

Klinická hodnocení léčiv: tradiční koncept fází a jeho proměna v moderním klinickém výzkumu

Lenka Součková^{1,2}, Veronika Kunešová¹, Adriána Papież¹, Hana Blahynková¹

¹CZECRIN, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

²Centrum klinických studií, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

Klinická hodnocení představují klíčovou součást vývoje léčivých přípravků a základní zdroj evidence pro medicínu založenou na důkazech. Tradičně je klinický vývoj léčiv popisován prostřednictvím čtyř po sobě následujících fází klinických hodnocení (I–IV), které odrážejí postupné ověřování bezpečnosti, dávkování, účinnosti a následné poregistrační sledování léčiva po jeho uvedení na trh. Tento model dlouhodobě slouží jako regulační i didaktický rámec klinického výzkumu. V posledních desetiletích však klinický vývoj léčiv prochází významnou proměnou. V praxi se stále častěji využívají podfáze klinických studií (např. Ia, Ib, IIa, IIb) nebo kombinované studie zahrnující více fází klinického vývoje (např. fáze I/II či II/III). Současně se rozvíjejí inovativní přístupy k designu klinických studií, včetně adaptivních, seamless nebo platformových studií, a roste význam využití dat z běžné klinické praxe (real-world evidence). Specifickou oblast představuje vývoj pokročilých terapií (advanced therapy medicinal products, ATMP), jako jsou genové a buněčné terapie, u nichž může být klinický vývoj realizován v menších souborech pacientů a v některých případech může být registrace léčivého přípravku založena již na výsledcích časných klinických studií. Cílem tohoto článku je představit tradiční koncept fází klinických hodnocení léčiv, diskutovat jeho limity a poukázat na současné trendy v klinickém výzkumu, které ilustrují posun od rigidního lineárního modelu k flexibilnějšímu a kontinuálnímu pojetí klinického vývoje léčiv.

Klíčová slova: klinická hodnocení, fáze klinických hodnocení léčiv, klinický vývoj léčiv, ATMP, adaptivní design.

Clinical trials: The evolution of the traditional phase-based approach in contemporary clinical research

Clinical trials represent a key component of the development of medicinal products and a fundamental source of evidence for evidence-based medicine. Traditionally, the clinical development of medicines has been described through four sequential phases of clinical trials (I–IV), reflecting the stepwise evaluation of safety, dosing, efficacy, and post-marketing surveillance after a medicinal product is introduced to the market. This model has long served as both a regulatory and educational framework for clinical research. However, in recent decades the clinical development of medicines has undergone significant changes. In practice, sub-phases of clinical trials (e.g., Ia, Ib, IIa, IIb) and combined study designs that integrate multiple phases of development (e.g., phase I/II or II/III trials) are increasingly used. At the same time, innovative approaches to clinical trial design are emerging, including adaptive, seamless, and platform trials, while the use of real-world evidence is gaining importance. A specific area of development involves advanced therapy medicinal products (ATMPs), such as gene and cell therapies, where clinical development is often conducted in smaller patient populations and,

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

Tato práce byla podpořena výzkumnou infrastrukturou CZECRIN (velká výzkumná infrastruktura LM2023049).

Declaration of the use of AI:

Při přípravě této práce byl využit nástroj umělé inteligence ChatGPT (OpenAI, <https://chat.openai.com>) výhradně za účelem podpory návrhu grafického zpracování obrázku. Po použití tohoto nástroje autoři provedli odbornou kontrolu obsahu a přebírají za něj plnou odpovědnost.

Cit. zkr.: *Klin Farmakol Farm.* 2026;40(2):92-96

<https://doi.org/10.36290/far.2026.017>

Článek přijat redakcí: 23. 3. 2026

Článek přijat k tisku: 4. 5. 2026

PharmDr. Lenka Součková, Ph.D.

lsouckova@med.muni.cz

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 specifik 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

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 porovnávána 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

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

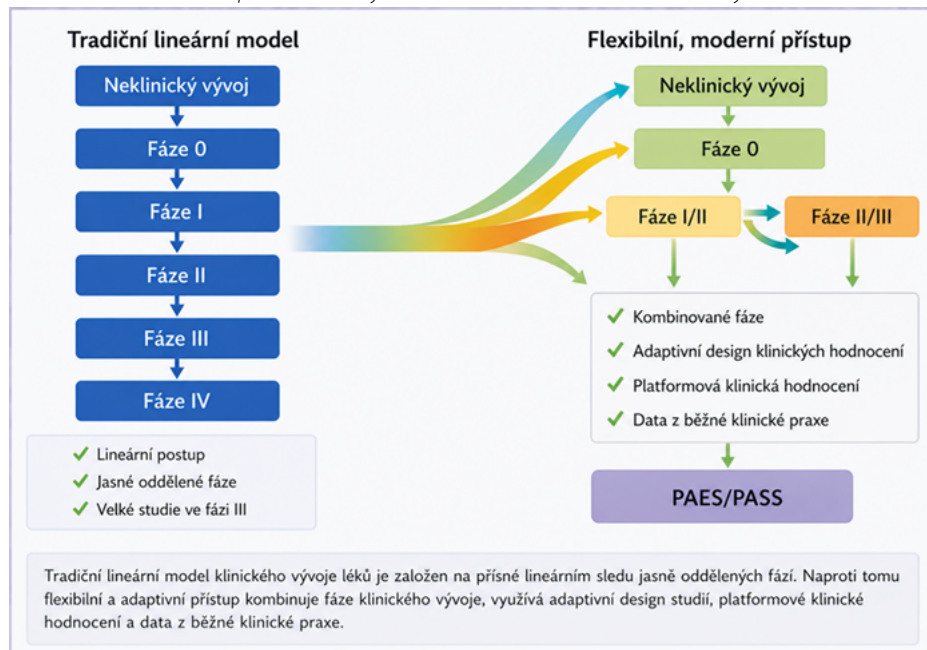
souhlas (eConsent), telemedicínské konzultace, využití mobilních aplikací, nositelných zařízení (wearables) pro kontinuální monitoring nebo domácí odběry biologických vzorků. Naproti tomu hybridní studie kombinují prvky decentralizovaného přístupu s návštěvami ve výzkumném centru, například pro klíčová vyšetření nebo podání léčby.

