

إلغاء المنتجات المضادة للفيروسات الفهقرية  
من قائمة المنظمة الخاصة بالأدوية المحددة الأهلية مسبقاً  
معلومات وإرشادات للهيئات التنظيمية  
وبرامج الأيدز الوطنية والأطباء والمرضى

١ أيلول/سبتمبر ٢٠٠٤

إدارة سياسات العقاقير والأدوية الأساسية؛ إدارة الأيدز والعدوى بفيروسه

تواصل المنظمة تلقي أسئلة كثيرة بشأن إلغاء خمسة أدوية مؤخراً من قائمتها الخاصة بالمنتجات المحددة الأهلية مسبقاً. ونظراً لأهمية هذه الأدوية للمرضى وللجهود الدولية الرامية إلى تحسين العلاج، تقدم المنظمة فيما يلي بعض توضيحات أكثر جلاء لقرار إلغاء المنتجات المعنية من القائمة، وإخطار الهيئات التنظيمية ومديري برامج الأيدز الوطنية والأطباء والمرضى بشأن ما يمكن عمله استجابة لهذا الأمر على الصعيد القطري.

## ما الذي حدث؟

أجرت المنظمة في أيار/مايو وتموز/يوليو ٢٠٠٤ سلسلة من عمليات التفتيش على منظمات إجراء البحوث بمقتضى عقود و/أو المختبرات كجزء من رصدها الجاري للأدوية المحددة أهليتها مسبقاً. فقد تعاقبت هذه المنظمات مع مصنعين لإجراء اختبارات لإثبات التكافؤ البيولوجي للأدوية المقدمة للتحديد المسبق للتأهيل، وفقاً لشروط المنظمة. واختبارات التكافؤ البيولوجي هي تجارب سريرية تجرى على متطوعين أصحاء لمعرفة ما إذا كان تركيز دواء جنيس في دم المريض يكافئ تركيزه في منتج المنشئ. والأصل أن البيانات (النتائج) المقدمة إلى المنظمة من الصانعين تثبت التكافؤ البيولوجي بالفعل.

وأثناء عمليات التفتيش، تبين أن منظمة واحدة من منظمات إجراء البحوث بمقتضى عقود هي التي امتثلت للإرشادات الدولية بشأن الممارسات السريرية الجيدة والممارسات المخبرية الجيدة عند إجرائها لهذه الدراسات. ومع هذا، وجد أن منطمتين غير ممثلتين بسبب اختلافات خطيرة بين النتائج الأصلية التي جمعتها المنطمتان والنتائج المقدمة إلى منظمة الصحة العالمية من الصانعين.

### ١- تأكيد التكافؤ البيولوجي في اثنين من أدوية الأيدز

لوحظ أن المنظمة التي أجرت دراسات للتكافؤ البيولوجي على تركيبة من ثلاث جرعات ثابتة بقوتين مختلفتين كانت منظمة ممثلة. فهذان المنتجان (أحدهما سبق تحديد أهليته في كانون الأول/ديسمبر ٢٠٠٣، والآخر في الوقت نفسه الذي جرى فيه التفتيش على المنظمة) ثبت تكافؤهما البيولوجي على هذا الأساس ويمكن استخدامهما بديلين لدواعين من الأدوية التي ألغيت مؤخراً. وهذان هما:

- أفراس لاميفودين ١٥٠ ملغ مع ستافودين ٤٠ ملغ وأفراس نيفيرابين ٢٠٠ ملغ (Cipla) وهو موجود بالفعل في القائمة
- أفراس لاميفودين ١٥٠ ملغ مع ستافودين ٣٠ ملغ وأفراس نيفيرابين ٢٠٠ ملغ (Cipla) أضيفت حديثاً

