

طلب إضافة علاجات تعديل مرض التصلب المتعدد (DMTs) إلى قائمة الأدوية الأساسية (EML) لمنظمة الصحة العالمية (WHO)

جدول المحتويات

- 2..... تعريف المصطلحات
- 2..... قائمة الأدوية الأساسية (EML) لمنظمة الصحة العالمية (WHO)
1. ما هي قائمة الأدوية الأساسية لمنظمة الصحة العالمية (WHO EML) ولماذا تقدم MSIF طلبًا لإضافة علاجات تعديل مرض التصلب المتعدد (DMTs) إلى WHO EML ؟
2. ما هي أدوية DMTs لمرض MS التي تم إدراجها في قائمة EML لعام 2023 لمنظمة الصحة العالمية ومن اتخذ هذا القرار؟
3. تم إدراج ثلاثة أدوية DMTs لمرض MS في EML الخاص بمنظمة الصحة العالمية، ولكن هناك العديد من العلاجات الأخرى لمرض التصلب المتعدد. هل من الممكن التقدم بطلب لإضافة المزيد من DMTs في لائحة EML الخاصة بمنظمة الصحة العالمية ؟
4. الآن بعد أن تمت إضافة أدوية DMTs لمرض MS إلى قائمة EML لمنظمة الصحة العالمية ، فهل سيؤدي ذلك تلقائيًا إلى تحسين الوصول إلى علاجات MS لمرض التصلب المتعدد؟
5. هل الأدوية المدرجة في قائمة EML ل WHO هي الوحيدة الفعالة لمرض التصلب المتعدد؟ العلاج الذي أتلقاه ليس مدرجًا، ماذا يعني ذلك؟ هل سيتوقف نظامي الصحي / التأمين عن توفير الأدوية DMTs الأخرى لمرض التصلب المتعدد ؟
6. بعض العلاجات المقترحة مكلفة جدًا في بلدي، كيف يمكن تحسين الوصول إلى هذه العلاجات ؟
7. كيف يمكنني استخدام قائمة الأدوية الأساسية لمنظمة الصحة العالمية (WHO EML) للمناصرة من أجل تحسين الوصول إلى علاجات DMTs لمرض التصلب المتعدد في بلدي ؟
- انتقاء أدوية DMTs لمرض التصلب المتعدد المقدمة من طرف MSIF والمركز المتعاون مع منظمة الصحة العالمية (CC) Bologna قائمة EML لمنظمة الصحة العالمية
8. كيف قررت MSIF و WHO CC Bologna أي أدوية DMTs لمرض التصلب المتعدد التي سيتم طرحها على EML لمنظمة الصحة العالمية؟ ما هي DMTs الأخرى التي تم النظر فيها؟
9. من هم أعضاء مجموعة الأدوية الأساسية في MSIF ؟
10. ما هي المنظمات التي تؤيد الطلب؟
11. لماذا تم اقتراح الكلادريبين (cladribine) ولم يتم اقتراح أحد العلاجات الفموية الأخرى مثل فينغوليمود (fingolimod) أو ثنائي ميثيل الفورمات (dimethyl fumarate) ؟ الكلادريبين مكلف جدًا وغير متوفر على نطاق واسع في بلدي / منطقتي. تتوفر منتجات المتابعة لفينغوليمود وثنائي ميثيل الفورمات في بلدي / منطقتي.
12. لماذا تم اقتراح الجلالتيرامر الأسيتات (glatiramer acetate) للإدراج؟ فهو لا يُستخدم في بعض مناطق العالم، ولا يجب الأشخاص المصابون بمرض التصلب المتعدد الحقن ، " ويفضل العديد من الأطباء استخدام أدوية DMT العالية الفعالية. لماذا لم يتم اقتراح الانترفيرون (interferon) ، حيث يُعتبر في كثير من الأحيان مشابهًا جدًا للجلالتيرامر الأسيتات؟
13. يستخدم ريتوكسيماب لعلاج أمراض أخرى ، ولكن ليس لديه موافقة تنظيمية على مرض التصلب المتعدد ويعتبر "خارج التسمية". لماذا تم اقتراح إدراج EML الخاص بمنظمة الصحة العالمية؟
14. هل إدراج ريتوكسيماب في EML الخاص بمنظمة الصحة العالمية يعني أنه سيحصل على الموافقة التنظيمية لمرض MS؟
15. لماذا لم تكن العلاجات الأخرى المضادة ل CD20 (ublituximab- ofatumumab- ocrelizumab) مع الموافقة التنظيمية غير مدرجة في WHO EML؟ هل يجب إعطاء الأولوية للوصول إلى ريتوكسيماب واستخدامه خارج نطاق التسمية على العلاجات الأخرى المضادة ل CD20؟

16. لماذا لم يتم اقتراح الأزاثيوبرين (azathioprine) ؟ إنه رخيص جدًا ومتوفر في معظم البلدان.....10
- 10..... المنهجية: **GRADE**، تصنيفات الثقة وإطار من الدليل إلى القرار
17. لماذا استخدمت اللجنة GRADE لتقدير مدى يقين الأدلة وإطار عمل من الدليل إلى القرار؟ لا يبدو أنه حساس بما يكفي للنظر في الأدلة المتعلقة بمرض التصلب المتعدد ، فالعديد من تصنيفات اليقين GRADE منخفضة أو منخفضة للغاية؟.....10

تعريف المصطلحات

العلاج المعدل لمسار المرض (DMT) : (DMTs) هي الأدوية التي تهدف إلى منع أو تقليل عدد النكسات التي تحدث، وكذلك تطئى التقدم العام للمرض. DMTs ليس علاجًا نهائيًا للتصلب المتعدد. أدوية DMTs تختلف عن الأدوية المستخدمة لعلاج النكسات أو أعراض التصلب المتعدد مثل الألم.

منتج المتابعة (Follow-on product) : تعتبر الأدوية "منتجات المتابعة" إذا كانت مستندة و مصنوعة بعد الدواء الأصلي الذي تم تطويره (بمعنى بعد انتهاء صلاحية البراءة الاختراعية له). يمكن أن يشار إليها أيضًا بأدوية النسخة العامة (generic) أو الأدوية البيومشابهات (biosimilar).

العلاج DMT خارج التسمية (Off-label DMT) : يتم استخدام الدواء "خارج التسمية" عندما يكون الدواء حاصلًا على موافقة تنظيمية لمرض أو استخدام مختلف عن الحالة التي يُعالج لها. تستخدم بعض الأدوية "خارج التسمية" بشكل شائع جدًا في الممارسة السريرية. تختلف قاعدة الأدلة للاستخدام "خارج التسمية" بين مختلف الأدوية و دواعي الاستعمالات. يكون العلاج DMT "خارج التسمية" في كثير من الأحيان متاحًا وأقل تكلفة في أنظمة الرعاية الصحية.

