

EMILIE JOUNOT



# Exploration de méthodes de randomisation en essai clinique randomisé

tutorée par

**Juliette Murris et Armelle Arnoux**



# Plan

**1**

*Contexte et  
objectif*

**2**

*Méthodologie*

**3**

*Résultats*

**4**

*Discussion/  
Conclusion*



# CONTEXTE ET OBJECTIFS

*SEPSISCOOL-1*

# 1.1 SEPSISCOOL - I

# 1.1 SEPSISCOOL - I

## ***BUT***

Impact d'un refroidissement externe pour traiter de la fièvre chez les patients admis en soins intensifs pour un choc septique.

# 1.1 SEPSISCOOL - I

## ***BUT***

Impact d'un refroidissement externe pour traiter de la fièvre chez les patients admis en soins intensifs pour un choc septique.

## ***RESULTATS***

Incapacité de montrer supériorité du traitement sur mortalité hospitalière. Meilleur effet chez patients gravement malades.

# 1.1 SEPSISCOOL - I

## ***BUT***

Impact d'un refroidissement externe pour traiter de la fièvre chez les patients admis en soins intensifs pour un choc septique.

## ***RESULTATS***

Incapacité de montrer supériorité du traitement sur mortalité hospitalière. Meilleur effet chez patients gravement malades.

## ***SUITE***

Mise en place de Sepsicool-II.  
Essai randomisé, **design adaptatif**, avec davantage de patients.

# 1.1 SEPSISCOOL - I

## QUESTIONNEMENT

*Quels sont les enjeux du choix  
d'une méthode de randomisation  
en essais cliniques ?*







# MÉTHODOLOGIE

Données et allocation des traitements

## 2.1 SIMULATIONS

# 2.1 SIMULATIONS

300   
1007 

Données  
qualitatives

**CENTRE**

**SDRA**

**IMMUNODÉFICIENCE**

## 2.1 SIMULATIONS

300   
1007 

Données  
qualitatives

**CENTRE**

**SDRA**

**IMMUNODÉFICIENCE**

Données  
quantitatives

**AGE**

**PRESSION PARTIELLE  
EN OXYGÈNE**

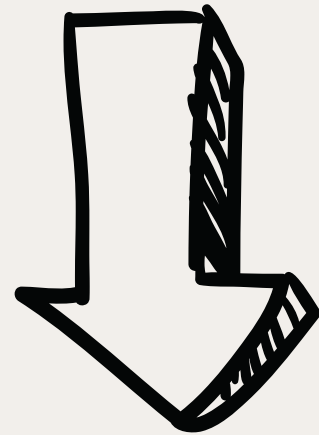
**LACTATE**

**DOSE VASOPRESSEUR**

## 2.1 SIMULATIONS



Affectation du  
traitement

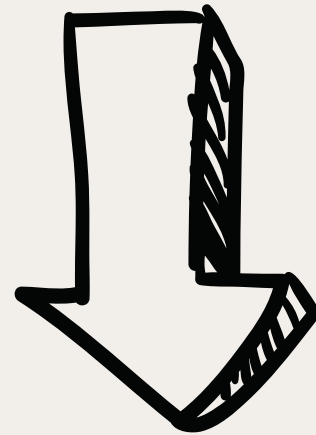


Choix des méthodes de  
randomisation

## 2.1 SIMULATIONS

①

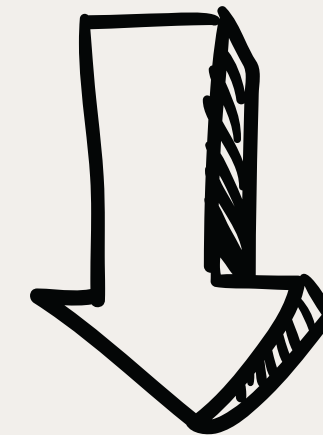
Affectation du  
traitement



Choix des méthodes de  
randomisation

②

*Réponse au  
traitement*



Binaire : statut vital du patient  
60 jours après inclusion

## 2.2 MÉTHODES DE RANDOMISATION

## 2.2 MÉTHODES DE RANDOMISATION

*Randomisation restreinte*

Blocs, stratification ...



## 2.2 MÉTHODES DE RANDOMISATION

### *Randomisation **restreinte***

Blocs, stratification ...

### *Randomisation **adaptées aux covariables***

Minimiser la disparité entre les groupes sur les covariables choisies.

## 2.2 MÉTHODES DE RANDOMISATION

### *Randomisation **restreinte***

Blocs, stratification ...