### ٢- ألغيت من القائمة خمسة أدوية للأيدز وفيروسه لنقص الأثلة على التكافؤ البيولوجي

لم يعد بوسع منظمة الصحة العالمية أن تقبل التقرير عن دراسات التكافؤ البيولوجي لخمس أدوية قدمها صانعوها. ولما كان إثبات التكافؤ البيولوجي شرطاً لتحديد الأهلية المسبق، ونظراً لخطورة طبيعة عدم

امتنال منظمات إجراء البحوث بمقتضى عقود، فقد ألغى من القائمة منتجات من تلك المنتجات في ٢٧ أيار/ مايو وثلاثة أخرى في ٤ آب/ أغسطس. والمنتجات الخمسة هي:

- أقراص لاميفودين ١٥٠ ملغ مع أقراص ستافودين ٣٠ ملغ وأقراص نيفيرابين ٢٠٠ ملغ (مختبرات رانباكسي المحدودة، ديواس، الهند، أشرطة تحتوي على ١٠ أو ٦٠ قرصاً في علبة)
- أقراص لاميفودين ١٥٠ ملغ مع أقراص ستافودين ٤٠ ملغ وأقراص نيفيرابين ٢٠٠ ملغ (مختبرات رانباكسي المحدودة، ديواس، الهند، أشرطة تحتوي على ١٠ أو ٦٠ قرصاً في علبة)
- أقراص لاميفودين ١٥٠ ملغ مع أقراص زيدوفودين ٣٠٠ ملغ (مختبرات رانباكسي المحدودة، ديواس، الهند، شريط أقراص شفاف يحتوي على ٦٠ قرصاً أو ١٠٠ قرص)
- أقراص لاميفودين ١٥٠ ملغ (Cipla المتحدة، كوركومب، الهند، شريط أقراص شفاف يحتوي على ١٠ أقراص)
- أقراص لاميفودين ١٥٠ ملغ مع أقراص زيدوفودين ٣٠٠ ملغ (Cipla المحدودة، فيخرولي، الهند، شريط أقراص شفاف يحتوي على ١٠ أقراص).

### ماذا يعني إلغاء خمسة أدوية من القائمة؟

منظمة الصحة العالمية ليست هيئة تنظيم تتجاوز نطاق الولاية الوطنية. وقائمة المنظمة للمنتجات المحددة الأهلية مسبقاً تشمل أدوية جرى تقييمها واعتمادها للبيع من مؤسسات الأمم المتحدة. وليست لتلك القائمة أي صفة قانونية على الصعيد الوطني. فالمسؤولية الكاملة في أي بلد عن التصريح بتسويق واستعمال المنتجات الدوائية في برامج الصحة العامة تقع على السلطات الوطنية لتنظيم الأدوية. والمعايير التي تطبقها منظمة الصحة العالمية على المنتجات المحددة الأهلية مسبقاً أشد صرامة من التي تطبقها بلدان كثيرة. وعلى سبيل المثال، فالبلدان ليست كلها التي تطلب قانوناً دراسات تكافؤ بيولوجي في الجسم الحي (تجارب سريرية صغيرة تجرى على متطوعين أصحاء) بالنسبة للعقاقير غير المحدودة الملكية؛ كما أنه ليس لديها شروط صارمة لجودة الأجزاء الصيدلانية النشطة.

وعند تقرير أفضل طريقة للعمل ينبغي ألا تغيب عن بال السلطات والبرامج الوطنية والأطباء والمرضى الاعتبارات التالية:

- قد تكون هذه المنتجات أو لا تكون متكافئة بيولوجياً؛
- يشكل توقف العلاج بمضادات الفيروسات القهقرية خطراً جسيماً على الأفراد وقد تكون له آثار سلبية من منظور الصحة العامة.

### الآثار العملية بالنسبة للسلطات الوطنية لتنظيم العقاقير

#### توضيح إضافي

ألغيت المنتجات الخمسة من القائمة لعدم وجود دليل على التكافؤ البيولوجي نتيجة لعدم الامتنال للممارسات السريرية والمختبرية الجيدة. ومع ذلك، فهي تستوفي مواصفات الجودة الأخرى كنعاء الأجزاء الصيدلانية النشطة، والثبات، والصنع وفق ممارسات التصنيع الجيدة في معمل صيدلاني حديث.