قائمة الأدوية الأساسية (EML) لمنظمة الصحة العالمية (WHO)

1. ما هي قائمة الأدوية الأساسية لمنظمة الصحة العالمية (WHO EML) ولماذا تقدم MSIF طلبًا لإضافة علاجات تعديل مرض التصلب المتعدد (DMTs) إلى WHO EML ؟

تشير البيانات من **Atlas of MS** إلى أن الأشخاص المصابين بالتصلب المتعدد في 70٪ من البلدان يواجهون عوائق في الحصول على العلاجات المعدلة للمرض (DMTs). تم تصنيف تحسين الوصول إلى علاجات التصلب المتعدد عالميًا من طرف MSIF و أعضائها كهدف رئيسي في استراتيجيتنا.

تلعب قائمة الأدوية الأساسية (EML) لمنظمة الصحة العالمية (WHO) دورًا حاسمًا في تحسين الوصول إلى الأدوية على مستوى عالمي. تهدف قائمة الأدوية الأساسية إلى أن تكون دليلًا لصناع القرار - بما في ذلك وزارات الصحة - بشأن الأدوية التي يجب أن تكون متاحة على الأقل في جميع أنظمة الرعاية الصحية. وهذا يجعله أداة رئيسية لدعم الأنشطة الدعائية على المستوى الوطني. حاليًا، يتم تضمين عدد قليل جدًا من الأدوية لأمراض الدماغ والجهاز العصبي في هذه القائمة، ولا يوجد منها أي علاج مدرج للتصلب المتعدد. إدراج علاجات تعديل مسار مرض التصلب المتعدد في قائمة منظمة الصحة العالمية للأدوية الأساسية يخلق أداة لزيادة الوعي والدعوة بغض النظر عما إذا كانت البلدان تملك قائمة أدوية أساسية وطنية فعالة أم لا. إنها علامة معتمدة من قبل منظمة الصحة العالمية، وتحول المحادثة من ما إذا كان يجب توفير علاجات تعديل مسار مرض التصلب المتعدد إلى كيفية توفيرها. والأهم من ذلك، سيُعترف إدراج أي علاج للتصلب المتعدد في قائمة منظمة الصحة العالمية للأدوية الأساسية بشكل رسمي كقضية صحية عالمية وسيضعها في مكانة أعلى على جدول أعمال منظمة الصحة العالمية والبلدان الفردية.

قدمت MSIF طلبًا لإضافة علاجات التصلب المتعدد إلى قائمة الأدوية الأساسية في عام 2018، وعملت عن كثب مع الاتحاد العالمي لأمراض الدماغ والجهاز العصبي وجميع شبكات TRIMS الإقليمية. لم توصي اللجنة الاستشارية لمنظمة الصحة العالمية بإضافة الأدوية، ولكنها اعترفت بالحاجة العامة لعلاجات فعالة وميسورة التكلفة للتصلب المتعدد وطلبت تقديم طلب معدل.

منذ عام 2019 و MSIF تعمل مع المتعاونين والشركاء على وضع طلب معدل، وتم تقديمه إلى منظمة الصحة العالمية في ديسمبر 2022. قررت لجنة خبراء منظمة الصحة العالمية إدراج أدوية DMTs لمرض التصلب المتعدد في EML لمنظمة الصحة العالمية ، والذي تم الإعلان عنه في يوليو 2023.

2. ما هي أدوية DMTs لمرض MS التي تم إدراجها في قائمة EML لعام 2023 لمنظمة الصحة العالمية ومن اتخذ هذا القرار؟

في يوليو 2023، أعلنت منظمة الصحة العالمية أن طلب إضافة DMTs لمرض MS إلى القائمة التكميلية لـ WHO EML كان ناجحًا. تمت إضافة قسم جديد لمرض التصلب المتعدد تحت عنوان "أدوية لأمراض الجهاز العصبي"، وأدرجت ريتوكسيماب وكلاذريبين و الجلاتيرامر الأسيتات كأدوية فردية.

ريتوكسيماب هو دواء مضاد لـ CD20 ، يتم إعطاؤه عن طريق التسريب، وقد تم استخدامه "خارج التسمية" في علاج مرض التصلب المتعدد لأكثر من عقدين. يوفر ريتوكسيماب العديد من المزايا في بيئة منخفضة الموارد. إنه فعال للغاية ومناسب لمجموعة واسعة من أنواع المرض، بما في ذلك مرض التصلب المتعدد لدى الأطفال. في حين أنه لا يستخدم حاليًا أثناء الحمل ، فقد استخدم نساء خبيرات في الإصابة بمرض التصلب المتعدد في جميع أنحاء العالم ريتوكسيماب لتوفير إدارة فعالة للمرض جنبًا إلى جنب مع تنظيم الأسرة الدقيق. تشير البيانات الناشئة أيضًا إلى السلامة أثناء الرضاعة الطبيعية. ريتوكسيماب مُدرج بالفعل في قائمة EML الخاصة بمنظمة الصحة العالمية ، وهو متاح على نطاق واسع ومدرج في العديد من قوائم EML الوطنية ، وله سعر أقل في معايير الدخل المختلفة.

كلادريبين هو دواء عن طريق الفم لعلاج مرض التصلب الانتكاسي RRMS و مرض التصلب التقدمي الثانوي SPMS النشط عند البالغين. يوفر كلادريبين العديد من المزايا في ظروف ضعف الموارد ، حيث يتطلب 16-20 يومًا فقط من العلاج الكلي الموزع على مدى عامين ، ولا يلزم علاج آخر لمدة عامين آخرين على الأقل. هذا يقلل بشكل كبير من احتمال حدوث اضطرابات في العلاج في الأماكن التي يمكن أن تكون فيها إمدادات الأدوية غير منتظمة. بينما يُمنع استخدام كلادريبين أثناء الحمل والرضاعة الطبيعية، إلا أنه يمكن استخدامه للتخطيط لحالات الحمل نظرًا لجرعاته النادرة. تشمل القيود في بيئة منخفضة الموارد أن الأشخاص المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية والسل ، وكذلك النساء الحوامل والمرضعات والرجال والنساء في سن الإنجاب الذين ليس لديهم إمكانية الوصول إلى وسائل منع الحمل الموثوقة ، لا يمكنهم استخدام هذا العلاج.

الجلاتيرامر الأسيتات هو علاج لـ RRMS عن طريق الحقن تحت الجلد. يقدم الجلاتيرامر الأسيتات العديد من المزايا في ظروف ضعف الموارد، بما في ذلك افتقارها لمتطلبات المراقبة، وخصائص السلامة الجيدة دون التعرض لخطر العدوى الانتهازية، والسلامة عند النساء في سن الإنجاب، والنساء الحوامل والمرضعات والأطفال (تم ترخيصه الآن لاستخدام الأطفال. وقد تم استخدامه خارج التسمية في مرض التصلب المتعدد لدى الأطفال لسنوات عديدة). تتمثل العوائق الرئيسية لاستخدامه في طريقة أخذ الدواء كونه حقن وفي متطلبات التبريد الخاصة به.