Výběr mezi plně decentralizovaným a hybridním designem závisí na charakteru hodnocené intervence, požadavcích na bezpečnostní monitoring a typu sledovaných parametrů. Zatímco decentralizované přístupy mohou snížit logistickou zátěž pacientů a zvýšit jejich zapojení, mohou být zároveň spojeny s určitými limitacemi, jako je závislost na digitální gramotnosti účastníků, dostupnosti technologií nebo potenciální variabilitě kvality sbíraných dat.

Závěr

Klasické rozdělení KH do fází I–IV představuje důležitý historický a didaktický rámec, který umožňuje strukturovaně popsat jednotlivé etapy klinického vývoje léčiv. Současný klinický výzkum je však charakterizován větší flexibilitou v designu KH a častějším překrývá-

Obr. 1. Proměna konceptu fází klinických hodnocení v moderním klinickém výzkumu



ním jednotlivých fází klinického vývoje. Tento trend je dále umocněn rozvojem pokročilých terapií, u nichž klinický vývoj často probíhá v menších souborech pacientů a využívá inovativní přístupy k designu KH. Tradiční model klinického vývoje se tak postupně posouvá směrem k dynamičtějším a kontinuálním

pojetí KH léčiv. Budoucnost klinického výzkumu pravděpodobně povede k dalšímu propojování tradičních KH s daty z běžné klinické praxe, moderními statistickými metodami a digitálními technologiemi, což může dále urychlit vývoj nových léčiv při zachování vysoké úrovně bezpečnosti pacientů.

LITERATURA

- Harrer S, Shah P, Antony B, et al. Artificial Intelligence for Clinical Trial Design. *Trends Pharmacol Sci.* 2019;40(8): 577-591.
- Eichler HG, Abadie E, Raine JM, et al. Safe Drugs and the Cost of Good Intentions. *N Engl J Med.* 2009;360(14):1378-1380.
- Hanna E, Rémuzat C, Auquier P, et al. Advanced therapy medicinal products: current and future perspectives. *J Mark Access Health Policy.* 2016;4(1):31036.
- Eichler HG, Bloechl-Daum B, Abadie E, et al. Relative efficacy of drugs: an emerging issue between regulatory agencies and third-party payers. *Nat Rev Drug Discov.* 2010;9(4):277-291.
- Wong CH, Siah KW, Lo AW. Estimation of clinical trial success rates and related parameters. *Biostatistics.* 2019;20(2):273-286.
- Dal-Ré R, Caplan AL, Gluud C, et al. Ethical and Scientific Considerations Regarding the Early Approval and Deployment of a COVID-19 Vaccine. *Ann Intern Med.* 2021;174(2): 258-260.

- Ekins S, Puhl AC, Zorn KM, et al. Exploiting machine learning for end-to-end drug discovery and development. *Nat Mater.* 2019;18(5):435-441.
- ICH. M3(R2) Nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals [Internet]. EMA; 2009. Available from: https://database.ich.org/sites/default/files/M3_R2_Guideline.pdf.
- Kummar S, Rubinstein L, Kinders R, et al. Phase 0 Clinical Trials: Conceptions and Misconceptions. *Cancer J.* 2008;14(3):133-137.
- Murgo AJ, Kummar S, Rubinstein L, et al. Designing Phase 0 Cancer Clinical Trials. *Clin Cancer Res.* 2008;14(12):3675-3682.
- Shen J, Swift B, Mamelok R, et al. Design and Conduct Considerations for First-in-Human Trials. *Clin Transl Sci.* 2019;12(1):6-19.
- Van Norman GA. Phase II Trials in Drug Development and Adaptive Trial Design. *JACC Basic Transl Sci.* 2019;4(3):428-437.
- Concato J, Corrigán-Curay J. Real-World Evidence – Where

- Are We Now? *N Engl J Med.* 2022;386(18):1680-1682.
- Onakpoya IJ, Heneghan CJ, Aronson JK. Post-marketing withdrawal of 462 medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review of the world literature. *BMC Med.* 2016;14(1):10.
- Iglesias-Lopez C, Obach M, Vallano A, et al. Comparison of regulatory pathways for the approval of advanced therapies in the European Union and the United States. *Cytotherapy.* 2021;23(3):261-274.
- Kočí Z, Boráň T, Krůpa P, et al. The Current State of Advanced Therapy Medicinal Products in the Czech Republic. *Hum Gene Ther Clin Dev.* 2018;29(3):132-147.
- ICH. E8(R1) General considerations for clinical studies [Internet]. EMA; 2021. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e8-general-considerations-clinical-studies-scientific-guideline>.
- Subbiah V. The next generation of evidence-based medicine. *Nat Med.* 2023;29(1):49-58.