#### الإجراء الموصى به

لا تشترط سلطات وطنية كثيرة لتنظيم العقاقير بيانات عن التكافؤ البيولوجي حتى تسمح بطرح العقاقير العامة في الأسواق. ولا يوجد في هذه الحالة التزام قانوني بسحب الترخيص بالتسويق بالنسبة للعقاقير

الخمسة التي ألغيت. وفي البلدان التي تشترط التكافؤ البيولوجي ينبغي للسلطة الوطنية لتنظيم العقاقير أن تنظر في اتخاذ إجراء أو أكثر، من الإجراءات التالية:

- (١) طلب نسخة سرية من تقرير (تقارير) التفتيش من منظمة الصحة العالمية؛
- (٢) الوقف المؤقت لشرطها المتعلق بالتكافؤ البيولوجي عن هذه المنتجات باعتبار ذلك تدبيراً طارئاً، مع مطالبة الصانعين بتقديم بيانات عن الدراسات الجديدة للتكافؤ البيولوجي خلال أربعة أشهر (وإذا لم يلتزم بهذه المواعيد يدرس سحب تصريح التسويق)؛
- (٣) لا تطرح المنتجات المخزونة للاستعمال حتى تتوافر أدلة أخرى من دراسات جديدة للتكافؤ البيولوجي؛
- (٤) سحب ترخيص التسويق بالنسبة للمنتجات؛
- (٥) تقديم معلومات مفصلة وإبلاغ مديري البرامج والأطباء والمرضى بأفضل الطرق لمعالجة الحالة دون المساس بأهداف برامج العلاج.

### الآثار العملية بالنسبة لمديري البرامج

#### توضيح إضافي

لا داعي لسحب المنتجات في البلدان التي لا تشترط السلطة الوطنية لتنظيم العقاقير فيها بيانات التكافؤ البيولوجي، بل وفي البلدان التي تشترط هذه البيانات يجوز أن تقرر السلطات عدم سحبها مؤقتاً (انظر أعلاه). وفي كل الحالات يجب الموازنة الدقيقة بين المخاطر المحتملة المتصلة بنقص الدليل على التكافؤ البيولوجي في هذه المنتجات والمخاطر المحتملة على الصحة العامة وصحة الفرد من جراء وقف العلاج إذا لم يعثر على أدوية بديلة.

وعموماً فالتحول إلى مضادات مماثلة للفيروسات القهقرية من إمدادات بديلة محددة الأهلية مسبقاً هو الرد الأنسب، إذا توافرت تلك المنتجات. (انظر الملحق ١ أدناه). ومع ذلك لا ينصح بالتحول إلى مضادات للفيروسات القهقرية المحددة أهليتها مسبقاً حيث إن التكافؤ البيولوجي لها لم يثبت ثم أن جوانب الجودة الأخرى لم تتحقق منظمة الصحة العالمية منها.

#### الإجراء الموصى به

- (١) التشاور مع السلطة الوطنية لتنظيم العقاقير لبيان أفضل طرق العمل.
- (٢) إعداد وتنفيذ استراتيجية اتصال توجه إلى الأطباء والمرضى.
- (٣) اتخاذ التدابير اللازمة للتحول إلى منتجات بديلة محددة الأهلية مسبقاً (الواردة في الملحق ١ أدناه). وفي هذا الصدد يوصى باتخاذ الإجراءات التالية في حالات معينة:
  - (أ) النظر في شراء عقاقير مسحوبة من القائمة ولكنها لم تطلب بعد. لا يجوز طلب منتجات مسحوبة من القائمة. و عوضاً عن هذا تطلب منتجات أخرى سبق تحديد أهليتها ما لم تكن الأدوية المسحوبة من القائمة قد ردت إلى قائمة منظمة الصحة العالمية للمنتجات المحددة أهليتها مسبقاً.
  - (ب) طلب عقاقير مسحوبة من القائمة لمواصلة برامج العلاج أو تحسينها. العقاقير المسحوبة من القائمة والتي تطلب ولكن لم ترد، لا يجوز قبولها. وفي هذه الحالة تطلب بدلاً منها منتجات بديلة محددة الأهلية مسبقاً. غير أنه إذا لم تتوافر على الفور إمدادات بديلة ويمكن أن يؤدي عدم قبول المنتجات التي تطلب إلى عدم القدرة على مواصلة أو بدء معالجة المرضى يكون خطر وقف العلاج أعلى من خطر تقديم أدوية لم يثبت تكافؤها البيولوجي ولكنها، على خلاف ذلك، قد سبق تحديد أهليتها. ففي هذه الحالة

