

Tab. 1. Typy nejčastějších adaptací v průběhu interim analýz (4, 5, 9)

Typ adaptace	Popis	Výhody	Problémy/Výzvy
Adaptace velikosti studijní populace	Přehodnocení velikosti studijní populace, aby bylo zajištěno, že studie bude dostatečně průkazná.	Snižuje pravděpodobnost negativní studie u léčiva/intervence se smysluplným účinkem.	Vypočtená velikost studijní populace může být nereálná, neproveditelná.
Předčasné ukončení z důvodu zbytečnosti/marnosti	Zastavení klinické studie, kdy je zřejmé, že studie nemá šanci na úspěch.	Jedná se o etický přístup, který chrání pacienty a šetří zdroje, které mohou být realokovány.	Časné ukončení studie může vést ke snížení statistické síly, pokud skutečný účinek existuje. Toto riziko lze omezit konzervativním nastavením hranic, přičemž je nutné vyvážit ztrátu síly a možnost včas odhalit marnost/účinnost.
Předčasné ukončení z důvodu prokázání účinnosti	Zastavení klinické studie, kdy je zřejmé, že testovaná intervence je účinnější než kontrolní rameno.	Rychlejší přístup pacientů k efektivní terapii, snížení nákladů, minimalizace zátěže účastníků.	
Adaptace studijní populace	Umožňuje během studie upravit cílovou populaci pacientů. Data získaná před i po této adaptaci lze kombinovat pro hodnocení intervence jak v cílové skupině, tak i v celkové populaci.	Adaptace umožňuje upravit kritéria pro zařazení tak, aby byly do studie zahrnuty podskupiny pacientů s nejvyšší pravděpodobností přínosu z dané intervence.	Podskupiny pacientů mohou být velmi malé, například u vzácných onemocnění nebo u populací, které je obtížné do studie zařadit, což ztěžuje hodnocení přínosu léčby.
Adaptivní randomizace	Rozlišujeme dva typy: <ul style="list-style-type: none"> ■ covariate-adaptive randomization: přiřazení léčby je upravováno tak, aby byly skupiny vyvážené podle prognostických faktorů. ■ response-adaptive randomization: pravděpodobnost přiřazení do jednotlivých ramen se mění podle kumulujících se dat o účinnosti. 	Zlepšení statistické efektivity studie, snížení variability odhadů a v některých situacích umožnění menší velikosti vzorku nebo kratší trvání studie. Response-adaptive randomizace může mít také etický přínos tím, že více pacientů dostane účinnější léčbu.	Covariate-adaptive přístupy mohou zvýšit predikovatelnost přiřazení léčby, což vyžaduje dodatečné náhodné prvky k zachování integrity randomizace, a oba typy adaptací vyžadují statistické metody, které správně zohlední design studie při analýze dat.
Adaptace léčebných ramen	Adaptace umožňuje změny v léčebných ramenech, typicky přidávání nových ramen nebo ukončení neperspektivních ramen.	U dose-range* studií adaptace léčebných ramen umožňuje rychleji identifikovat optimální dávku pro konfirmační studie. U konfirmačních studií lze díky adaptaci ukončit omezené účinné rameno dříve a soustředit zdroje na perspektivnější rameno. To dělá klinickou studii etičtější.	Podobně jako u response-adaptivní randomizace je důležité umožnit adaptaci až po shromáždění dostatečného množství dat. Vzhledem k nevratnosti rozhodnutí o vyřazení studijního ramene je tento postup obvykle nastaven konzervativněji než response-adaptivní randomizace.
Adaptace výběru endpointů (cílových ukazatelů)	Možnost zvolit jeden cílový ukazatel z několika potenciálních primárních endpointů v situaci, kdy při průběžné analýze panuje nejistota ohledně velikosti účinku u jednotlivých sledovaných výsledků.	Primární cílový ukazatel může být změněn i v průběhu studie.	EMA zdůrazňuje, že klinický význam endpointu by se v průběhu studie neměl měnit a změna je jen těžce obhajitelná. FDA doporučuje nejdřív přezkoumání, rozsáhlou diskuzi a vyžaduje konzultaci s příslušnou hodnoticí sekci FDA.
Přechod z non-inferiorní studie na superiorní	Studie s aktivním komparátorem může být plánována jako non-inferiorní, s možností přechodu k testování superiority podle průběžných výsledků.	Umožňuje prokázání superiority, pokud je léčba skutečně účinnější než aktivní komparátor.	Interpretace výsledků může být složitá, zejména pokud se průběžné a finální výsledky liší. Regulační autority často preferují potvrzení výsledků v nezávislé studii místo pokračování jedné studie k prokázání superiority.

*hodnocení účinku při různých dávkách léčiva; zjištění rozsahu dávky

současné při zachování biologické homogeneity jednotlivých substudií.

Koncept umbrella studií vychází z poznání, že to, co bylo historicky považováno za jedno onemocnění, ve skutečnosti představuje soubor molekulárně odlišných podtypů, které vyžadují individualizované terapeutické přístupy. Typickým příkladem je nemalobuněčný karcinom plic, který byl dříve léčen jako homogenní onemocnění, avšak dnes je chápán jako skupina mnoha různých molekulárních subtypů definovaných různými mutacemi EGFR a dalšími „driver“ alteracemi (ALK, MET, RET, HER2 atd.), z nichž každá může vyžadovat specifickou cílenou léčbu (13). Umbrella design tak reflektuje posun od histologicky

definované klasifikace onemocnění k biologicky a molekulárně založenému konceptu precision medicine.

Basket

Basket trial je typ master protokolu, ve kterém se jedno zkoušené léčivo (nebo kombinace léčiv) testuje u různých populací, definovaných sdílenou biologickou charakteristikou, nejčastěji specifickým molekulárním biomarkerem, bez ohledu na histologický typ onemocnění. Studie je strukturovaná do paralelních substudií (tzv. košů) v rámci jednoho společného protokolu (11, 14). Každý „koš“ představuje relativně homogenní subpopulaci, ve které je hodnocena účinnost a bez-

pečnost dané intervence, zatímco sdílená infrastruktura studie umožňuje efektivnější generování důkazů.

V onkologii se basket studie rozšířily i na studii fáze 1b/2, kde se v rámci jedné studie zkoumá více různých nádorových diagnóz, aby se získal důkaz o účinnosti (proof of concept) předtím, než se léčivo bude dále hodnotit v konfirmačních studiích. Konfirmační basket studie obvykle vybírají účastníky podle jednoho specifického biomarkeru, tedy určité genetické nebo biologické charakteristiky nádoru, která má předpovídat účinek léčiva (15). Například mutace BRAF V600E se vyskytují u melanomu, kolorektálního karcinomu, karcinomu štítné žlázy a dalších ma-