كان طلب إضافة DMTs لمرض التصلب المتعدد في لائحة EML التابعة لمنظمة الصحة العالمية تطبيقًا مشتركًا بين MSIF ومركز بولونيا المتعاون مع منظمة الصحة العالمية. تم اختيار DMTs المختارة من قبل لجنة دولية متعددة التخصصات، باستخدام منهجية GRADE الصارمة والمراجعات المنهجية من قبل مجموعة Cochrane لجميع الأدوية MS DMTs. تمت الموافقة على التطبيق من قبل 15 بحثًا عالميًا وإقليميًا وشبكات إكلينيكية (TRIMS) وأكاديميات لأمراض الجهاز العصبي. يرجى الاطلاع على [السؤال 8](#) للحصول على مزيد من التفاصيل حول المنهجية.

تم تقييم جميع الطلبات من قبل [لجنة الخبراء التابعة لمنظمة الصحة العالمية](#) في اجتماع عقد في الفترة من [24 إلى 28 أبريل 2023](#) في مقر المنظمة في جنيف. يتم اختيار [أعضاء اللجنة الخبراء](#) من لوحات الخبراء التابعة لمنظمة الصحة العالمية استنادًا إلى خبراتهم ومهاراتهم المهنية، ويمثلون الخبرة العملية من جميع مناطق العالم وعبر جميع مستويات الدخل الوطني. تلقى الطلب [ثلاث مراجعات من الخبراء](#) لصالح التطبيق، ورسالة وبيان دعمًا من مبادرة كلينتون للوصول إلى الصحة (CHAI) ورسالة من معهد المراجعة السريرية والاقتصادية (ICER). كما [دعمت](#) إدارة الصحة النفسية واستخدام المواد المخدرة في منظمة الصحة العالمية الطلب.

يمكن العثور على الملخص التنفيذي للاجتماع هنا وسيتم إصدار المستند الكامل مع قائمة EML المحدثة في سبتمبر / أكتوبر 2023

3. تم إدراج ثلاثة أدوية DMTs لمرض MS في EML الخاص بمنظمة الصحة العالمية، ولكن هناك العديد من العلاجات الأخرى لمرض التصلب المتعدد. هل من الممكن التقدم بطلب لإضافة المزيد من DMTs في لائحة EML الخاصة بمنظمة الصحة العالمية ؟

إن قائمة EML لمنظمة الصحة العالمية مفتوحة للتطبيق لإضافة أو إزالة الأدوية كل عامين. يمكن لأي شخص تقديم الطلبات - سواء كان فردًا أو منظمة أو شركة. في حين أنه لا توجد حدود لعدد الأدوية التي يمكن إضافتها ، فإن قائمة EML لمنظمة الصحة العالمية هي قائمة أولويات، تهدف إلى تحديد ما هو مطلوب لأساسيات الرعاية. إنها ليست قائمة شاملة لجميع الأدوية الفعالة والمهمة لعلاج مرض التصلب المتعدد. من الممكن تقديم طلبات لإضافة المزيد من أدوية DMTs لمرض MS في السنوات القادمة.

من المهم ملاحظة أنه في بيئة وطنية، قد يختار البلد إتاحة عدد أكبر أو مختلف من الأدوية DMTs لمرض التصلب المتعدد من تلك المدرجة في قائمة EML ل WHO، اعتمادًا على السياق المحلي. سيكون من المهم التأكد من توفر مجموعة من الخيارات و من إدراج الأدوية DMTs العالية الفعالية.

4. الآن بعد أن تمت إضافة أدوية DMTs لمرض MS إلى قائمة EML لمنظمة الصحة العالمية ، فهل سيؤدي ذلك تلقائيًا إلى تحسين الوصول إلى علاجات MS لمرض التصلب المتعدد؟

لا، هذا هو مجرد بداية. تعتبر القائمة الصحية العالمية لمنظمة الصحة العالمية ذات وظائف هامة عديدة.

أولاً، تعمل كدليل للقوائم الصحية الوطنية. وتُحدَّث هذه القوائم في العادة من قبل وزارة الصحة الوطنية كل 2-5 سنوات، اعتمادًا على البلد. يتطلب الدعم الوطني من الأطباء العصبيين المحليين وصانعي القرار التأكد من إدراج العقاقير المعدلة لمرض التصلب المتعدد في القوائم الصحية الوطنية والنظر الدقيق في العقاقير الأكثر مناسبة للبيئة الوطنية.

ثانياً، هذا القرار هو اعتماد ممنوح من قبل منظمة الصحة العالمية. يعتبر إدراج العقاقير المعدلة لمرض التصلب المتعدد في القائمة الصحية العالمية إشارة مهمة للكيانات المختلفة داخل النظام الصحي (مثل صانعي القرار الإقليميين، وبرامج الأمراض غير السارية، ونظم المشتريات، وقوائم الأدوية في المستشفيات) لضمان توفر العقاقير المعدلة لمرض التصلب المتعدد وتوفرها بأسعار معقولة، وضمان معالجة مرض التصلب المتعدد بشكل سريع ومناسب. المطلوب العمل المحلي والمناصرة من طرف الأنظمة الصحية و متخصصو الرعاية الصحية ومجتمع مرضى التصلب المتعدد لتحسين الوصول إلى العقاقير المعدلة لمرض التصلب المتعدد.

أخيراً، العديد من المنظمات الدولية، بما في ذلك منظمة الصحة العالمية، تتطلب أن تكون الأدوية مدرجة في القائمة الصحية العالمية لتكون من أولويتها ضمن أعمالها. على سبيل المثال، تقوم مجموعة ترخيص البراءات للأدوية بالتفاوض على تراخيص طوعية للأدوية المحمية ببراءات الاختراع المدرجة في القائمة الصحية العالمية لتسريع الوصول إلى علاجات ذات جودة معقولة. وعادةً ما تكون الشركات الصيدلانية أكثر استعدادًا للنظر في اتفاقات الترخيص للعلاجات المدرجة في القائمة الصحية العالمية.

5. هل الأدوية المدرجة في قائمة EML ل WHO هي الوحيدة الفعالة لمرض التصلب المتعدد؟ العلاج الذي أتلقيه ليس مدرجا، ماذا يعني ذلك؟ هل سيتوقف نظامي الصحي / التأمين عن توفير الأدوية DMTs الأخرى لمرضى التصلب المتعدد ؟

لا، نحن لا نقول أن العقاقير المعدلة لمرض التصلب المتعدد المدرجة في قائمة EML ل WHO هي العقاقير الوحيدة المناسبة لعلاج مرض التصلب المتعدد. لا ينبغي أن تؤثر قائمة EML لمنظمة الصحة العالمية على الأفراد الذين يعالجون حالياً ب DMT ، الا في حالة امكانية توسيع نطاق اختيارهم للعلاج. يجب اتخاذ هذه القرارات الفردية فقط بين الشخص المصاب بمرض التصلب المتعدد وأخصائي الرعاية الصحية.