يكون ثمة مبرر لقبول واستعمال المنتجات المسحوبة من القائمة. وبالنسبة لمتابعة الطلبات لا تستخدم إلا المنتجات التي سبق تحديد أهليتها.

## الآثار العملية بالنسبة للأطباء والمرضى

من حيث المبدأ ينبغي أن يُوقف المرضى استخدام أدوية مسحوبة من القائمة ويتحولوا إلى منتجات أخرى سبق تحديد أهليتها (انظر الملحق ١). ومع ذلك يتعذر في حالات كثيرة إيجاد منتجات بديلة سبق تحديد أهليتها، بصورة فورية، فيوصى في هذه الحالة بأن يواصل المرضى استعمال المنتجات التي سبق تحديد أهليتها، لأن خطر وقف العلاج يكون أعلى من خطر تعاطي أدوية لم يثبت تكافؤها البيولوجي وإن كان قد سبق تحديد أهليتها. ولا يوصى بالتحول إلى منتجات سبق تحديد أهليتها لأن جودتها لم توثقها منظمة الصحة العالمية.

وينبغي إيلاخ المريض بعدم وجود سبب للاعتقاد بأن استمرار استعمال المنتجات المسحوبة من القائمة يشكل خطورة، وبأن وقف العلاج أو التحول إلى مضادات الفيروسات القهقرية البديلة التي لم تتأكد جودتها أخطر من ذلك بكثير.

## الخطوات التالية

### الخطوات التالية التي ينبغي للمصنّعين اتخاذها

أوضح المصنعون أنهم سيقدمون المنتجات المعنية من جديد إلى مختبر مختلف لإجراء دراسات جديدة فيما يتعلق بالتكافؤ البيولوجي، شريطة أن تعيد منظمة الصحة العالمية إدراج هذه المنتجات في قائمتها الخاصة بالأدوية المحددة الأهلية مسبقاً، إذا وفقت تلك المنتجات والمختبر بالمتطلبات المحددة.

### الخطوات التالية لمنظمة الصحة العالمية

- ستتيح منظمة الصحة العالمية للسلطات الوطنية لتنظيم الأدوية، بناءً على طلبها، وفي مظهر سري، تقارير التفتيش الخاصة بالمنتجات التي ألغيت من القائمة.
- بمجرد تلقي بيانات جديدة عن التكافؤ البيولوجي للمنتجات المسحوبة من القائمة، ستتخذ المنظمة الترتيبات اللازمة للتقييم الفوري للبيانات، وتجري عمليات فحص للموقع لتقليل عمليات التأخير الإدارية إلى أدنى حد، فيما يتعلق بإدراج هذه المنتجات في القائمة من جديد.
- ستوجه المنظمة رسالة إلى جميع مصنّعي المنتجات المحددة الأهلية مسبقاً تطلب إليهم فيها اتخاذ جميع التدابير اللازمة لضمان كون البيانات التي قدّمت إلى المنظمة صحيحة وكاملة، والتحقق من اتباع منظمات إجراء البحوث بمقتضى عقود المعايير الملائمة.
- وستضطلع منظمة الصحة العالمية، على وجه الاستعجال، بتفتيش جميع المنظمات الأخرى لإجراء البحوث بمقتضى عقود التي اضطلعت بدراسات عن التكافؤ البيولوجي للمنتجات المحددة الأهلية مسبقاً، بدءاً بالأدوية ذات الأولوية.
- بالنسبة للطلبات الجديدة التي تقدم، ستضطلع المنظمة بعمليات تفتيش لمنظمات إجراء البحوث بمقتضى عقود والمختبرات للتحقق من امتثالها للممارسات السريرية الجيدة والممارسات المخبرية الجيدة كشرط أساسي لتحديد الأهلية مسبقاً.
- ستبدأ المنظمة أيضاً تنفيذ برامج للتفتيش لدى مصنّعي المكونات الصيدلانية الفعالة (المواد الخام)، مع التركيز أولاً على الأدوية المضادة للفيروسات القهقرية.

