

in some cases, regulatory approval may be based on early-phase clinical studies. The aim of this article is to present the traditional concept of clinical trial phases, discuss its limitations, and highlight current trends in clinical research that illustrate the transition from a rigid linear model to a more flexible and continuous approach to clinical drug development.

Key words: clinical trials, clinical trial phases, drug development, ATMP, adaptive design.

Úvod

Klinická hodnocení (KH) léčiv představují nedílnou součást vývoje léčivých přípravků a základní nástroj pro klinické ověření jejich účinnosti a bezpečnosti. I v době pokročilých informačních technologií, počítačových simulací a nástrojů umělé inteligence zůstávají KH klíčovými zdroji důkazů pro medicínu založenou na důkazech (1). Klinický vývoj léčiv je tradičně členěn do čtyř na sebe navazujících fází (I–IV), které postupně hodnotí bezpečnost, dávkování a účinnost léčiva a následně jeho poregistrační sledování po uvedení na trh. Tento model vznikl v době relativně lineárního vývoje léčiv, kdy většina nových přípravků představovala malé chemicky syntetizované molekuly určené pro široké pacientské populace. Postupně se stal nejen regulačním rámcem klinického vývoje, ale i základním didaktickým konceptem výuky klinické farmakologie a klinického výzkumu (2).

V posledních desetiletích však klinický výzkum prošel významným vývojem. V literatuře se stále častěji objevují podfáze KH (např. Ia, Ib, IIa, IIb) nebo kombinované KH zahrnující více fází vývoje (např. fáze I/II nebo II/III). Současně se rozvíjejí adaptivní designy, platformová KH a další inovativní přístupy. Specifickou oblast představují léčivé přípravky pro moderní terapie (ATMP), zahrnující buněčné a genové terapie nebo produkty tkáňového inženýrství, u nichž je klinický vývoj často realizován v menších souborech pacientů a registrace může být v některých případech založena již na časných KH (3). Tradiční model fází KH tak dnes představuje spíše didaktický rámec než přesný odraz současné praxe klinického výzkumu (4).

Cílem tohoto článku je představit tradiční koncept fází KH léčiv, popsat jeho postupné rozšíření o podfáze a kombinované designy a diskutovat jeho limity v kontextu současného vývoje léčiv, včetně specifíků klinického vývoje pokročilých terapií.

Tradiční model vývoje léčiv a KH

Vývoj nového léčivého přípravku je dlouhodobý proces zahrnující několik na sebe navazujících etap. Po úspěšném neklinickém výzkumu je potenciální léčivo postupně hodnoceno v KH tradičně rozdělených do čtyř fází (I–IV). Každá fáze má specifický cíl a přispívá k postupnému získávání informací o bezpečnosti, účinnosti a optimálním použití léčiva, přičemž s postupem vývoje se zvyšuje počet účastníků i rozsah sledovaných parametrů (5).

Celková doba vývoje léčivého přípravku od počátečního výzkumu po registraci obvykle přesahuje 10–12 let. Pandemie covidu-19 ukázala, že za mimořádných okolností může být tento proces výrazně urychlen, například u vakcín proti covidu-19 vyvinutých během přibližně jednoho roku. Takový postup však není standardní a byl umožněn paralelním prováděním jednotlivých etap vývoje, rozsáhlou finanční podporou a využitím regulačních nástrojů, jako je podmíněná registrace. Zkrácené vývojové programy zároveň znamenají omezené množství dlouhodobých dat, která je nutné doplnit prostřednictvím dalších KH a postmarketingového sledování (6). Přehled jednotlivých etap vývoje léčiv a klinických hodnocení shrnuje tabulka 1.

Neklinický vývoj

Neklinická fáze představuje první etapu vývoje léčiva před jeho podáním člověku. Potenciální léčivé látky jsou testovány v laboratorních podmínkách a na zvířecích modelech s cílem získat informace o farmakolo-

gických vlastnostech, mechanismu účinku, farmakokinetice, farmakodynamice a toxikologickém profilu.

V současnosti se využívají postupy umožňující urychlit a zefektivnit vývoj léčiv. Kandidátní molekuly jsou nejprve hodnoceny pomocí počítačových modelů (*in silico*) a následně testovány v laboratorních systémech (*in vitro*), například na buněčných liniích, teprve poté jsou studovány *in vivo* na zvířecích modelech (7). V Evropské unii je využívání zvířat pro vědecké účely regulováno směrnicí Evropského parlamentu a Rady 2010/63/EU, která představuje základní právní rámec ochrany zvířat používaných ve výzkumu. Metodická doporučení ICH M3(R2) vyžadují, aby byly neklinické bezpečnostní studie léčiv prováděny alespoň na dvou živočišných druzích (8). Současně je snahou minimalizovat využívání experimentálních zvířat v souladu s principy 3R (replacement, reduction, refinement).

Moderní biotechnologie umožňují vytvářet geneticky modifikované modely zvířat napodobující lidská onemocnění, což umožňuje studovat účinek léčiva ještě před jeho podáním člověku. Přes etické a společenské diskuse zůstává neklinické testování regulačním požadavkem a důležitou součástí vývoje léčiv. Pouze malá část testovaných molekul postoupí do klinického výzkumu – odhaduje se, že z přibližně 500 kandidátních látek se do KH dostanou pouze jednotky hodnocených léčiv. Neklinické studie tak významně snižují riziko pro účastníky KH.

Tab. 1. Přehled jednotlivých fází vývoje léčiv a klinických hodnocení

Fáze	Typická velikost souboru	Hlavní cíl	Typ účastníků
Neklinická fáze	laboratorní a zvířecí modely	toxikologie, farmakokinetika, farmakodynamika	zvířata
Fáze 0	10–15	základní farmakokinetika, farmakodynamika	pacienti
Fáze I	20–80	bezpečnost, dávkování	většinou zdraví dobrovolníci
Fáze II	20–300	první důkazy účinnosti	pacienti
Fáze III	stovky až tisíce	potvrzení účinnosti a bezpečnosti	pacienti
Fáze IV	tisíce	dlouhodobá bezpečnost v praxi	pacienti