# La randomisation adaptative bayésienne

*Bayesian adaptive randomization*

**Anouk Neven**
**Thierry Gorlia**
**Saskia Litière**
**Laurence Collette**

EORTC Headquarters
Statistics Department
Avenue E. Mounier 83/11
1200 Bruxelles
Belgique
<anouk.neven@eortc.org>
<thierry.gorlia@eortc.org>
<saskia.litiere@eortc.org>
<laurence.collette@eortc.org>

**Remerciements et autres mentions :**

**Financement :** aucun.

**Liens d'intérêts :** les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

## RÉSUMÉ

Les études cliniques contrôlées randomisées sont considérées comme l'étalon-or dans la médecine reposant sur des preuves. La randomisation occupe une place centrale dans cette stratégie d'évaluation des nouveaux traitements. Cette méthode permet de se prémunir du biais de sélection en assignant au hasard les patients inclus entre les bras traitement et standard. Apparue ces dernières années, la randomisation adaptative bayésienne est une nouvelle technique de randomisation qui a été proposée dans la littérature. L'objectif de cet article est d'aider les cliniciens à comprendre les principes sous-jacents à cette technique mais aussi ses limites principales. Que signifient les termes « bayésienne » et « adaptative » ? Malgré son attrait conceptuel, la randomisation adaptative bayésienne comporte des inconvénients et des contraintes non négligeables. Son utilisation doit être soigneusement examinée, ses avantages et inconvénients potentiels évalués, ainsi que sa complexité.

● Mots clés : randomisation ; méthode bayésienne ; schéma adaptatif ; biais.

## ABSTRACT

*Randomized controlled clinical trials represent the gold standard for evidence-based medicine and play a key role in evaluation strategies for new treatments. Patients are assigned randomly to the treatment and control arms, thus avoiding selection bias. In recent years, Bayesian adaptive randomization has been suggested as a new randomization technique. The goal of this article is to help clinicians understand the underlying principle of this new randomization technique, but also its limitations. What do the terms "Bayesian" and "adaptive" actually mean? Despite its conceptual appeal, Bayesian adaptive randomization is associated with a number of non-negligible constraints and drawbacks. Therefore, it should be considered carefully and the advantages and possible constraints should be evaluated, together with an understanding of its complexity.*

● *Key words: randomization; Bayesian method; adaptive design; bias.*

Lors de la mise en place d'une étude clinique, les règles de bonne pratique clinique (GCP) imposent des contraintes de qualité afin de garantir la validité et l'intégrité de la recherche. Le terme « validité » signifie que l'inférence statistique, c'est-à-dire le fait d'estimer une caractéristique d'une population à partir d'un échantillon issu de cette population, doit être correcte en termes d'estimations et de tests. Le terme « intégrité » se réfère à l'interprétation des résultats et leur acceptation par la communauté scientifique.

Au cours du temps, différentes stratégies ont été développées pour limiter les biais qui risqueraient de fausser les résultats des études et donc de compromettre leur fiabilité. Un biais peut se définir comme une erreur systématique, intentionnelle ou non, présente dans la conception,

Tirés à part : A. Neven

Pour citer cet article : Neven A, Gorlia T, Litière S, Collette L. La randomisation adaptative bayésienne. *Innov Ther Oncol* 2019 ; 5 : 43-48. doi : 10.1684/ito.2019.0143





doi: 10.1684/ito.2019.0143

la conduite, l'analyse et/ou l'interprétation d'une étude clinique. Les biais les plus fréquents sont les biais de sélection, de mesure, d'interprétation ou encore de publication. Ainsi, un instrument de mesure qui n'est pas calibré correctement peut produire un biais de mesure. Le biais de sélection est, par exemple, présent lorsque l'un des traitements comparés est donné systématiquement à des patients de meilleur pronostic.

Les études cliniques contrôlées randomisées (*randomized controlled trials* en anglais) permettent d'éviter les principaux types de biais inhérents aux études de cohortes comparatives et représentent aujourd'hui la pierre angulaire de la médecine reposant sur des preuves [1].

Parmi les caractéristiques méthodologiques importantes d'une étude clinique contrôlée randomisée figure la randomisation, qui permet de minimiser, voire d'éviter, le biais de sélection. Il existe diverses techniques de randomisation dans la littérature [2]. Récemment, avec l'essor des schémas adaptatifs, la randomisation adaptative bayésienne (RAB) a été proposée comme nouvelle méthode de randomisation.