## أسئلة كثيرة ما تطرح

كيف أمكن على الإطلاق التحديد المسبق لأهلية المنتجات المسحوبة من القائمة؟ حتى الآن، كان تقييم بيانات التكافؤ البيولوجي (الذي يقيمه المصنعون) يشكل جزءاً من الإجراءات المعيارية للتحديد المسبق للأهلية؛ بينما لم يكن التفتيش الموقعي المنتظم لمنظمات إجراء البحوث بمقتضى عقود التي تجرى فيها دراسات التكافؤ البيولوجي، يشكل جزءاً من هذه الإجراءات. وكان هذا انعكاساً للممارسات المشتركة المتبعة لدى كثير من السلطات الوطنية لتنظيم الأدوية. وفي ١ أيار/ مايو ٢٠٠٤، بدأ نفاذ توجيه المفوضية الأوروبية 2001/10/EC، الذي طلبت فيه المفوضية أن تنفذ البلدان عمليات التفتيش هذه. ونظراً لالتزام منظمة الصحة العالمية بالمعايير العليا، حث توجيه المفوضية الأوروبية على تفتيش منظمات إجراء البحوث بمقتضى عقود التي تجري دراسات عن التكافؤ البيولوجي (بدءاً بالمنتجات المخصصة للأمراض ذات الأولوية) مما أدى في نهاية المطاف إلى إلغاء المنتجات الخمسة المذكورة آنفاً من قائمة المنظمة.

### ماذا يعني ذلك بالنسبة للمنتجات الأخرى المدرجة في القائمة؟

لقد قيّم جميع المنتجات المدرجة في القائمة من خلال: تقييم البيانات الواردة في ملفات المنتج والمتعلقة بنجاعته ومأمونيته وجودته وتكافؤ البيولوجي؛ وتفتيش مواقع الصنع للتأكد من امتثالها لممارسات الصنع الجيدة؛ واختبار عينات المنتج في مختبرات مستقلة للتأكد من امتثالها لمواصفات المنتج. وتمشيا مع التوجيه الأوروبي الصادر في ١ أيار/ مايو ٢٠٠٤، أصبحت عمليات التحقق من الممارسات السريرية والمختبرية الجيدة الآن جزءاً من المتطلبات اللازمة لتحديد الأهلية مسبقاً. وعلى سبيل المثال، كشفت عملية تفتيش جرت مؤخراً في إحدى منظمات إجراء البحوث بمقتضى عقود والتي أجرت الدراسات الخاصة بالتكافؤ البيولوجي بالنسبة لقوتين مختلفتين من تركيبة Clipa ذات الثلاث جرعات، أن الممارسات السريرية والمختبرية الجيدة قد اتبعت وأن هذه المنتجات (أحدها حُدثت أهليته مسبقاً في كانون الأول/ ديسمبر ٢٠٠٣ والآخر في آب/ أغسطس ٢٠٠٤) اعتبرت نتيجة لذلك متكافئة بيولوجياً مع الأدوية المنشئة.

