أهمية خاصة للمنتج الطبي.

علاوة على ذلك، يجب أن تشير مناقشة بيانات السلامة بعد التسويق، إلى المجالات التي تتسق فيها تجربة التسويق مع المخاطر التي تم تحديدها أولاً من التجارب السريرية، وكذلك ملاحظة المخاطر التي تم تحديدها حديثاً خلال فترة ما بعد الترخيص. أنظر:

Justina Orleans Lindsay, *Pharmacovigilance Medical Writing: A Good Practice Guide*, first published, John Wiley & Sons, UK, 2012.p.p 112-114.

⁵⁷ Sam F. Halabi, *Food and Drug Regulation in an Era of Globalized Markets*, OP.cit,p32.

⁵⁸Ibid, p33.

⁵⁹ Food and Drug Administration, consumer information, *Think It Through: A Guide to Managing the Benefits and Risks of Medicines*, 2016.p.p 1-2.

<https://www.fda.gov/media/76513/download>

⁶⁰ Filip Mussen, Sam Salek, Stuart Walker, *Benefit-Risk Appraisal of Medicines*, Op.cit, p11 .

⁶¹ خلال العقدین الماضیین، التقى المسؤولون الحكوميون وممثلو صناعة الأدوية من الولايات المتحدة والاتحاد الأوروبي واليابان بانتظام، في (ICH) "المؤتمر الدولي حول تنسيق المتطلبات الفنية لتسجيل الأدوية للاستخدام البشري" "International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use"، في محاولة لوضع معايير موحدة للتجارب السريرية والمراجعة التنظيمية. وهم يعتزمون توحيد جميع جوانب اختبار الأدوية، وخفض التكاليف والوقت اللازم في تقديم أدوية جديدة إلى السوق. يأمل المشاركون في تحقيق هذه الأهداف، من خلال حوكمة اختبارات السلامة والفعالية. الأمر الذي سيتطلب توحيد السياسات الطبية على طول المسار، من اختبار ما قبل التسويق وحتى مراقبة المرضى بمجرد تسويق الأدوية. سوف يتطلب الأمر أيضاً تغييرات في مجموعة متنوعة من البيئات السياسية الأقل وضوحاً. لا يتم التفاوض بشأن المخاوف المتعلقة بالتمثيل، وتكاليف الأدوية، والحصول على الرعاية الطبية فقط في سياق القرارات التنظيمية الحكومية، ولكن أيضاً أثناء التجارب السريرية وفي العلاقة بين الطبيب والمريض.، فضلاً عن القضايا المثيرة للجدل مثل: أسعار الأدوية، المطالب التنظيمية لسلامة المنتج، والمناقشات العلمية بشأن طرق الاختبار، والمخاوف الأخلاقية المتعلقة بحقوق المرضى.