L'objectif de cet article est de décrire brièvement les principes de la randomisation, de la méthode bayésienne et du schéma adaptatif, puis les principes de la RAB seront détaillés. Les oncologues pourront ainsi comprendre les avantages, les inconvénients et les défis principaux de cette méthodologie.

## Le principe de la randomisation

Le terme « randomisation » vient de l'anglais « *random* » qui signifie hasard ou aléa. Les études randomisées utilisent le tirage au sort pour assigner les patients aux traitements testés. Ainsi, l'allocation du traitement ne dépend ni de l'état du patient ni du choix du médecin, mais est un processus aléatoire [2, 3].

La randomisation doit être imprévisible, c'est-à-dire que l'allocation des traitements doit être impossible à anticiper (*allocation concealment* en anglais) [4]. Cette propriété est importante pour prévenir le biais de sélection. En effet, si un médecin peut prédire quel traitement va être attribué, il sera tenté d'écarter délibérément certains patients éligibles, connaissant le traitement qu'ils vont recevoir, ou de reporter leur inclusion jusqu'à ce que le traitement qu'il souhaite pour eux se présente. Le risque de ce biais est plus grand dans les études cliniques réalisées avec un contrôle sans traitement.

De plus, la randomisation est la seule méthode permettant d'assurer, lorsque les groupes de patients sont assez grands, que ceux-ci soient comparables en début d'étude. En effet, certains facteurs de confusion tels que l'état général du patient, le stade de la maladie ou les comorbidités peuvent fausser la relation apparente entre le traitement et l'état clinique du patient. Par exemple, si les patients des deux bras de traitement n'ont initialement pas la même moyenne d'âge, la différence de survie observée en fin d'étude peut simplement refléter cette différence d'âge entre les groupes et ne pas être due à l'effet du traitement. La randomisation produit en moyenne des groupes de patients comparables en début d'étude et repartit donc équitablement les patients à risque dans les différents bras ou, en tout cas, tout écart à l'équilibre n'est que le fruit du hasard. Ainsi, le résultat observé en fin d'étude ne pourra être attribué qu'au seul effet du traitement, sous réserve supplémentaire qu'aucun biais de mesure n'ait été introduit au cours de l'étude.

## La méthode bayésienne

La méthode statistique bayésienne [5] se distingue des méthodes « classiques » (dites fréquentistes) par la définition qu'elle donne à la notion de probabilité. L'approche fréquentiste définit la probabilité d'un événement comme la fréquence relative de cet événement quand on répète une infinité de fois la même expérience (probabilité « objective »). C'est cette notion de probabilité que nous avons tous étudiée en classe. L'exemple type est constitué par les probabilités d'obtenir pile ou face lors du lancer d'une pièce de monnaie. Dans la conception bayésienne, une probabilité est définie comme un degré de croyance, de confiance qu'une personne a dans la vérité d'une certaine proposition (probabilité « subjective »). Cette approche est subjective dans le sens où deux individus auxquels on prodigue une même information peuvent avoir des degrés de confiance différents quant à la vérité d'une même proposition [6]. Ainsi, par exemple, les prévisions météorologiques ou le choix d'une équipe gagnante dans une compétition sportive sont basés sur des probabilités subjectives.

**« Le choix de la loi *a priori* est crucial »**

La démarche statistique fréquentiste repose essentiellement sur la loi des observations, c'est-à-dire que seule l'information collectée au cours de l'étude est utilisée pour réaliser des estimations et/ou des tests d'hypothèses. Au contraire, la méthode bayésienne combine l'information apportée par les données de l'étude avec les connaissances *a priori* provenant, par exemple, soit d'études antérieures, soit d'avis d'experts, dans le but de réviser les probabilités subjectives et d'obtenir des probabilités *a posteriori*. La mise à jour des probabilités subjectives à l'aune de l'expérience se fait au fur et à mesure des observations et est obtenue en appliquant la loi de Bayes, une formule qui permet de relier la probabilité *a posteriori* à la probabilité subjective *a priori*.