### *Randomisation **adaptées aux covariables***

Minimiser la disparité entre les groupes sur les covariables choisies.

### *Randomisation **adaptée à la réponse***

Favoriser le meilleur traitement, question éthique ...

## 2.2 MÉTHODES DE RANDOMISATION

- Aléatoire
- Stratification par blocs
- Minimisation de Pocock
- Minimum sufficient balance
- Common scale minimum sufficient balance

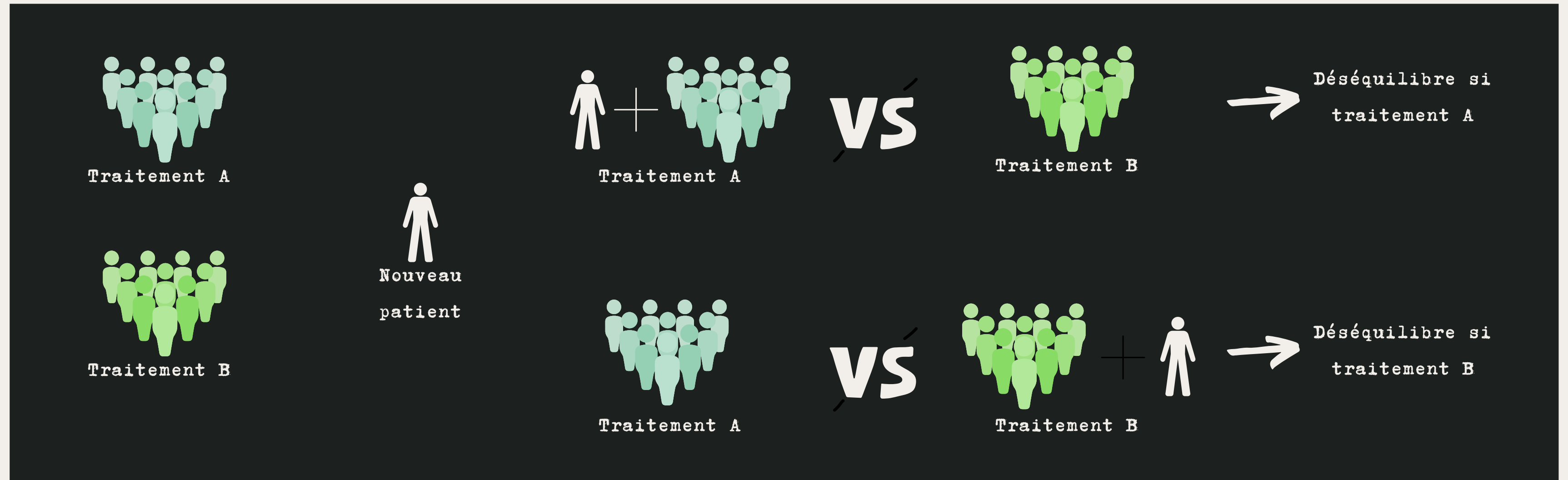


***méthodes retenues***

# 2.2 MÉTHODES DE RANDOMISATION

## Pocock & Simon

Méthode adaptative historique



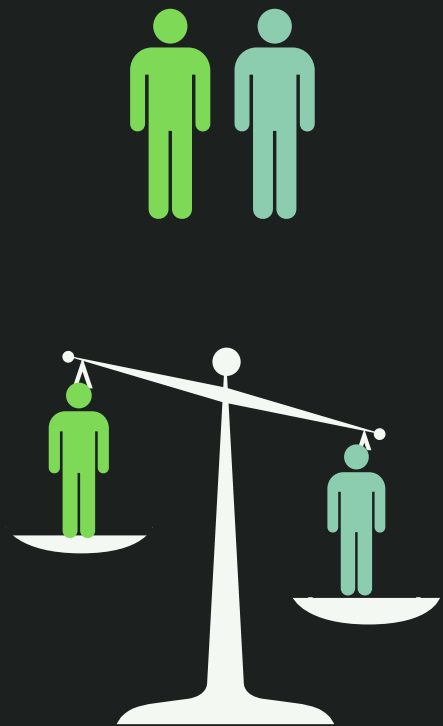


# 2.2 MÉTHODES DE RANDOMISATION

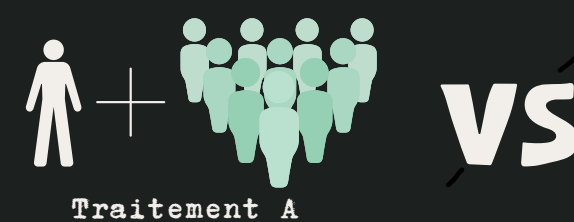
Johns et al.