سيكون من تفسير خاطئ لتطبيق قائمة الأدوية الأساسية لمنظمة الصحة العالمية (WHO EML) من قبل مقدمي الرعاية الصحية / النظام الصحي تقييد الوصول إلى DMTs الأخرى المتوفرة حاليًا في البلد.

تمت اختيار أدوية DMTs المقترحة استنادًا إلى العملية الموضحة في [السؤال 8](#) ، وتشدد التطبيق على أن هذه التوصية لا يجب أن تفسر على أنها الـ DMTs الوحيدة المناسبة والضرورية لعلاج التصلب المتعدد. تعتبر DMTs المدرجة توصية بأهم أدوية DMTs الأساسية لعلاج التصلب المتعدد و التي يجب أن تكون متاحة في جميع الأنظمة الصحية في جميع الأوقات. من المهم ملاحظة أن قائمة أدوية WHO EML تعمل كدليل لصانعي القرار الوطنيين ، والوضع المحلي قد يؤثر على الـ DMTs الأكثر مناسبة لتلك البيئة. تقدم كل من DMTs المدرجة مزايا فريدة وذات صلة خاصة في البلدان منخفضة الموارد وتوفر قاعدة حاسمة من علاجات التصلب المتعدد الفعالة

6. بعض العلاجات المقترحة مكلفة جدًا في بلدي، كيف يمكن تحسين الوصول إلى هذه العلاجات ؟

تم تسليط الضوء على تكلفة وقابلية دفع ثمن DMTs كأحد الحواجز الرئيسية للوصول إلى DMTs في [أطلس التصلب المتعدد](#). أظهرت أبحاثنا بخصوص قائمة الأدوية الأساسية لمنظمة الصحة العالمية أن سعر DMTs يختلف بشكل كبير بين البلدان لأسباب مختلفة. يعد الحصول على معلومات دقيقة حول الأسعار أمرا صعبا أيضًا نظرًا لأن الأسعار المتفاوض عليها بين الأنظمة الصحية وشركات الأدوية تخضع غالبًا لاتفاقيات عدم إفشاء.

إدراج العلاجات في قائمة الأدوية الأساسية لمنظمة الصحة العالمية يخلق فرصًا لجعل الأدوية DMTs أكثر اتاحة و بأسعار معقولة في مختلف مستويات الدخل. يتم تحسين المسارات الفورية للقدرة على تحمل التكاليف من خلال تركيز السوق في البلدان منخفضة الموارد، التسعير المترج، المفاوضات الفعالة، المفاوضات المنسقة والمجموعة وأنشطة الشراء. غالبًا ما يكون لدى الشركات خطط وصول لضمان توفر الأدوية الأساسية و بأسعار معقولة، بما في ذلك في البلدان منخفضة الموارد.

على المدى الطويل، يحفز الطلب المتزايد على تطوير منتجات المتابعة. تخلق منتجات المتابعة مشهّدًا أكثر تنافسية ، مما قد يؤدي إلى أدوية منخفضة السعر. تتوفر بالفعل منتجات النسخة العامة (generic) و الأدوية البيومشابهات biosimilar لعدد من أدوية DMTs. لا توجد منتجات المتابعة لـ cladribine ، ولكن يمكن استكشاف خيارات أخرى، على سبيل المثال الترخيص الطوعي.

7. كيف يمكنني استخدام قائمة الأدوية الأساسية لمنظمة الصحة العالمية (WHO EML) للمناصرة من أجل تحسين الوصول إلى علاجات DMTs لمرض التصلب المتعدد في بلدي ؟

يلخص [السؤالان 4 و 6](#) بعضًا من الأفكار الداعمة للقرار بالاعتراف بالتصلب المتعدد من قبل منظمة الصحة العالمية و ذلك من خلال إدراج أدوية MS DMTs في قائمة EML الخاصة بمنظمة الصحة العالمية. لتحقيق نتائج وطنية فعالة، من المهم أن يكون لديك فهم جيد للمسارات الرئيسية المساعدة على التغيير، وشبكة فعالة من أصحاب المصلحة والشركاء المحتملين. يفضل ان يجمع صناع القرار أيضًا الأدلة حول عدد الأشخاص المصابين بالتصلب المتعدد ووصولهم الحالي إلى أدوية DMTs بالبلد بشكل منهجي . يلعب التواصل الاحترافي دورًا مهمًا ، فضلاً عن عرض التجربة الحية للأشخاص المصابين بالتصلب المتعدد في بلدك. سيعمل MSIF في السنوات القادمة على تطوير الأدوات المساعدة لدعم الجهود المحلية في كل بلد، والتي يمكنك العثور عليها على موقعنا على الإنترنت: <https://www.msif.org/access-to-ms-healthcare>

يرجى الاتصال بنا للحصول على نماذج الرسائل والبيانات الصحفية وفرص العروض والتحدث على access@msif.org.

انتقاء أدوية DMTs لمرض التصلب المتعدد المقدمة من طرف MSIF والمركز المتعاون مع منظمة الصحة العالمية Bologna (CC) قائمة EML لمنظمة الصحة العالمية

8. كيف قررت MSIF و WHO CC Bologna أي أدوية DMTs لمرض التصلب المتعدد التي سيتم طرحها على EML لمنظمة الصحة العالمية؟ ما هي DMTs الأخرى التي تم النظر فيها؟

بالنسبة لتطبيق WHO EML المقدم سنة 2022، قدمت لنا كتابة WHO EML إرشادات مفصلة للغاية حول ما توقعوه من حيث المراجعات الصارمة للأدلة الخاصة بأدوية DMTs لمرض MS. طُلب منا أيضًا تضمين كل من أدوية DMTs المرخصة و DMTs خارج التسمية. تم تقييم جميع ال MS DMTs التي تم تحديدها : 30 دواءً مختلفًا في المجموع.

قامت MSIF بعقد جلستين مستقلتين، حيث خضع أعضاؤها لتقييم صارم لتضارب المصالح من قبل منظمات مستقلة. قامت اللجنة الأولى بمراجعة الأدلة بطريقة منهجية (في شكل دراسات عشوائية و دراسات غير عشوائية متحكملة) لدوائين من DMTs معتمدين خارج خارج التسمية ، الأزابيرين وريتوكسيماب. تم ذكر هذين DMTs على وجه التحديد من قبل منظمة الصحة العالمية على أنهما يتطلبان النظر في عملية المراجعة، كما أنهما أكثر الأدوية المعدلة وراثيًا خارج التسمية استخدامًا، وفقًا للبيانات المتوفرة في أطلس مرض التصلب المتعدد. قامت اللجنة الثانية بمراجعة الأدلة وتنفيذ تحليل meta-analysis لجميع الأدوية المعدلة للمرض ال 30، استنادًا إلى التجارب المحكمة العشوائية (RCTs) فقط.

