

Роль провизора в команде исследователя центра ранних фаз

Возжаев А.В., Фитилёв С.Б., Якушев В.А., Шкребнёва И.И.

Кафедра общей и клинической фармакологии, Медицинский институт,

ФГАО УВО «Российский университет дружбы народов», Москва

Резюме. В данной статье обсуждается роль специалиста-провизора в практической деятельности исследовательского коллектива при проведении клинических исследований ранних фаз. Авторы подчеркивают, что отчасти в силу недостатка нормативной документации, регулирующей данную отрасль в нашей стране, такие специалисты редко привлекаются к работе отделений I фазы. Анализ опыта зарубежных коллег показывает обратную картину — фармацевтическое звено является неотъемлемой частью в большинстве клинических центров. Особую актуальность данная проблема приобретает в свете неуклонного роста количества исследований ранних фаз в России за последние несколько лет. Основываясь на собственном практическом опыте, авторы описывают основные функциональные обязанности провизора как члена команды исследователей центра ранних фаз, отдельно останавливаясь на квалификационных требованиях, которым должен соответствовать такой специалист. С учётом роста не только количества исследований, но и отделений I фазы, в том числе на базе частных клиник, ценность провизоров-исследователей будет также повышаться.

Ключевые слова: клинические исследования, отделение I фазы, роль провизора, исследуемый препарат

The role of pharmacist in early phase clinical research

Vozzhaev A.V., Fitilev S.B., Yakushev V.A., Shkrebniova I.I.

Department of general and clinical pharmacology, Medical Institute,
FGAOU VO «RUDN University», Russian Federation, Moscow

Abstract. This article discusses the role of pharmacist in early phase clinical trials. Authors emphasize that in Russian phase I units pharmacists are rarely involved in clinical research activities. Probably the lack of regulatory documentation in this field is one of the main reasons. The opposite situation occurs abroad where pharmacist is key member of investigational team. This problem is particularly relevant because number of phase I studies in Russia steadily increases over the last years. Based on their practical experience authors describe the range of pharmacist functions and responsibilities when working in early phase research. Qualification requirements and skills of such specialist are pointed out as well. Due to the fact that not only number of trials but also number of phase I units increases (including private departments) the value of pharmacist in clinical research will grow.

Keywords: clinical trial, phase I unit, role of pharmacist, investigational product

Автор, ответственный за переписку:

Возжаев Александр Владимирович — доцент кафедры общей и клинической фармакологии, Медицинский институт РУДН, г. Москва; 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6 (с пометкой «Медицинский институт. Кафедра общей и клинической фармакологии»); e-mail: alex.vozzhaev@gmail.com.

Введение

Клинические исследования (КИ) ранних фаз за служенно считаются исследованиями повышенного риска, а научная ценность получаемых данных о профиле безопасности и фармакологических свойствах исследуемого препарата (ИП) особенно высока, так как определяется дальнейшая судьба новой молекулы.

Как правило сложная логистика исследовательского центра, проводящего КИ ранних фаз (Phase I unit), требует мультидисциплинарного подхода при формировании команды исследователей. К сожалению,

в нашей стране практически отсутствуют методические рекомендации или нормативные акты, регламентирующие работу клинических центров I фазы, включая описание требований к составу и квалификационным характеристикам персонала таких отделений. Отчасти этим объясняется тот факт, что в отечественной практике клинических исследований крайне редко можно наблюдать специалиста с высшим фармацевтическим образованием — провизора — в команде исследователей при проведении испытаний ранних фаз. При этом нельзя не отметить, что федеральный образовательный стандарт по специальности «Фармация» одним из объектов

профессиональной деятельности провизора определяет научные исследования в сфере разработки лекарственных препаратов [1].

В свою очередь опыт западных стран уже доказал эффективность подхода, при котором одна из ключевых ролей при обращении с ИП отводится специалисту-фармацевту [2, 3]. Следует упомянуть вклад профессионального сообщества ASHP (American Society of Health-System Pharmacists), которое с 1942 года проводит работу по развитию и признанию значения фармацевтов в современной модели здравоохранения [2]. Более того, согласно ряду зарубежных руководств по проведению КИ ранних фаз, такой специалист должен являться обязательным членом исследовательского коллектива, что подтверждает признание медицинским сообществом за рубежом важности отдельной роли фармацевтического звена в структуре исследовательского центра [4, 5].

