

identifikovat vzácné nebo dlouhodobé nežádoucí účinky. Některé analýzy naznačují, že stabilní potvrzení bezpečnostního profilu nového léčiva může vyžadovat přibližně šest let sledování po jeho uvedení na trh (14), avšak u některých léčivých přípravků může být tato doba mnohonásobně delší z důvodu rizika pozdních projevů (např. onkogenicita, teratogenicita) nebo z důvodu nízkého počtu pacientů užívajících daný lék (např. vzácná či ultra-vzácná onemocnění).

## Regulatorní rámec KH

Klinická hodnocení léčivých přípravků jsou v Evropské unii regulována Nařízením Evropského parlamentu a Rady (EU) č. 536/2014 o klinických hodnoceních léčivých přípravků pro humánní použití. Toto nařízení zavádí jednotný systém posuzování klinických hodnocení prostřednictvím Clinical Trials Information System (CTIS) a harmonizuje postupy schvalování klinických studií v členských státech EU.

Na národní úrovni je regulatorní rámec dále konkretizován legislativou jednotlivých členských států. V České republice se jedná zejména o zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech, ve znění pozdějších předpisů, který upravuje podmínky provádění klinických hodnocení, včetně role Státního ústavu pro kontrolu léčiv a etických komisí.

## Specifika vývoje léčivých přípravků pro moderní terapie (ATMP)

ATMP představují specifickou skupinu léčivých přípravků, jejichž vývoj i KH se v řadě aspektů liší od tradičního modelu vývoje léčiv. Do této skupiny patří zejména genové terapie, buněčné terapie a přípravky tkáňového inženýrství. Genové terapie jsou zaměřeny na modifikaci nebo náhradu genetické informace (např. pomocí virových vektorů nebo geneticky modifikovaných buněk, jako jsou CAR-T lymfocyty), buněčné terapie využívají živé buňky bez genetické modifikace k obnově nebo modulaci biologických funkcí a přípravky tkáňového inženýrství slouží k náhradě či regeneraci poškozených tkání. Tyto léčebné přístupy jsou často úzce spojené s konceptem personalizované medicíny, kdy je terapie cíleně navržena pro konkrétní typ onemocnění nebo dokonce pro individuálního pacienta (3).

## Specifika klinického vývoje ATMP

Klinický vývoj ATMP se často liší od tradičního vývoje léčiv zejména velikostí cílové populace a charakterem onemocnění, pro která jsou tyto terapie určeny. Často se jedná o závažná nebo vzácná onemocnění s omezenými terapeutickými možnostmi, což vede k menším KH a specifickým etickým a logistickým výzvám. Nábor pacientů může být obtížný a KH jsou často realizovány v omezeném počtu specializovaných center.

## Zrychlené KH a registrace

Vzhledem k charakteru těchto terapií se v klinickém vývoji ATMP často uplatňují flexibilnější přístupy k designu KH. V některých případech může být registrace léčivého přípravku založena již na výsledcích časných KH, například kombinovaných KH fáze I/II. Analýzy zároveň ukazují, že výsledky časných klinických hodnocení mohou významně přispět k urychlení registračního procesu, zejména u inovativních terapií určených pro oblasti s vysokou nenaplněnou medicínskou potřebou (15). V klinickém vývoji se proto častěji využívají adaptivní designy nebo kombinované KH. Regulační autority zároveň umožňují využití specifických mechanismů, jako je podmíněná registrace nebo jiné formy zrychleného schvalovacího procesu, které umožňují dřívější dostupnost inovativních terapií pro pacienty s vysokou nenaplněnou medicínskou potřebou. Evropská léková agentura současně využívá specifické nástroje podporující vývoj inovativních terapií, například program PRIME (Priority Medicines), který poskytuje intenzivnější regulatorní podporu během vývoje léčiv s potenciálem významného přínosu pro pacienty. Klinický vývoj pokročilých terapií tak ukazuje limity tradičního modelu fází KH a zdůrazňuje potřebu flexibilnějších a inovativních přístupů k designu KH (16).

## Limity klasifikace fází klinických hodnocení

Tradiční klasifikace klinických hodnocení do fází I–IV představuje užitečný rámec pro popis klinického vývoje léčiv, avšak má i své limity. Metodické doporučení ICH E8 (17) formálně definuje především základní fáze I–IV, zatímco další označení KH, jako jsou podfáze (např. Ia, Ib, IIa, IIb) nebo kombinované KH

(např. I/II či II/III), nejsou regulatorně jednoznačně standardizována a jejich používání se může v odborné literatuře lišit. V praxi je označení fáze KH často určováno zadavatelem KH a může vycházet z primárního cíle KH nebo z jeho postavení v rámci celkového vývojového programu léčiva. Současně dochází k častému překrývání jednotlivých fází klinického vývoje, zejména při využití adaptivních designů nebo seamless KH, což dále stírá hranice mezi tradičně definovanými etapami KH.

## Současné trendy v designu KH

Současný klinický výzkum je stále více ovlivňován inovativními přístupy k designu KH, které mají za cíl zvýšit efektivitu vývoje léčiv a zkrátit dobu potřebnou k získání relevantních důkazů o jejich účinnosti a bezpečnosti. Mezi tyto přístupy patří zejména adaptivní designy KH, které umožňují průběžně upravovat některé parametry KH na základě průběžných výsledků, aniž by byla narušena jejich metodologická validita. Stále častěji se také využívají tzv. seamless designy, které umožňují plynulý přechod mezi jednotlivými fázemi klinického vývoje bez nutnosti zahajovat zcela nové KH. Dalším významným trendem jsou platformová KH, která umožňují současně testovat více léčebných strategií v rámci jednoho klinického protokolu. Trend v proměně konceptu pojetí klasických KH k moderním typům KH je znázorněn na obrázku 1. Současně roste význam využití dat z běžné klinické praxe (real-world data), která mohou doplňovat výsledky tradičních KH a poskytovat informace o účinnosti a bezpečnosti léčiv v širší populaci pacientů (18). Podrobnější popis těchto moderních přístupů k designu KH je předmětem samostatného článku zaměřeného na inovativní designy KH.

Dalším významným trendem je rozvoj decentralizovaných nebo hybridních KH (decentralised clinical trials), která využívají digitální technologie, telemedicínu a vzdálený sběr dat. Tyto přístupy mohou zlepšit dostupnost KH pro pacienty a zefektivnit jejich realizaci. Decentralizované studie jsou charakterizovány tím, že většina nebo všechny studijní aktivity probíhají mimo tradiční výzkumné centrum, často v domácím prostředí pacienta. Zahrnují například elektronický informovaný