قامت MSIF بالتعاون مع مجموعة Cochrane MS و مركز McMaster GRADE خلال هذه العملية، حيث يُعتبر كلتا المجموعتين خبراء معترف بهم دوليًا في مجال مراجعة الأدلة واتخاذ القرار.

تم دمج التوصيات - التي ركزت على DMTs في البلدان منخفضة الموارد - من اللجنتين المستقلين، مما أسفر عن قائمة مختصرة تحتوي على 3 أدوية تم إدراجها في طلب EML.

أخذ القرار بعين الاعتبار العوامل التالية:

- توازن المنافع والأضرار
- اليقين من الأدلة
- التكلفة والكفاءة في البلدان ذات الموارد المحدودة
- القيم والعدالة والمقبولية والجدوى والتوافر (خاصة في البلدان ذات الموارد المحدودة)
- احتياجات الفئات الخاصة - الحمل والرضاعة الطبيعية والتصلب المتعدد لدى الأطفال

9. من هم أعضاء مجموعة الأدوية الأساسية في MSIF ؟

تتألف لجنة الأدوية الأساسية في MSIF من لجنة متعددة الأطراف دوليًا، وتشمل أشخاصًا متأثرين بالتصلب المتعدد من أوروغواي والمغرب و صربيا وناميبيا. تم تمثيل جميع المناطق الستة في العالم التابعة لمنظمة الصحة العالمية؛ 19 دولة، وبنسبة 48% من الدول ذات الدخل المتوسط العالي (UMIC) أو الدخل المتوسط المنخفض (LMIC). كما تم النظر أيضًا في التوازن بين الجنسين مع تمثيل بنسبة 60% من الإناث و 40% من الذكور. ونظرًا لتركيز اللجنة على الأدوية DMTs ذات الصلة بعلاج التصلب المتعدد في البلدان ذات الموارد المحدودة، تم تضمين أطباء الأعصاب من إفريقيا جنوب الصحراء الكبرى والمحيط الهادئ الغربي وجنوب شرق آسيا وأمريكا اللاتينية في اللجنة.

10. ما هي المنظمات التي تؤيد الطلب؟

لقد استشرنا شبكات أبحاث التصلب المتعدد العالمية والإقليمية والشبكات السريرية (TRIMS) وأكاديميات علم الأعصاب.

تم تأييد الطلب من قبل المنظمات التالية:

- الاتحاد العالمي لطب الأعصاب (WFN)
- الأكاديمية الأفريقية لطب الأعصاب (AFAN)
- الأكاديمية الهندية لطب الأعصاب (IAN)

- الأكاديمية الأوروبية لطب الأعصاب (EAN)
- الأكاديمية الأمريكية لطب الأعصاب (AAN)
- جمعية طب الأعصاب في غانا (NSG)
- جمعية طب الأعصاب في زامبيا (NAZ)
- الجمعية النيجيرية للعلوم العصبية (NSNS)
- الجمعية العصبية في كينيا (NSK)
- جمعية طب الأعصاب بجنوب إفريقيا (ناسا)
- لجنة الشرق الأوسط وشمال إفريقيا للعلاج والبحث في التصلب المتعدد (MENACTRIMS)
- لجنة آسيا والمحيط الهادئ للعلاج والبحث في التصلب المتعدد (PACTRIMS)
- لجنة أمريكا اللاتينية للعلاج والبحث في التصلب المتعدد (LACTRIMS)
- اللجنة الأمريكية للعلاج والأبحاث في التصلب المتعدد (ACTRIMS)
- اللجنة الأوروبية للعلاج والبحث في التصلب المتعدد (ECTRIMS)

11. لماذا تم اقتراح الكلاذريبين (cladribine) ولم يتم اقتراح أحد العلاجات الفموية الأخرى مثل فينغوليمود (fingolimod) أو ثنائي ميثيل الفومارات (dimethyl fumarate) ؟ الكلاذريبين مكلف جدًا وغير متوفر على نطاق واسع في بلدي / منطقتي. تتوفر منتجات المتابعة لفينغوليمود وثنائي ميثيل الفومارات في بلدي / منطقتي.

Fingolimod و dimethyl fumarate و cladribine تعتبر كلها أدوية DMTs فعالة، وقد تم أخذها في الاعتبار بعناية من قبل لجنة تطبيق WHO EML. ليس من الممكن اقتراح جميع DMTs المناسبة لعلاج MS، وكان على اللجنة أن توصي فقط بعدد صغير من DMTs ذات الأولوية. نحن لا نقول أن cladribine هو DMT الوحيد المطلوب أو ذو الصلة، ونقر أنه في بعض البلدان قد يكون استخدام عقار فينغوليمود أو ثنائي ميثيل فومارات أكثر عملية. تتمتع البلدان بحرية النظر في أي من الأدوية المعدلة للمضادة (DMTs) التي يجب أن تُدرج في قائمتها الوطنية، اعتمادًا على السياق المحلي والعقبات والفرص المتاحة. قائمة الأدوية الأساسية لمنظمة الصحة العالمية هي قائمة نموذجية يمكن تكيفها مع الوضع المحلي.

تمت التوصية باستخدام Cladribine بسبب فترة العلاج القصيرة، انخفاض متطلبات المراقبة و متطلبات الفحص قبل الاستخدام، وانخفاض مخاطر نشاط المرض الارتداد في حالة انقطاع الإمداد الدواء. الاستخدام طويل الأجل والأحداث الجانبية المرتبطة بالجهاز الهضمي لديمethyl فومارات، والفحوصات السابقة والمراقبة الإضافية ومخاطر نشاط المرض المتكرر المرتبطة بالتوقف عن فينغوليمود، دفعت اللجنة للتوصية بـ cladribine. تواجه العديد من الدول انقطاع في إمدادات الأدوية لأسباب مختلفة، لذلك تم اعتبار مخاطر النشاط المتكرر مسألة هامة.

كلاذريبين غير متوفر و أسعاره ليست في المتناول في بعض البلدان، والهدف من قائمة الأدوية الأساسية لمنظمة الصحة العالمية WHO EML هو تحسين الوصول إلى العلاج. بمجرد إدراجها في القائمة، من الممكن اتخاذ خيارات مختلفة للمناصرة لتحسين القدرة على تحمل التكاليف، بما في ذلك تراخيص الاستخدام الطوعي، ومفاوضات الأسعار داخل البلدان، والمفاوضات المشتركة أو الشراء.