Обсуждаемая проблема особенно актуальна в условиях неуклонного роста количества ранних фаз, а также исследовательских центров в России в последние годы (2014—2017 гг.). Заинтересованность зарубежных компаний в традиционно высоких темпах набора пациентов в протоколах I/IIa фазы и сохраняющаяся значительная потребность проведения исследований инновационных и генерических препаратов у отечественных фармацевтических компаний создаёт уникальные возможности для организации высокопрофессиональных исследовательских команд с распределением обязанностей в соответствии с имеющимися компетенциями.

В 2016 году было инициировано 83 новых КИ I фазы, что на 51% больше, чем в 2015 году. При этом рост в 2015 году по сравнению с 2014 годом составлял 48%. Количество исследований II фазы (92 новых исследования) увеличилось на 14% по сравнению с 2015 годом. По итогам 2016 года количество исследований биоэквивалентности увеличилось на 3% по сравнению с тем же периодом и составило 302 против 292 (предыдущий годовой количественный прирост составил 9%). Следует обратить внимание, что в 2016 году лидером среди нозологий продолжает оставаться онкология (117 исследований) [7, 8]. Наблюдается тенденция к увеличению общего количества протоколов КИ на отдельные учреждения и команды исследователей. При этом наряду с увеличением количества исследований происходит усложнение процедур обращения с ИП. Всё чаще протоколы исследований содержат требование введения в команду «расслепленного» фармацевта, необходимость использования специфического оборудования и вспомогательных материалов, сложные процедуры приготовления и разведения ИП. В связи с этим наблюдается и ужесточение мер по контролю за данными процессами — вводится более жёсткая регламентация манипуляций с ИП согласно утверждённому отдельному руководству (Pharmacy Manual), увели-

чение бумажного и электронного документооборота и т.д. В результате возникает необходимость делегировать целый ряд обязанностей самостоятельному и ответственному специалисту, владеющему уникальным набором компетенций.

Исторически для проведения клинического исследования привлекается медицинский персонал с высшим и средним профессиональным образованием, который из опыта работы в рутинной клинической практике знаком с особенностями проведения необходимых манипуляций с целью диагностики и лечения требуемой популяции пациентов, а также имеет навыки обращения с зарегистрированными лекарственными препаратами. С другой стороны, знания и навыки, получаемые специалистами с высшим фармацевтическим образованием в ходе освоения профессии и практической работы, могут найти эффективное применение в рамках работы исследовательского центра, в первую очередь в классических центрах I фазы, в том числе проводящих исследования биоаналогов и биоэквивалентности.

Основываясь на собственном практическом опыте, авторы попытались конкретизировать квалификационные требования и функциональные обязанности провизора как представителя фармацевтического звена в клинической практике центра ранних фаз.

Квалификационные требования и навыки

Для работы в составе исследовательского коллектива ранних фаз следует привлекать специалиста с высшим фармацевтическим образованием (квалификация «провизор») по специальности «Фармация». Значительным преимуществом кандидата будет действующий сертификат специалиста по направлению «фармацевтическая химия, фармакогнозия» или «фармацевтическая технология», так как он свидетельствует о наличии более детальных профессиональных знаний и практических навыков. Получение учёной степени может служить дополнительным этапом повышения квалификации, так как её наличие подтверждает владение научным методологическим подходом в решении сложных задач в рамках КИ. Разумеется, обязательным требованием следует считать наличие сертификата GCP, полученного в организации, признанной профессионалами КИ. Участие в международных КИ безусловно подразумевает уверенное владение английским языком на уровне не ниже intermediate или upper-intermediate, включая более глубокие знания профессиональной терминологии и опыта перевода специализированной литературы. Подтверждением знания языка может служить соответствующая сертификация или получение дополнительного образования с дипломом.