Critique de MSB - CS MSB

**WMW OR**  
pour chaque covariable



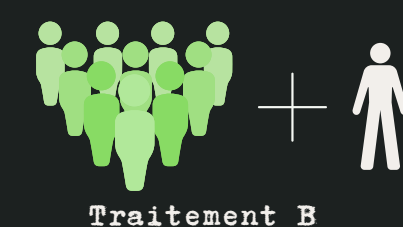
**Déséquilibre prospectif**  
pour chaque covariable



**WMW OR A**



**VS**



**WMW OR B**

## 2.2 MÉTHODES DE RANDOMISATION

Zhao et al.

Critique de MSB - CS MSB

$$BD = \frac{1}{\sum_i \left[ \frac{w_i}{SE(\log(wmw OR_i))^2} \right]} \sum_i \left[ \text{sgn}(|\log(wmw OR_i^A)| - |\log(wmw OR_i^B)|) \frac{|\log(wmw OR_i)|}{SE(\log(wmw OR_i))^2} \right]$$

$$SE(BD)^2 = \frac{1}{\sum_i [SE(\log(wmw OR_i))^{-2}]}$$

$$\Phi \left( \left| \frac{BD}{SE(BD)} \right| \right) > 1 - \frac{\alpha}{2} \quad (1)$$

## 2.2 MÉTHODES DE RANDOMISATION

### 2.2.1 COMMUNS AUX MÉTHODES



## 2.2 MÉTHODES DE RANDOMISATION

### 2.2.1 COMMUNS AUX MÉTHODES

#### **Allocation non déterministe**

Lorsque le meilleur traitement est identifié, on le favorise. Mais aucune certitude !



# 2.2 MÉTHODES DE RANDOMISATION

## 2.2.1 COMMUNS AUX MÉTHODES

### **Allocation non déterministe**

Lorsque le meilleur traitement est identifié, on favorise le favorise. Mais aucune certitude !



### **Période de chauffe**

Nécessité d'avoir déjà des patients randomisés avant de commencer les méthodes par minimisation

## 2.2 MÉTHODES DE RANDOMISATION

### 2.2.2 PARAMÈTRES À ÉTUDIER

# 2.2 MÉTHODES DE RANDOMISATION

## 2.2.2 PARAMÈTRES À ÉTUDIER

	Avec et sans stratification sur SDR	Découpage des variables quanti en classes : 2, 4, 10	Probabilité de pièces biaisées : 0.65, 0.7, 0.8	Lactate inclut ou non à la randomisation
Minimisation de Pocock		X	X	X
MSB	X		X	X
CS-MSB	X		X	X

# 2.2 MÉTHODES DE RANDOMISATION

## 2.2.2 PARAMÈTRES À ÉTUDIER

	Avec et sans stratification sur SDRA	Découpage des variables quanti en classes : 2, 4, 10	Probabilité de pièces biaisées : 0.65, 0.7, 0.8	Lactate inclut ou non à la randomisation
Minimisation de Pocock		X	X	X
MSB	X		X	X
CS-MSB	X		X	X

# 2.2 MÉTHODES DE RANDOMISATION

## 2.2.2 PARAMÈTRES À ÉTUDIER

	Avec et sans stratification sur SDRa	Découpage des variables quanti en classes : 2, 4, 10	Probabilité de pièces biaisées : 0.65, 0.7, 0.8	Lactate inclut ou non à la randomisation
Minimisation de Pocock		X	X	X
MSB	X		X	X
CS-MSB	X		X	X

# 2.2 MÉTHODES DE RANDOMISATION

## 2.2.2 PARAMÈTRES À ÉTUDIER

	Avec et sans stratification sur SDRa	Découpage des variables quanti en classes : 2, 4, 10	Probabilité de pièces biaisées : 0.65, 0.7, 0.8	Lactate inclut ou non à la randomisation
Minimisation de Pocock		X	X	X
MSB	X		X	X
CS-MSB	X		X	X

## 2.3 CRITÈRES DE COMPARAISON



## 2.3 CRITÈRES DE COMPARAISON

### *Déséquilibre*

Nombre de variables pour lesquelles on note une différence significative entre les groupes de traitement.