12. لماذا تم اقتراح الجلأتيرامر الأسيتات (glatiramer acetate) للإدراج؟ فهو لا يُستخدم في بعض مناطق العالم، ولا يجب الأشخاص المصابون بمرض التصلب المتعدد الحقن، " ويفضل العديد من الأطباء استخدام أدوية DMT العالية الفعالية. لماذا لم يتم اقتراح الانترفيرون (interferon) ، حيث يُعتبر في كثير من الأحيان مشابهًا جدًا للجلأتيرامر الأسيتات؟

لا يمكن اقتراح جميع DMTs المناسبة لعلاج MS، وكان على اللجنة أن توصي فقط بعدد محدود للغاية من DMTs ذات الأولوية. نحن لا نقول أن أسيتات الجلأتيرامر هي المادة DMT الوحيدة المطلوبة أو ذات الصلة، ونقر أنه في بعض البلدان أو الظروف، قد يكون دواء DMT آخر خيارًا أفضل. تتمتع البلدان بحرية النظر في أي من الأدوية المعدلة للمضادة

(DMTs) التي يجب أن تُدرج في قائمتها الوطنية، اعتمادًا على السياق المحلي والعقبات والفرص المتاحة. قائمة الأدوية الأساسية لمنظمة الصحة العالمية هي قائمة نموذجية يمكن تكييفها مع الوضع المحلي.

يحتوي أسيتات Glatiramer على متطلبات منخفضة جدًا للمراقبة والفحص قبل الاستخدام، و يتمتع بملف أمان جيد أثناء الحمل. يعد مرض التصلب المتعدد أكثر شيوعًا عند النساء، وعمر بدء التصلب المتعدد يعني أن النساء الحوامل هم فئة خاصة يجب أخذها في الاعتبار. قد تكون حالات الحمل غير المخطط لها شائعة أيضًا في البيئات المحدودة الموارد، وتؤكد منظمة الصحة العالمية على صحة المرأة كأحد أولوياتها. في بعض البلدان، تمت الموافقة على استخدام أسيتات جلاتيرامر مع مرض التصلب المتعدد لدى الأطفال.

تمت مناقشة قرار ما إذا كان ينبغي التوصية باستخدام الانترفيرون أم الغلاتيرامر أسيتات بشكل مفصل من قبل الفريق. تمت التوصية باستخدام الغلاتيرامر أسيتات استنادًا إلى الحجج التالية: بيانات سلامة أفضل للحمل مقارنة بالانترفيرون؛ يتطلب مراقبة أقل؛ أكثر قابلية للحمل (تم اعتبار الآثار الجانبية الشبيهة بأعراض الأنفلونزا للانترفيرون هي الأسوأ). كما تمت الإشارة أيضًا إلى قيود الحصول على الغلاتيرامر أسيتات الأصلي في بعض مناطق العالم، بسبب المشاكل السياسية. نظرًا لوجود منتجات المتابعة الآن أكثر قبولاً حتى في هذه المناطق، فقد تم اعتبارها مشهدةً متغيرًا.

13. يستخدم ريتوكسيماب لعلاج أمراض أخرى ، ولكن ليس لديه موافقة تنظيمية على مرض التصلب المتعدد ويعتبر "خارج التسمية". لماذا تم اقتراح إدراجه في دليل EML الخاص بمنظمة الصحة العالمية؟

بينما لا يحظى ريتوكسيماب بموافقة تنظيمية لعلاج مرض التصلب المتعدد ، إلا أنه تم استخدامه خارج التسمية في علاج مرض التصلب المتعدد لأكثر من عقدين من الزمن. قد يوفر فائدة معتدلة إلى كبيرة مقارنة بمجموعة من الأدوية الأخرى في منع الانتكاسات في مرض التصلب المتعدد. في بعض البلدان ، يعد استخدام ريتوكسيماب خارج التسمية أمرًا شائعًا ويتم تعويضه أيضًا. على سبيل المثال ، يستخدم حوالي 50٪ من الأشخاص المصابين بمرض التصلب المتعدد في السويد ريتوكسيماب ؛ أدرجت النرويج ريتوكسيماب في تقييمها للتكنولوجيا الصحية لمرض التصلب المتعدد ؛ تُدرجه كولومبيا البريطانية في كندا ضمن عقاقير التغطية المحدودة لمرض التصلب المتعدد ؛ و تضمن Kaiser Permanente Southern California دواء ريتوكسيماب بين العلاجات التي تستخدم بغرض تجريبي لمرض التصلب المتعدد. قامت لجنة العلاجات خارج التسمية (MOLT) لـ MSIF بمراجعة جميع الأدلة المنشورة والخاضعة للمراقبة المتعلقة بالريتوكسيماب بخصوص مرض التصلب المتعدد وأوصت باستخدام ريتوكسيماب في الظروف التي لا يتوفر فيها مجموعة من أدوية DMTs للمرض.

لاحظ الفريق أن ريتوكسيماب خيار عملي ومقبول في البيئات المنخفضة الموارد بسبب توازن التأثيرات ؛ طريقة الإدارة (بالحقن كل 6 أشهر) ؛ والمراقبة المنخفضة للاختبار والرصد. يوجد له خطر منخفض لظاهرة الارتداد إذا تم إيقاف العلاج، ويوجد معدلات منخفضة للانقطاع من قبل الأشخاص المصابين بالتصلب المتعدد. بالرغم من أن استخدام ريتوكسيماب محظور أثناء الحمل، إلا أنه يمكن استخدامه بتوقيت دقيق للعلاج. تم استخدام ريتوكسيماب على نطاق واسع خارج الاستخدام المعتمد لعلاج التصلب المتعدد عند الأطفال.

الريتوكسيماب مدرج بالفعل في قائمة منظمة الصحة العالمية للأدوية الأساسية WHO EML لاستخدامات أخرى، وهو خارج براءة الاختراع ويتمتع بعدة منتجات المتابعة المرخصة، وجزء من برنامج التأهيل المسبق لمنظمة الصحة العالمية.

يعتبر عقار أوكريليزوماب في الاستخدام المعتمد أكثر تكلفة من ريتوكسيماب خارج التسمية، و لكن اللجنة قررت اقتراح أوكريليزوماب في " مجموعة الصندوق المربع" لمنظمة الصحة العالمية. هذا يعني أن عقار أوكريليزوماب يُشار إليه كبديل علاجي ، وهذا أمر مهم لأنه في بعض البلدان يكون من الصعب جدًا وصف الأدوية خارج الاستخدام المعتمد واسترداد تكاليفها. هذا من شأنه أن يوفر المرونة اعتمادًا على حالة كل بلد على حدة.

ومع ذلك ، قررت لجنة خبراء منظمة الصحة العالمية عدم تضمين ocrelizumab في القائمة المربعة في قائمة EML التابعة لمنظمة الصحة العالمية نظرًا لارتفاع السعر وتقييد التوافر مقارنةً بريتوكسيماب.

14. هل إدراج ريتوكسيماب في EML الخاص بمنظمة الصحة العالمية يعني أنه سيحصل على الموافقة التنظيمية لمرض MS؟

لكي يحصل ريتوكسيماب على موافقة تنظيمية على مرض التصلب المتعدد ، أو أن يصبح "on-label" ، ستحتاج منظمة ، عادة ما تكون شركة أدوية ، إلى تقديم طلب إلى سلطة تنظيمية لإدراج مرض التصلب المتعدد. سيحتاج هذا على الأرجح إلى تجارب سريرية باهظة الثمن ليتم الانتهاء منها لمرض التصلب المتعدد. نظرًا لأن ريتوكسيماب ليس خاضعًا لبراءة اختراع في العديد من البلدان ، فهناك حوافز مالية محدودة لشركات الأدوية ، لذلك من غير المرجح أن يحدث هذا.

