

Innovative trial designs represent a key tool of modern clinical research, and their further development will depend on systematic methodological support and interdisciplinary collaboration.

Key words: innovative designs, clinical research, adaptive designs, clinical trial methodology.

Úvod

Randomizované kontrolované studie (RCTs) s paralelním uspořádáním představují zlatý standard v klinickém výzkumu. Tento design je schopen poskytnout robustní data o bezpečnosti a účinnosti testovaných léčiv díky fixní randomizaci a rigidním protokolům (1). Nicméně nepružnost protokolu má v současném výzkumném prostředí řadu nedostatků: potřeba velkého počtu účastníků, dlouhá doba sledování, omezená statistická síla pro hodnocení účinnosti v důležitých podskupinách pacientů nebo vysoké náklady na studii (2).

Dalším limitem tradičních designů, včetně RCTs, je jejich omezená použitelnost pro hodnocení cílených (tj. terapie zaměřené na specifické molekulární cíle) či moderních terapií (ATMP, advanced therapy medicinal product), včetně genové terapie nebo somatobuněčných terapií. Cílené terapie naráží na zaužívané designy klinických hodnocení „jeden lék, jedna diagnóza“, zatímco u ATMPs je použití tradičních RCTs limitované malým počtem pacientů, etickými omezeními randomizace nebo heterogenitou populace. Výše popsaná omezení vytvořila prostor pro inovativní designy, které umožňují větší pružnost a efektivnější využití dostupných dat a zdrojů při zachování vědecké validity a integrity studie (3).

Na potřebu modernizovat designy klinických studií reagovaly i regulační autority. Jak Evropská léková agentura (EMA), tak americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) vydaly své metodické pokyny, které popisují podmínky přijatelnosti inovativních designů. V pokynech je zdůrazněna nezbytnost předchozího vědeckého dialogu, transparentnosti statistických metod a zajištění ochrany proti systematickému zkreslení (4, 5). V červnu roku 2025 byla navíc vydána Mezinárodní rada pro harmonizaci směrnice ICH E20: Guideline on Adaptive Designs for Clinical Trials upravující pravidla pro návrh a hodnocení adaptivních designů v klinických studiích (6).

Inovativní designy klinických studií tudíž nepředstavují náhradu tradičních metod, ale

jejich rozšíření a adaptaci na současné potřeby a pokroky medicíny. V kontextu rychlého rozvoje moderních terapií a rostoucích požadavků na efektivitu zdravotnických systémů lze předpokládat, že jejich význam bude nadále narůstat a postupně se stanou nedílnou součástí standardního klinického výzkumu.

Adaptivní designy

Adaptivní designy nejsou novinkou – již v 70. letech 20. století byl zaveden koncept adaptivní randomizace (7). Jejich praktické využití ale bylo omezené, zejména z důvodu metodologických, regulačních a operačních nejasností spojených s jejich implementací a interpretací výsledků. Vyhodnocení studií aplikujících adaptivní design totiž vyžaduje složitější analýzu za použití validovaných softwarů a robustních statistických metod zajišťujících kontrolu chyby typu I (nesprávné zamítnutí nulové hypotézy), multiplicity a zachování integrity studie. Současně existuje obava výrobců léčiv, zda budou výsledky takových studií dostatečné pro HTA (Health Technology Assessment; hodnocení zdravotnických technologií) analýzu a přijaty regulačními autoritami. Tato nejistota obecně souvisela s omezenými zkušenostmi s komplexními adaptivními postupy a s potřebou transparentního předdefinování adaptačních pravidel. Navíc provádění studií s adaptivním designem je i organizačně mnohem náročnější. Situace se postupně začala zlepšovat díky vzniku odborných skupin jako je ADSWG (Adaptive Design Scientific Working Group) organizace DIA (Drug Information Association) (8), dostupnosti specializovaných softwarových řešení a také zveřejnění výše zmíněných doporučení EMA (4) a FDA (5) k adaptivním designům.

EMA definuje „adaptivní design“ jako takový, který umožňuje upravit prvky studie (např. velikost souboru, poměr randomizace) na základě interim analýz za současné kontroly chyby typu I. Tyto postupy doporučuje zejména v případech, kdy je provedení studií s tradičním designem složité, například z etic-

kých důvodů (4). Současně EMA zdůrazňuje nutnost zachování validity a interpretovatelnosti výsledků, zejména při použití komplexních adaptačních strategií. Doporučení FDA se na rozdíl od EMA zaměřuje i na praktické aspekty hodnocení a statistické analýzy dokončených studií s adaptivním designem (5).

Typy adaptací

Adaptace je definována jako modifikace jednoho nebo více prvků designu studie na základě průběžně sbíraných dat (7). Všechny potenciální adaptace a jejich podmínky musí být prospektivně naplánované a řádně zdokumentované v protokolu klinické studie. Je důležité zdůraznit, že adaptace nepředstavují *ad hoc* změny nebo dodatky protokolů, ale jsou integrální součástí designu studie (5). Přehled nejčastějších adaptací je uveden v tabulce 1.

Master protokoly

Master protokoly jsou definovány jako integrované rámce klinického hodnocení umožňující současné nebo sekvenční zodpovězení více výzkumných otázek v rámci jednotné infrastruktury studie (10). Dělí se do tří hlavních kategorií podle toho, zda sdružují různá onemocnění s jedním léčivem (tzv. basket design), jedno onemocnění s různými léčivy (tzv. umbrella design), nebo kombinují oba přístupy v rámci průběžně adaptované platformy (tzv. platformové studie) (11).

Umbrella

Umbrella studie hodnotí účinnost několika cílených terapeutických intervencí u jedné nemoci, která je rozdělena do několika molekulárně definovaných podskupin. Pacienti se společnou diagnózou (obvykle vymezenou histologicky) podstupují molekulární profilování za účelem identifikace prediktivních a terapeuticky využitelných biomarkerů (12). Následně jsou přiřazeni do specifických terapeutických ramen podle přítomnosti těchto molekulárních alterací. Tento přístup umožňuje efektivní hodnocení více cílených intervencí