وتقوم هيئات وطنية كثيرة لتنظيم الأدوية، بين حين وآخر، بسحب منتج مسجل. ولا يعني هذا أن التسجيل الأصلي كان غير مبرر وإنما يعني أن نظام التحقق صارم وأن نجاعة ومأمونية وجودة المنتجات المسجلة يتواصل التحقق منها بعد التسجيل الأولي للمنتج.

### معلومات إضافية

يمكن الاطلاع على بيانات بشأن إلغاء المنتجات على العناوين التالية على شبكة الإنترنت:

<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2004/pr53/en/>

[http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2004/statement\\_aidsprequal/en/](http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2004/statement_aidsprequal/en/)

ويمكن الاطلاع على مزيد من المعلومات عن مشروع تحديد الأهلية مسبقاً، بما في ذلك الاطلاع على قائمة منظمة الصحة العالمية، الكاملة للمنتجات المحددة أهليتها مسبقاً على عنوان المنظمة التالي على

شبكة الإنترنت: <http://mednet3.who.int/prequal/>

والمعلومات عن الأسعار متوافرة على عنوان منظمة الصحة العالمية التالي على شبكة الإنترنت:

<http://www.who.int/medicines/organization/par/ipc/s&pScreen/S&Pscreen.pdf>

وعلى العنوان التالي لمنظمة "أطباء بلا حدود":

<http://www.accessmed-msf.org/documents/untanglingtheweb6.pdf>

وللحصول على مزيد من المعلومات يرجى الاتصال:  
بشأن المسائل التقنية والتنظيمية بـ: André van Zyl, Scientist، تليفون: +٤١ ٢٢ ٧٩١٣٥٩٨،  
موبايل: +٤١ ٧٩ ٤٧٥٥٥٢٧؛ بريد إلكتروني: vanzyla@who.int  
وبشأن المسائل السريرية ومسائل العلاج بـ: Jos Perriens, Director AIDS Medicines and  
Diagnostics Service, HIV/AIDS Department، تليفون: +٤١ ٢٢ ٧٩١٣٤٤٥٦، موبيل:  
+٤١ ٧٩ ٢١٧٣٤٢٢؛ بريد إلكتروني: perriensj@who.int  
وبشأن تحقيقات وسائل الإعلام بـ: Daniela Bagozzi, Communications Officer، تليفون:  
+٤١ ٢٢ ٧٩١٤٥٤٤؛ موبايل: +٤١ ٧٩ ٤٧٥٥٤٩٠؛ بريد إلكتروني: mailto:bagozzid@who.int

## الملحق ١:

### الأدوية البديلة المحددة الأهلية مسبقاً وموردوها:

- أقراص لاميفودين ١٥٠ ملغ مع أقراص زيدوفودين ٣٠٠ ملغ (GSK)، شريط أقراص شفاف (٦٠)، قارورة (٦٠)
- أقراص لاميفودين ١٥٠ ملغ مع أقراص زيدوفودين ٣٠٠ ملغ (Hetero)، شريط أقراص شفاف (١٠)، قارورة (٦٠)
- أقراص لاميفودين ١٥٠ ملغ مع أقراص ستافودين ٤٠ ملغ و أقراص نيفيرابين ٢٠٠ ملغ (CIPLA)، قارورة (٦٠)
- أقراص لاميفودين ١٥٠ ملغ مع أقراص ستافودين ٣٠ ملغ و أقراص نيفيرابين ٢٠٠ ملغ (CIPLA)، قارورة (٦٠)
- أقراص لاميفودين ١٥٠ ملغ (GSK)، ١٠ ملغ/ ملليليتر محلول فموي (GSK)، قارورة (٦٠) وقارورة (٢٤٠ ملليليتر)، على التوالي
- أقراص لاميفودين ١٥٠ ملغ (Hetero)، شريط أقراص شفاف (١٠)، قارورة (٦٠)
- أقراص لاميفودين ١٥٠ ملغ (Strides)، شريط أقراص شفاف (١٠)، قارورة (٦٠)