هناك بعض المسارات الجديدة جدًا للموافقة التنظيمية التي سيتم منحها بناءً على أدلة واقعية للاستخدام خارج التسمية و/ أو بدون الحاجة إلى وجود شركة أدوية لتكون مقدم الطلب. تم استخدام مثل هذه المخططات مرة واحدة على الأقل من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) لإضافة مؤشر طب الأطفال لأحد الأدوية، وبدأت وكالة الأدوية الأوروبية (EMA) برنامجًا تجريبيًا لإعادة استخدام الأدوية المصرح بها. لدى المملكة المتحدة أيضًا مخطط لإعادة استخدام الأدوية دون تصاريح تسويق محددة.

15. لماذا لم تكن العلاجات الأخرى المضادة لـ CD20 (ublituximab- ofatumumab- ocrelizumab) مع الموافقة التنظيمية غير مدرجة في WHO EML؟ هل يجب إعطاء الأولوية للوصول إلى ريتوكسيماب واستخدامه خارج نطاق التسمية على العلاجات الأخرى المضادة لـ CD20؟

كما هو موضح في السؤال 8، تم تضمين جميع أدوية DMTs لمرض MS في التقييم الأولي من قبل اللجنة لتطبيق 2023 WHO EML. تم اقتراح ريتوكسيماب في التطبيق مع ocrelizumab في مجموعة "square box". لم يتم تضمين Ofatumumab و ublituximab في مجموعة "square box" في هذا التطبيق. يحتوي Ofatumumab على طريقة مختلفة للإدارة ولم يتم منحه الأولوية لتحليل EtD الكامل. أكمل Ublituximab الآن تجارب المرحلة الثالثة، ولكن تم نشر النتائج بعد إجراء المراجعة المنهجية. هناك حاجة إلى النظر في المستقبل فيما إذا كان ينبغي اقتراحها في مجموعة "square box".

قررت لجنة خبراء منظمة الصحة العالمية إدراج ريتوكسيماب فقط وعدم تضمين أوكريليزوماب في square box لقائمة EML التابعة لمنظمة الصحة العالمية نظرًا لارتفاع سعره وتوافره المحدود مقارنةً بريتوكسيماب.

نحن لا نفترض أن ريتوكسيماب هو DMT مضاد CD20 الوحيد الفعال أو ذو الصلة ، أو أن ريتوكسيماب أكثر فعالية أو أكثر أمانًا من المنتجات الأخرى المضادة لـ CD20. استخدمت اللجنة 13 معيارًا من معايير EtD لاختيار الأدوية المقترحة، بما في ذلك الإنصاف والجدوى وإمكانية الوصول والتوافر والتكلفة والفعالية من حيث التكلفة. تم العثور على ريتوكسيماب بتكلفة أقل باستمرار من ocrelizumab عبر مختلف السياقات، وكان أكثر توفرًا ، وهو مدرج بالفعل في دليل منظمة الصحة العالمية EML للحصول على مؤشرات أخرى ، وهو خارج براءة الاختراع مع منتجات المتابعة عالية الجودة مرخصة بالفعل ، وهو جزء من برنامج التأهيل المسبق لمنظمة الصحة العالمية.

يوصى كل من لجنة MOLT و MEMP باستخدام ريتوكسيماب عندما لا يمكن الوصول إلى مجموعة من DMTs. لا ينبغي تفسير ذلك على أنه "عندما لا يمكن الوصول إلى DMTs أخرى" أو "عندما لا يمكن الوصول إلى on-label DMTs"، حيث توجد ظروف تتوفر فيها بعض DMTs "on-label"، ولكنها قد لا تكون الخيار الأفضل للشخص مع مرض التصلب المتعدد. يقارن ريتوكسيماب بشكل إيجابي بعدد من العلاجات الأخرى حتى عند النظر فقط في الفوائد والضرر الإكلينيكيين ، لذلك قد تكون هناك ظروف يكون فيها أفضل خيار علاجي للأشخاص المصابين بمرض التصلب المتعدد.

نحن نقر بأنه في بعض البلدان قد تكون المنتجات الأخرى المضادة لـ CD20 أكثر ملاءمة. تتمتع البلدان بحرية النظر في أي من الأدوية المُعدلة (DMTs) يجب أن تُدرج في قائمتها الوطنية، اعتمادًا على السياق المحلي و العقبات والفرص المتاحة. دليل منظمة الصحة العالمية EML هو قائمة نموذجية يمكن تكييفها مع الوضع المحلي.

16. لماذا لم يتم اقتراح الأزاثيوبرين (azathioprine)؟ إنه رخيص جدًا ومتوفر في معظم البلدان

الأزاثيوبرين لا يتوفر لديه الأدلة السريرية الكافية لتبرير اقتراحه في هذه المرحلة، لأنه لم تكن هناك سوى دراسات محدودة جدًا في مجتمعات صغيرة جدًا. ومع ذلك، فقد أشارت تلك الدراسات الصغيرة إلى أن الأزاثيوبرين يمكن أن يكون علاجًا فعالًا، لذا فإن المزيد من الأبحاث، بما في ذلك الدراسات ذات الجودة العالية والأكثر، من شأنه أن يوفر قدرًا أكبر من اليقين بشأن الفوائد والأضرار المحتملة. إذا ظهرت المزيد من الأدلة، يمكن إعادة تقييم الأزاثيوبرين لإدراجه.

يرجى الملاحظة أن مجموعة MSIF للعلاجات خارج التسمية (MOLT) قد أوصت باستخدام الأزاثيوبرين في حالة عدم توفر خيارات علاج أخرى، أي عندما يكون البديل هو عدم علاج.

المنهجية: GRADE، تصنيفات الثقة وإطار من الدليل إلى القرار

17. لماذا استخدمت اللجنة GRADE لتقدير مدى يقين الأدلة وإطار عمل من الدليل إلى القرار؟ لا يبدو أنه حساس بما يكفي للنظر في الأدلة المتعلقة بمرض التصلب المتعدد، فالعديد من تصنيفات اليقين GRADE منخفضة أو منخفضة للغاية؟

يتم تطبيق منهجية GRADE على كل من تصنيف الأدلة وإطار من الأدلة إلى القرار. GRADE هي طريقة منهجية معترف بها دوليًا لتقييم الأدلة التي تم استخدامها على نطاق واسع من قبل منظمات تطوير المبادئ التوجيهية منذ أن تم تطويرها في عام 2001. وهي مستخدمة الآن من قبل أكثر من 110 منظمة، بما في ذلك منظمة الصحة العالمية والمفوضية الأوروبية. تم تطوير منهجية GRADE من قبل مجموعة عمل GRADE (<https://www.gradeworkiggroup.org/>)، وهي شبكة مفتوحة وعالمية تضم أكثر من 500 عضو. يوفر إطار الدليل إلى القرار هيكلًا صارمًا للجان التوجيهية للنظر في مجموعة من المعايير المهمة لجميع صانعي القرار في مجال الرعاية الصحية، بما في ذلك، في هذه الحالة، الأشخاص المصابون بالتصلب المتعدد.