## 2.3 CRITÈRES DE COMPARAISON

### ***Déséquilibre***

Nombre de variables pour lesquelles on note une différence significative entre les groupes de traitement.

### **Moyenne des erreurs au carré**

Traduit la capacité du modèle à retrouver le coefficient de l'effet du traitement, utilisé pour simuler la réponse.

## 2.3 CRITÈRES DE COMPARAISON

### ***Déséquilibre***

Nombre de variables pour lesquelles on note une différence significative entre les groupes de traitement.

### **Moyenne des erreurs au carré**

Traduit la capacité du modèle à retrouver le coefficient de l'effet du traitement, utilisé pour simuler la réponse.

### ***Puissance en fonction du nombre de patients inclus***

Exploration du timing de l'analyse intermédiaire.



**RÉSULTATS**

# 4.1 DÉSÉQUILIBRE

# 4.1 DÉSÉQUILIBRE

Méthodes \ Nb de variables non équilibrées	0	1	2	3	4	5
Simple	74	23	3	0	0	0
Stratification, blocs 4	87	13	0	0	0	0
Stratification, blocs 8	82	17	1	0	0	0
Pocock - 4 classes	100	0	0	0	0	0
MSB	4	21	38	26	9	2
MSB stratifié	20	43	26	9	2	0
CS-MSB	93	7	0	0	0	0
CS-MSB stratifié	89	10	1	0	0	0

*Pourcentage de variables déséquilibrée par méthode de randomisation*

# 4.1 DÉSÉQUILIBRE

Méthodes \ Nb de variables non équilibrées	0	1	2	3	4	5
Simple	74	23	3	0	0	0
Stratification, blocs 4	87	13	0	0	0	0
Stratification, blocs 8	82	17	1	0	0	0
Pocock - 4 classes	100	0	0	0	0	0
MSB	4	21	38	26	9	2
MSB stratifié	20	43	26	9	2	0
CS-MSB	93	7	0	0	0	0
CS-MSB stratifié	89	10	1	0	0	0

*Pourcentage de variables déséquilibrée par méthode de randomisation*

# 4.1 DÉSÉQUILIBRE

Méthodes \ Nb de variables non équilibrées	0	1	2	3	4	5
Simple	74	23	3	0	0	0
Stratification, blocs 4	87	13	0	0	0	0
Stratification, blocs 8	82	17	1	0	0	0
Pocock - 4 classes	100	0	0	0	0	0
MSB	4	21	38	26	9	2
MSB stratifié	20	43	26	9	2	0
CS-MSB	93	7	0	0	0	0
CS-MSB stratifié	89	10	1	0	0	0

*Pourcentage de variables déséquilibrée par méthode de randomisation*



# 4.1 DÉSÉQUILIBRE

Méthodes \ Nb de variables non équilibrées	0	1	2	3	4	5
Simple	74	23	3	0	0	0
Stratification, blocs 4	87	13	0	0	0	0
Stratification, blocs 8	82	17	1	0	0	0
Pocock - 4 classes	100	0	0	0	0	0
MSB	4	21	38	26	9	2
MSB stratifié	20	43	26	9	2	0
CS-MSB	93	7	0	0	0	0
CS-MSB stratifié	89	10	1	0	0	0