Среди навыков провизора, получаемых в том числе на лабораторных занятиях и практиках при обучении в высших учебных заведениях, наиболее ценными

для КИ ранних фаз являются умение изготавливать различные лекарственные формы и осуществлять их постадийный контроль качества, понимание принципов работы «чистых помещений», общих стандартов GXP (например, GMP и GPP), основ биотехнологического производства, внимание и умение решать вопросы химической или физической совместимости и стабильности лекарственных веществ, понимание потенциального химического взаимодействия ИП с вспомогательными веществами, растворителями, используемым медицинским оборудованием (шприц, инфузионный пакет) и окружающей средой, проведение контроля соответствия упаковки и маркировки, а также навыки обращения с фармацевтическим и лабораторным оборудованием.

Поддержание и дальнейшее повышение квалификации заключается в получении опыта в КИ ранних фаз, прохождении аудитов исследовательского центра или отдельных протоколов исследования, изучении законодательной нормативной документации, активном участии в жизни профессионального сообщества, профильных конференциях и научных мероприятиях, а также в самостоятельной работе и изучении специализированной литературы. Время, необходимое на то, чтобы сформировать подобного специалиста высокого класса, включая период обучения в высшей школе, в среднем составляет 7—10 лет.

Функциональные обязанности

Круг обязанностей провизора при работе в исследовательском центре ранних фаз достаточно велик, так как необходимость участия специалиста-фармацевта прослеживается на всех этапах обращения с ИП в рамках любого клинического исследования.

На этапе подготовки центра к исследованию, провизор должен изучить брошюру исследователя, протокол КИ, фармацевтическое руководство и другую доступную документацию по ИП (например, сертификаты качества), уделяя особое внимание описанию фармацевтических и фармакологических свойств препарата, а также возможным опечаткам или ошибкам на критически важных этапах приготовления и хранения препарата (например, правила округления при расчёте концентрации, учёт такого показателя как коэффициент увеличения объёма). Провизор ответственен за подготовку необходимых расходных материалов и специфического оборудования для приготовления и назначения ИП согласно требованиям протокола. В некоторых случаях он должен рекомендовать выбор наиболее подходящего вспомогательного инвентаря (шприцы, сменные иглы, специальные системы для разведения). Необходимо также разработать наиболее рациональный алгоритм работы с учётом особенностей препарата и требований исследования. Например, может потре-

боваться приготовление утренней и вечерней дозы ИП в начале рабочего дня в случае, если это разрешается протоколом, или необходимо разработать и внедрить план «заслепления» терапии. Перед началом исследования провизор должен быть готов пройти дополнительные специфические тренинги согласно требованиям Спонсора, в том числе с использованием электронных систем обучения, и представлять центр на конференциях («митингах») исследователей, участвуя в научных дискуссиях по актуальным аспектам обращения с ИП. В ходе исследования провизор ответственен за основные процессы в отношении исследуемого продукта:

- получение ИП: контроль соблюдения необходимых температурных условий транспортировки препарата (например, соблюдение «холодовой цепи») сохранение «заслепленности» терапии;
- хранение ИП: организация хранения на основании принципов складской логистики, контроль и обеспечение необходимых режимов хранения (санитарного, светового, температурного, влажностного) с использованием соответствующих журналов или системы удалённого мониторинга, предотвращение несанкционированного доступа, процедуры введения и снятия «карантина»;
- в некоторых случаях назначение ИП с использованием интерактивной системы IWRS / IVRS (Interactive Web/Voice Response System);
- приготовление ИП: умение правильно рассчитать требуемую концентрацию и дозировку препарата, тщательно соблюдать все процедуры приготовления с учётом биофармацевтических свойств лекарственного средства, включая понимание особенностей растворения лекарственных форм (например, предотвращение образования пены) и важности поддержания асептических или стерильных условий, что является предметом особого интереса в случае парентеральных форм препарата;
- распределение ИП субъектам исследования (в большей степени в исследованиях биоэквивалентности);
- назначение ИП: нанесение необходимой маркировки для предотвращения ошибок при дозировании, обеспечение совместно с врачом двойного контроля при введении ИП;
- учёт ИП, в том числе с использованием в некоторых случаях интерактивной системы IWRS / IVRS;
- возврат (уничтожение) ИП.