استخدمنا منهجية GRADE في إرشادات MOLT و MEMP لضمان اتباع نهج منظم وشفاف لمراجعة الأدلة. يوصى أيضًا بتطبيق GRADE وغالبًا ما تطلبه المنظمات الدولية، على سبيل المثال منظمة الصحة العالمية، والأنظمة الصحية الوطنية، مثل NICE في المملكة المتحدة. من المهم فصل الحكم على يقين الأدلة عن الأحكام الأوسع التي ينطوي عليها تقديم توصيات المبادئ التوجيهية. كان لعنصر إطار عمل الدليل إلى القرار في GRADE أهمية خاصة لتطبيقنا على EML نظرًا للأرضية المشتركة بين معايير إطار العمل ومعايير منظمة الصحة العالمية لمراجعة تطبيقات EML. إن اتباع نهج قائم على الأدلة لكل معيار من المعايير في إطار العمل يعني أننا جمعنا كل الأدلة التي قد تحتاجها منظمة الصحة العالمية لاتخاذ قرارها.

اليقين من الأدلة

إن اليقين من الأدلة هو أحد معايير إطار عمل من الدليل إلى القرار. من الأمور المركزية لمنهجية GRADE التمييز بين قوة التوصية (قوية أو مشروطة، لصالح أو ضد التدخل) واليقين من الأدلة التي تستند إليها هذه التوصية. يتم التعبير عن يقين GRADE في أربعة مستويات: منخفض جدًا (OOO) ومنخفض (OO) ومتوسط (OOO) وعالي (OOOO). يعتمد GRADE على النظر في تصميم مجموعة من الأدلة.

تم تصنيف التجارب المحكمة العشوائية مبدئيًا على أنها دراسات عالية اليقين ودراسات قائمة على الملاحظة / و الغير العشوائية على أنها منخفضة اليقين، ما لم يتم تصنيفها على أنها منخفضة مخاطر التحيز مع ROBINS-I، وفي هذه الحالة تبدأ أيضًا بدرجة عالية من اليقين. بعد ذلك، يأخذ التصنيف في الاعتبار التصنيف الذي يقلل من يقين الأدلة في المجالات التالية:

1. خطر التحيز - يتم تقييمه باستخدام أداة مخاطر التحيز (<https://www.riskofbias.info/>)، بما في ذلك أداة ROBINS-I للدراسات غير العشوائية الخاضعة للمراقبة

(<https://www.bmj.com/content/355/bmi.i4919>). سيأخذ هذا المجال في الاعتبار ما إذا كانت التجربة عشوائية ومعماة بشكل مناسب، و ما إذا كان هناك فقدان في متابعة المشاركين، وفي حالة الدراسة القائمة على الملاحظة، إذا تم تعديل التحليل بأسس مهمة.

2. **عدم التناسق** - يتم تقييم ذلك من خلال ما إذا كانت فترات الثقة متداخلة، وأن تقديرات النقاط للتأثيرات مختلفة إلى حد كبير، وما إذا كانت الاختبارات والمقاييس الرسمية تظهر تباينًا إحصائيًا.
3. **اللباقة** - ينظر في ما إذا كان التدخل المدروس هو التدخل المطلوب بالضبط من حيث الجرعة وطريقة الإدارة وما إلى ذلك.
4. **عدم الدقة** يتم تقييم هذا المجال على ما إذا كان التأثير متوافقًا مع الفوائد والأضرار، وما إذا كان هناك عدد قليل من المشاركين و / أو الأحداث المرصودة في الدراسات المشمولة، أي فترات الثقة الواسعة للتأثير الكلي.
5. **تحيز النشر** - يدرس ما إذا كانت الدراسات الصغيرة فقط التي تؤكد إدراك المحققين لتأثيرات التدخل متاحة، وما إذا كانت دراسات إضافية قد أجريت ولكن لم يتم نشرها.

وإذا لم يكن هناك أي مشاكل، فيمكن عندئذٍ تصنيف النتيجة إذا كانت قابلة للتطبيق في المجالات التالية: تأثير الجرعة والاستجابة، والتأثير الكبير، ومعارضة التحيز المعقول. هذا قد يزيد الثقة في يقين الأدلة.

يتم تقييم كل نتيجة للتأكد من الأدلة. يتم تحديد التصنيف العام لسؤال PICO من خلال أدنى قدر من اليقين لنتيجة حرجة:

[https://www.iclinepi.com/article/S0895-4356\(12\)00025-X/fulltext](https://www.iclinepi.com/article/S0895-4356(12)00025-X/fulltext)

يتم تقييم اعتبارات أخرى (مثل عدم إمكانية التكرار أو عدد الدراسات في مراجعة الأدلة) بدقة من قبل مجموعة العمل GRADE، وهي إما بالفعل جزء من أحد المجالات المذكورة أعلاه أو لا تؤثر على يقين الأدلة.

إطار الدليل إلى القرار

اليقين من الأدلة هو فقط واحد من المعايير المستخدمة في إطار من الدليل إلى القرار. يتم استخدام القائمة الكاملة للمعايير من قبل اللجنة لتقديم التوصيات باستخدام مقارنة متعددة لجميع المعايير لكل DMT.

معايير الأدلة إلى القرار المستخدمة في الدلائل الإرشادية MEMP وتطبيق منظمة الصحة العالمية EML:

1. هل المشكلة أولوية؟
2. ما مدى أهمية الآثار المتوقعة المرغوبة؟
3. ما مدى أهمية الآثار المتوقعة غير المرغوب فيها؟
4. ما هو اليقين العام من دليل الآثار؟
5. هل هناك عدم يقين مهم أو تباين في مقدار تقدير الناس للنتائج (القيم) الرئيسية؟
6. هل التوازن بين الآثار المرغوبة وغير المرغوب فيها لصالح التدخل أو المقارنة؟
7. ما حجم متطلبات الموارد (التكاليف)؟
8. ما هو اليقين من دليل الاحتياجات من الموارد (التكاليف)؟
9. هل فعالية تكلفة التدخل تفضل التدخل أم المقارنة؟
10. ماذا سيكون التأثير على العدالة الصحية؟
11. هل التدخل مقبول لأصحاب المصلحة الرئيسيين؟
12. هل التدخل مجدي للتنفيذ؟
13. ما هو الوضع التنظيمي، وتوافر السوق، ومدى توافر المعايير الصيدلانية لهذا الدواء؟