*Pourcentage de variables déséquilibrée par méthode de randomisation*

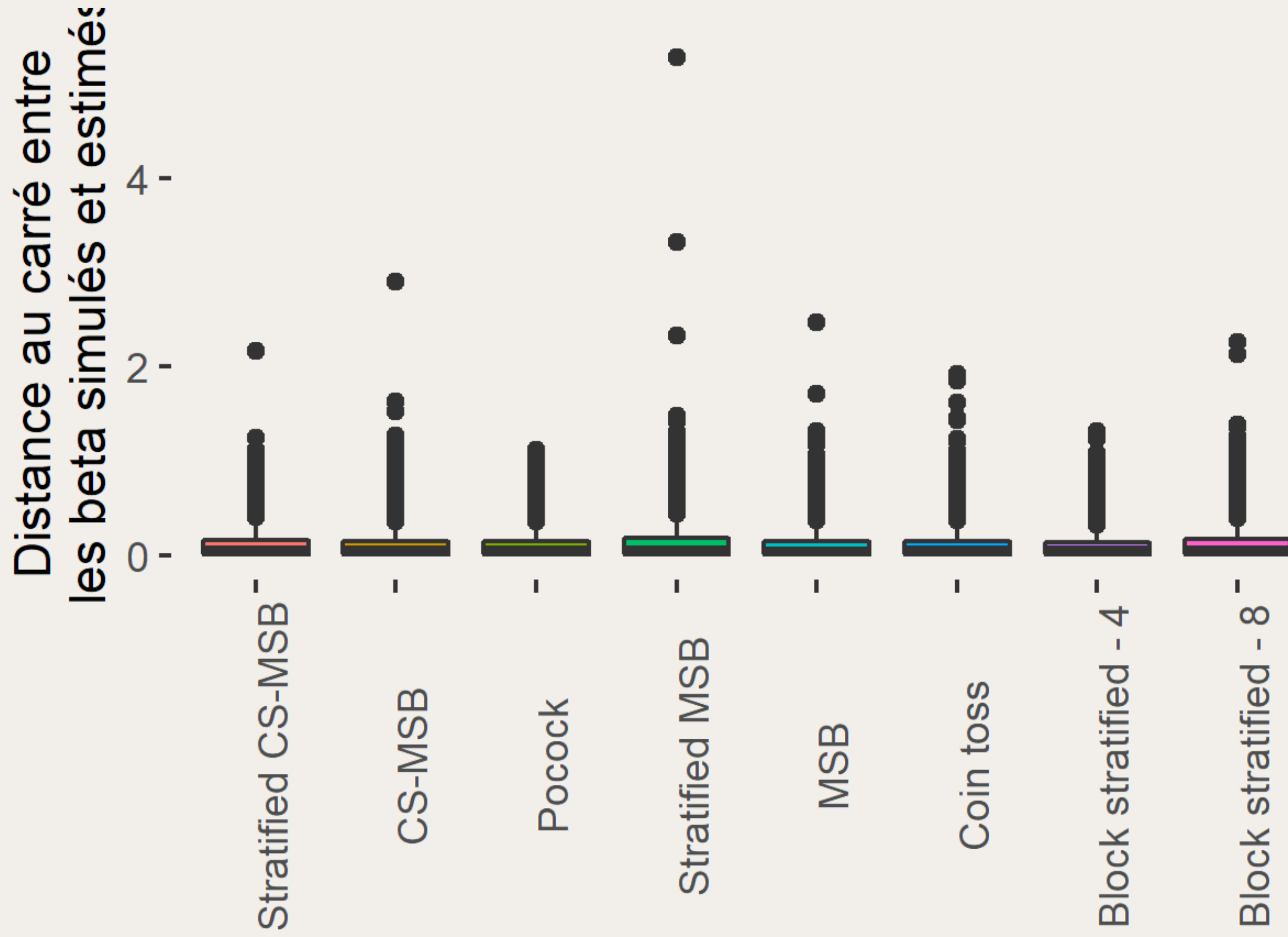
# 4.1 DÉSÉQUILIBRE

Méthodes \ Nb de variables non équilibrées	0	1	2	3	4	5
Simple	74	23	3	0	0	0
Stratification, blocs 4	87	13	0	0	0	0
Stratification, blocs 8	82	17	1	0	0	0
Pocock - 4 classes	100	0	0	0	0	0
MSB	4	21	38	26	9	2
MSB stratifié	20	43	26	9	2	0
CS-MSB	93	7	0	0	0	0
CS-MSB stratifié	89	10	1	0	0	0

