

Fáze 0

Studie fáze 0 byly zavedeny v reakci na doporučení amerického Úřadu pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) týkající se podávání žádostí o zahájení klinického hodnocení (Investigational New Drug Application). Představují nejranější fázi testování léčiva u člověka. Studie fáze 0 jsou realizovány po dokončení neklinického výzkumu a před zahájením tradičních studií fáze I a zahrnují obvykle velmi malý počet účastníků (typicky 10 až 15). Tyto studie jsou někdy označovány jako exploratorní klinická hodnocení a vyznačují se podáním subterapeutických dávek po velmi krátkou dobu expozice. Jejich hlavním cílem je získat základní informace o farmakokinetice hodnocené látky (zejména o její biologické dostupnosti, distribuci, metabolismu a eliminaci) a o jejich časných farmakodynamických účincích. Současně umožňují časnou verifikaci biologické aktivity a interakce s cílovou strukturou u člověka a podporují rozhodování o dalším pokračování vývoje léčiva (tzv. go/no-go rozhodnutí). Na rozdíl od studií fáze I nemají studie fáze 0 terapeutický ani diagnostický cíl. Je také důležité zdůraznit, že jejich provedení není povinné a mohou být v procesu vývoje léčiv zcela vynechány. Hlavním etickým aspektem studií fáze 0 je skutečnost, že účastníci z nich nemají přímý terapeutický prospěch, současně je však s podáním hodnocené látky spojeno pouze velmi nízké riziko (9). Tyto studie se často využívají zejména v onkologii v podobě tzv. mikrodávkovacích studií (micro-dosing trials), při nichž se obvykle podává přibližně jedna setina terapeutické dávky léčiva. Cílem je co nejdříve zjistit, zda daná látka ovlivňuje cílové místo v nádorové tkáni. Výsledky těchto studií mohou pomoci rozhodnout, zda má smysl pokračovat v dalším klinickém vývoji léčiva ještě předtím, než bude větší počet pacientů vystaven potenciálním nežádoucím účinkům (10).

Fáze I

Fáze I představuje první podání nového léčiva u člověka. Jejím hlavním cílem je posoudit bezpečnost, snášenlivost a farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti léčiva. KH obvykle zahrnují přibližně 20–80 účastníků, většinou zdravých dobrovolníků, i když u některých léčiv, například v onkologii, mohou být zařazeni přímo pacienti. Důležitou

součástí KH fáze I je stanovení bezpečného dávkovacího rozmezí a maximální tolerované dávky pomocí postupného zvyšování dávky (dose escalation). KH probíhají v přísně kontrolovaném prostředí klinických center s intenzivním monitorováním účastníků.

Fáze I zahrnuje různé typy KH, včetně first-in-human (FIH) KH, které představují první podání látky člověku a obvykle zahrnují 10–30 účastníků. FIH studie tvoří klíčový přechod mezi neklinickým a klinickým vývojem a jejich návrh vychází z neklinických dat (např. NOAEL), na jejichž základě je stanovena počáteční dávka. Podávání léčiva probíhá velmi opatrně s postupnou eskalací dávky a důrazem na minimalizaci rizika pro účastníky. Následují KH s opakovaným podáváním léčiva, KH dávkovacích režimů, KH lékových interakcí nebo KH u specifických populací pacientů (11). FIH studie často využívají specifické designy, jako jsou single ascending dose (SAD) a multiple ascending dose (MAD) a jsou spojeny se specifickými regulačními a bezpečnostními požadavky, které je odlišují od pozdějších fází KH (např. certifikát správné klinické praxe pro centrum provádějící F-I-H studii). V posledních letech se stále častěji využívají moderní statistické přístupy, například modelově založené metody eskalace dávky (model-based dose escalation) nebo adaptivní designy hledání optimální dávky. Tyto přístupy umožňují efektivnější identifikaci vhodného dávkovacího rozmezí a usnadňují přechod do KH fáze II.

Fáze II

Po prokázání základní bezpečnosti ve fázi I následují KH fáze II prováděné u pacientů s daným onemocněním. Jejich cílem je získat první důkazy o účinnosti léčiva a dále sledovat jeho bezpečnost. KH obvykle zahrnují desítky až stovky pacientů (nejčastěji 20–300) a mohou trvat několik měsíců až dva roky.

Pacienti jsou vybíráni na základě přísných zařazovacích a vyřazovacích kritérií, aby byla vytvořena relativně homogenní skupina s definovanou závažností onemocnění a minimem komorbidit. Tento přístup zvyšuje interní validitu KH, ale může omezovat jejich generalizovatelnost na širší populaci pacientů (12).

Většina KH fáze II je randomizovaná a často zaslepená, přičemž experimentální léčba je porovnáвана s placebem nebo standardní

terapií. KH fáze II se někdy dále dělí na fázi IIa (proof-of-concept) a fázi IIb zaměřenou na potvrzení účinnosti a výběr optimální dávky pro KH fáze III.

Fáze III

Fáze III představuje klíčovou etapu klinického vývoje před registrací léčiva. KH obvykle zahrnují 300–3000 pacientů nebo více a často probíhají jako multicentrická mezinárodní randomizovaná KH. Jejich cílem je potvrdit účinnost a bezpečnost léčiva a porovnat je se standardní terapií nebo placebem.

Díky velkému počtu pacientů a delší době sledování poskytují tyto studie komplexní informace o účinnosti a bezpečnosti léčiva. KH fáze III jsou metodologicky i finančně nejnáročnější etapou klinického vývoje. Odhaduje se, že přibližně 70–90 % léčiv, která vstoupí do této fáze, ji úspěšně dokončí (5).

Výsledky KH fáze III tvoří hlavní podklad pro žádost o registraci léčivého přípravku, která obsahuje údaje o výrobě, neklinickém a klinickém výzkumu i bezpečnostním profilu léčiva. Přesto ani tyto KH nemusí odhalit velmi vzácné nežádoucí účinky, což zdůrazňuje význam peregistračního sledování.

Fáze IV

Fáze IV, označovaná jako postmarketingové KH, probíhá po registraci léčivého přípravku a jeho uvedení na trh. Tyto KH sledují bezpečnost a účinnost léčiva v reálné klinické praxi, často u většího a více heterogenního souboru pacientů než v předregistračních KH.

Je třeba rozlišovat mezi KH fáze IV a širším systémem farmakovigilance. Zatímco fáze IV představuje prospektivně navržené KH, postmarketingové sledování bezpečnosti zahrnuje také spontánní hlášení nežádoucích účinků, registry pacientů nebo analýzy dat z klinické praxe. Regulační autority mohou rovněž požadovat specifické postregistrační KH bezpečnosti nebo účinnosti (Post-Authorisation Safety Study, Post-Authorisation Efficacy Study) (13).

Postmarketingové KH jsou někdy mylně považovány za marketingový nástroj podporující preskripci nových léčiv. Ve skutečnosti představují důležitou součást systému sledování bezpečnosti léčiv. Teprve jejich používání v běžné klinické praxi umožňuje