На всех этапах обращения с ИП провизор должен тщательно и аккуратно вести необходимую бумажную или электронную документацию в рамках Файла исследователя или в виде отдельного фарма-

цевтического Файла, включая при необходимости заполнение соответствующих разделов электронной индивидуальной регистрационной карты (эИРК). В некоторых исследованиях провизор центра должен самостоятельно взаимодействовать с «расслеplенным» специалистом по клиническим исследованиям компании Спонсора или контрактной исследовательской организации, в том числе поддерживать ведение официальной деловой переписки по электронной почте. При необходимости провизору необходимо присутствовать на GCP аудитах исследовательского центра или конкретного протокола клинического исследования.

Не менее важной обязанностью провизора в ходе протокола исследования как ранних, так и поздних фаз является осуществление фармацевтического консультирования субъектов КИ, включая анализ возможного лекарственного взаимодействия ИП, участие в оценке причинно-следственной связи нежелательных явлений с препаратом, участие в обсуждении сообщений о безопасности применения ИП.

Конечно, работа провизора в центре ранних фаз также включают в себя определенную деятельность за рамками конкретного исследования. Среди основных функций следует выделить:

- организация рабочего места, поддержание санитарно-микробиологического режима в помещениях хранения и приготовления ИП;
- анализ документации, подтверждающей прохождение метрологического контроля используемого оборудования, а также участие в проведении работ по его техническому обслуживанию;
- участие во внутренних совещаниях исследовательской команды по вопросам проведения КИ, организации и материального обеспечения центра;
- участие в разработке стандартных операционных процедур (СОП) исследовательского центра по обращению с ИП или должностных инструкций;
- проведение тренингов для новых сотрудников;

- поддержание в актуальном состоянии резюме, документов об образовании и повышении квалификации, организация подборки специфической литературы в рамках профессиональной деятельности.

В заключение следует отметить, что в команде исследовательского центра ранних фаз должно быть минимум два специалиста-фармацевта, что позволит обеспечить взаимозаменяемость, а также при необходимости позволит осуществить двойной контроль на ключевых этапах обращения с ИП.

Заключение

Развитое чувство профессиональной ответственности при обращении с лекарственным средством, знание отечественной и зарубежных фармакопей, умение анализировать предоставляемую на исследуемый препарат (ИП) нормативную документацию, глубокое понимание необходимости неукоснительно следовать утверждённым процедурам позволит провизору на всех этапах обращения с ИП в рамках клинических исследований (КИ) гарантировать качество исследуемого продукта и, в конечном счёте, получить точные научные данные и обеспечить безопасность участника КИ.

По мнению авторов, наличие в коллективе исследовательского центра ранних фаз фармацевтического звена, а именно провизора-исследователя, приводит к более рациональному использованию ресурсов команды и несомненно является конкурентным преимуществом, так как позволяет повышать качество и эффективность работы исследовательского коллектива в целом.

Более того, в крупных медицинских учреждениях, проводящих КИ на регулярной основе (включая поздние фазы), для оптимизации работы целесообразно организовывать отдельное структурное или функциональное фармацевтическое подразделение («аптека»), которое будет включать необходимый штат специалистов-фармацевтов.

Литература

1. Федеральный государственный образовательный стандарт высшего образования по специальности 33.05.01 Фармация (уровень специалитета) (утв. приказом Министерства образования и науки РФ от 11 августа 2016 г. №1037).
2. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on clinical drug research. *Am J Health-Syst Pharm.* 1998 (revised on 2003); 55:369—76.
3. Professional guidance on pharmacy services for clinical trials, 2013, NPCTAG.
4. Guidelines for phase 1 clinical trials, 2012 edition, ABPI.
5. First in Human Studies, 2011, ABPI.
6. Clinical Trials in Russia. Orange Paper, Annual 2016. CRO Synergy Research Group, 2016. — 13 pp.
7. Clinical Trials in Russia. Orange Paper, Annual 2015. CRO Synergy Research Group, 2015. — 13 pp.