*Pourcentage de variables déséquilibrée par méthode de randomisation*

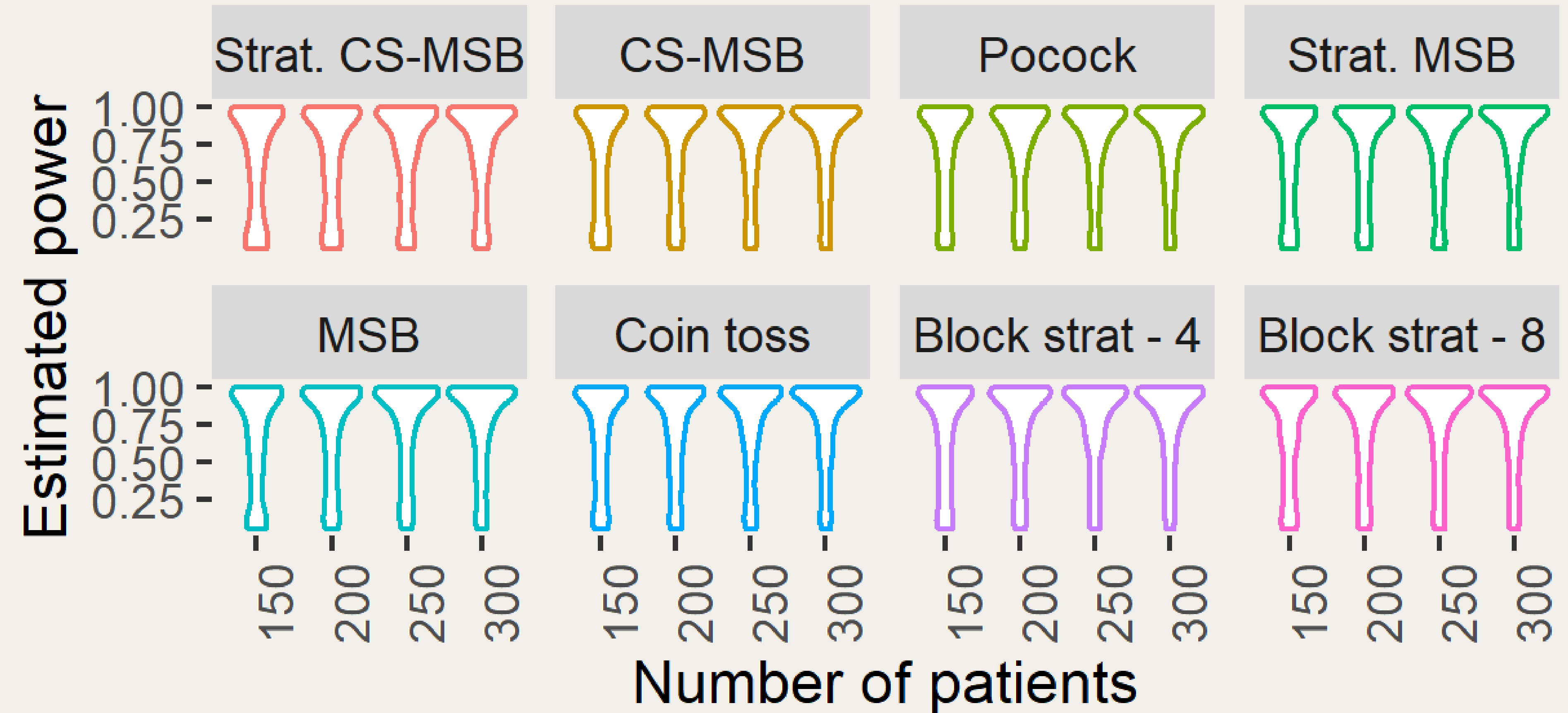
## 4.2 MOYENNE DES ERREURS

## 4.2 MOYENNE DES ERREURS



## 4.3 ANALYSE INTERMÉDIAIRE

## 4.3 ANALYSE INTERMÉDIAIRE





# **CONCLUSIONS & DISCUSSION**

Limites des travaux

# 4.1 LIMITES



# 4.1 LIMITES

## *Reste à faire ...*

- Travailler sur d'autres données pour étudier la généralisation
- Etudier la taille du déséquilibre pour le critère 1
- Faire varier davantage de paramètres des méthodes de rando

## 4.2 CONCLUSION

## 4.2 CONCLUSION

- Ce n'est pas parce qu'on n'arrive pas à équilibrer que la méthode est mauvaise → CONSORT Statement
- Difficile de généraliser les conclusions
- Méthodes plus complexes : requièrent plus de temps pour peu de différences ici.

# RÉFÉRENCES



H. Johns, D. Italiano, B. Campbell, and L. Churilov.

Common scale minimal sufficient balance: An improved method for covariate-adaptive randomization based on the wilcoxon-mann-whitney odds ratio statistic.

*Statistics in Medicine*, 41(10):1846–1861, 2022.



S. J. Pocock and R. Simon.

Sequential treatment assignment with balancing for prognostic factors in the controlled clinical trial.

*Biometrics*, pages 103–115, 1975.



F. Schortgen, K. Clabault, S. Katsahian, J. Devaquet, A. Mercat, N. Deye, J. Dellamonica, L. Bouadma, F. Cook, O. Beji, et al.

Fever control using external cooling in septic shock: a randomized controlled trial.

*American journal of respiratory and critical care medicine*, 185(10):1088–1095, 2012.



W. Zhao, M. D. Hill, and Y. Palesch.

Minimal sufficient balance—a new strategy to balance baseline covariates and preserve randomness of treatment allocation.

*Statistical Methods in Medical Research*, 24(6):989–1002, 2015.

# **Merci de votre attention**

Des questions ?