lignit (16). To pochopitelně vyvolává otázku, zda mohou inhibitory BRAF vykazovat srovnatelnou účinnost i u histologicky rozdílných nádorů nesoucích tuto mutaci. Naproti tomu proof of concept basket studie nemusí být založeny na biomarkerech a mohou zahrnovat širší spektrum nádorů, aby se zjistilo, zda léčivo vykazuje aktivitu napříč různými indikacemi (15). Tento přístup však přináší metodologické výzvy spojené s heterogenitou populací a interpretací výsledků mezi jednotlivými „koši".

Platformové studie

Platformové studie představují typ klinického hodnocení založený na dlouhodobě fungující studijní infrastruktuře, která umožňuje systematické hodnocení více terapeutických intervencí v rámci jednoho onemocnění. Na rozdíl od tradičních klinických studií nejsou platformové studie koncipovány jako jednorázové projekty s pevně stanoveným koncem, ale jako průběžný výzkumný rámec umožňující flexibilní generování důkazů v čase (17).

V rámci jedné platformy mohou být léčebná ramena přidávána nebo ukončována na základě předem definovaných rozhodovacích pravidel a aktuálně dostupných dat. V odůvodněných případech lze dokonce pacienta převést z jednoho ramena studie do jiného ramene (17, 18). Platformové studie často využívají sdílená kontrolní ramena a jednotnou studijní infrastrukturu, což zvyšuje efektivitu využití zdrojů a umožňuje rychlejší identifikaci účinných terapií ve srovnání s tradičními studiemi zaměřenými na hodnocení jediné intervence (19).

Platformové studie mohou, ale nemusí být randomizované nebo adaptivní. V praxi však moderní platformové studie často kombinují randomizaci, adaptivní prvky a/nebo pokročilé statistické metody.

Platformové studie se uplatnily zejména v oblasti onkologie a infekčních onemocnění a jejich popularita vzrostla během pandemie covidu-19, kdy umožnily rychlé zhodnocení více terapeutických strategií v dynamicky se vyvíjejícím klinickém prostředí (20, 21). Platformové studie nacházejí využití i v dalších oblastech, například u chřipky (22), respiračních infekcí (23), neurodegenerativních onemocnění (24), nebo eboly (25).

Navzdory svým výhodám představují platformové studie metodologicky i organizačně náročný přístup. Jejich dlouhodobý charakter vyžaduje stabilní koordinaci, financování a spolupráci více výzkumných týmů se sponzory (11). Z metodologického hlediska je nad rámec výše uvedených požadavků třeba pečlivě plánovat statistické analýzy, kontrolovat multiplicitu testování, řídit sdílená kontrolní ramena a minimalizovat riziko zkreslení při srovnávání skupin zařazených v různých obdobích. Tyto aspekty jsou klíčové pro zachování validity a interpretovatelnosti výsledků (9, 11, 17).

Další inovativní designy

N-of-1 studie

N-of-1 design je zaměřený na hodnocení účinnosti léčby u jednotlivého pacienta.

Metodologicky se jedná typicky o zaslepenou studii s opakovaným střídáním intervence a kontrolní léčby v několika časových obdobích (cross-over sekvence) s dostatečnými wash-out periodami. Pacient slouží jako vlastní kontrola, což minimalizuje vliv interindividuální variability. Tento design je zvláště vhodný pro chronická onemocnění se stabilním průběhem (diabetes mellitus 2. typu, chronická bolest, chronická plicní onemocnění), kde je cílem optimalizovat terapii pro konkrétního pacienta (26).

Single arm design

Single arm (jednoramenné) designy pracují pouze s experimentálním ramenem, bez zahrnutí paralelního kontrolního ramene do studie. Jednoramenné studie se typicky uplatňují v časných fázích klinického vývoje nebo v situacích, kdy etické, praktické či epidemiologické okolnosti znemožňují použití paralelní kontrolní skupiny (27). Vzhledem k absenci paralelní kontrolní skupiny je však obtížné kontrolovat řadu zavádějících (confounding) faktorů, a výsledky mohou být hůře interpretovatelné. Z tohoto důvodu jsou jednoramenné studie zpravidla využívány v situacích, kdy lze očekávat výrazný léčebný efekt, který je možné interpretovat i bez přímého srovnání s kontrolní skupinou.

Aby se jednoramenné studie přiblížily konceptu RCTs, využívají často jako kontrolu historická data (28). V současné metodologii se tato oblast významně posouvá i směrem k využití externích komparátorových kohort (external comparator cohorts) a syntetických kontrolních ramen (synthetic control arms) odvozených z dat z reálné klinické praxe (RWD – real-world data). Tyto pokročilé přístupy využívají registry pacientů, elektronickou zdravotní dokumentaci nebo data z předchozích klinických studií k tomu, aby pomocí pokročilých statistických metod co nejpřesněji nasimulovaly chybějící kontrolní skupinu (29, 30). Výběr těchto externích kontrol musí být proveden pečlivě, s důrazem na kvalitu zdrojových dat, minimalizaci selekčního zkreslení a vhodnost pro danou studii (28, 29).

V současnosti se jednoramenné studie využívají především ve studiích fáze I a II v klinickém výzkumu nádorových onemocnění, vzácných onemocnění a u léčiv, které jsou vysoce žádané pro naplnění nenaplněných léčebných potřeb (unmet medical needs) (28, 31). V těchto specifických oblastech nabývá na významu také využití důkazů z reálné praxe (RWE – real-world evidence) regulačními autoritami při rozhodování o registraci a vstupu moderních terapií na trh (32–34). Navzdory praktickému významu jednoramenných studií však tyto studie poskytují omezenou úroveň důkazů ve srovnání s randomizovanými designy a jejich interpretace vyžaduje zvýšenou opatrnost.

SMART design

Zajímavým podtypem adaptivních designů je SMART design (sequential multiple assignment randomized trial). Ve studiích se SMART designem jsou účastníci na začátku randomizováni do jedné z intervenčních skupin, podobně jako je to v případě tradiční RCT. Po určité době je vyhodnocena jejich odpověď na léčbu a účastníci s nedostatečnou odpovědí mohou být znovu randomizováni do jiné intervenční skupiny. Tento proces může probíhat ve více po sobě následujících fázích, čímž vznikají sekvenční léčebné strategie (dynamic treatment regimens), které lze následně mezi sebou porovnávat (3). Tento přístup je zvláště vhodný u chronických onemocnění, kde je běžné léčbu modifikovat podle průběžné odpovědi pacienta. SMART designy tak v podstatě systematicky modelují standardní klinickou praxi založenou na postupném přizpůsobování léčby individuální odpovědi pacienta (3, 35).