Le principal intérêt de l'approche bayésienne consiste à introduire dans la démarche de l'inférence nos connaissances *a priori* issues d'expériences antérieures. Les mêmes règles de calcul des probabilités s'appliquent indépendamment de la quantité de données (peu ou beaucoup). C'est ainsi que la méthode bayésienne est avant tout promue lorsque les informations sont rares et

donc insuffisantes pour appliquer les théorèmes fondamentaux des grands nombres propres à la méthode fréquentiste (par exemple dans les essais thérapeutiques dans des maladies rares). Un autre avantage repose sur la grande flexibilité de ces méthodes.

D'un autre côté, une des critiques les plus courantes à l'encontre de la méthode bayésienne est précisément sa subjectivité. Le choix de la loi *a priori* (« élicitation d'un *a priori* ») constitue une étape déterminante en statistique bayésienne, mais qui se révèle souvent complexe et discutable. En oncologie, par exemple, ce choix sera-t-il basé uniquement sur les études antérieures ou prendra-t-il aussi en compte l'opinion des médecins ? En effet, les avis d'experts introduisent une part importante d'arbitraire dans le résultat d'une étude. Les résultats d'une étude dépendent largement des lois *a priori*, en particulier en cas d'étude avec une faible quantité de données observées. Ainsi, un *a priori* « optimiste » peut-il conduire à un résultat positif tandis qu'un *a priori* « pessimiste » pourrait amener la même étude à un résultat négatif. Or, le but de la science, selon Claude Bernard [7], est d'obtenir des résultats indépendants du scientifique (clinicien et statisticien) ou, en tout cas, de ses *a priori*.

De plus, la méthode bayésienne augmente le risque de déclarer des faux positifs ou erreurs de type 1. Or, le contrôle strict de ceux-ci est primordial en recherche clinique : si, par exemple, une étude conclut à tort que le nouveau traitement est meilleur que le traitement standard et que ce nouveau traitement est administré aux patients, les conséquences peuvent être graves ; les patients sont mis en danger et reçoivent un traitement moins efficace à la place de celui qui est efficace. De plus, il ne faut pas sous-estimer les coûts liés à ce type d'erreur.

Enfin, la statistique bayésienne nécessite souvent des calculs lourds pour déterminer la probabilité *a posteriori*. Le nombre restreint de logiciels spécialisés et la complexité des simulations de calculs entravent également l'usage de l'approche bayésienne en pratique.

## Le schéma adaptatif

Malgré tous les efforts consacrés à la planification d'une étude clinique, certaines incertitudes concernant des paramètres du plan expérimental (par exemple un critère d'inclusion, une modalité de traitement, ou les performances d'un traitement standard) demeurent. Des hypothèses et estimations sont alors formulées au sujet des informations manquantes. Dans le modèle « classique », aucun paramètre (connu ou estimé) ne peut plus être modifié une fois que l'étude a débuté. Tout est posé et fixé à l'avance. Au contraire, la méthodologie adaptative permet la modification éventuelle d'un ou de plusieurs paramètres après le début de l'étude, au regard de l'information acquise durant l'étude mais sans pour autant compromettre la validité et l'intégrité de l'étude [8-10]. Parmi les modifications possibles, on peut citer une modification de la taille de l'échantillon, du critère d'évaluation ou encore des traitements testés. Ces modifications, dont les modalités doivent cependant être prévues à l'avance dans le protocole, sont basées sur des analyses de données intermédiaires réalisées à l'aveugle ou non.

Les schémas adaptatifs offrent une grande flexibilité, ce qui peut permettre d'augmenter la probabilité d'atteindre les objectifs de l'étude. Ils peuvent également permettre d'obtenir la même information que les schémas traditionnels avec une plus grande efficacité, c'est-à-dire avec moins de patients, des coûts réduits et/ou une durée d'étude plus courte. Une étude adaptative menée de façon adéquate pourra donc optimiser et même raccourcir le développement d'un traitement.

**« La validité et l'intégrité d'un essai clinique doivent toujours être garanties »**

Cependant, les méthodologies adaptives ne sont pas exemptes de contraintes et d'inconvénients. Elles reposent sur des méthodes statistiques beaucoup plus sophistiquées qui nécessitent d'importantes simulations de calculs au moment de la conception de l'essai, si les caractéristiques opérationnelles ne sont pas connues analytiquement à l'avance. D'un point de vue statistique, le contrôle de l'erreur de type 1 devient crucial. En effet, plus on multiplie les tests d'hypothèse concernant l'effet du traitement, plus on a de chances de déclarer une différence significative même si le traitement est sans réel effet. Pour contrôler le seuil global de l'erreur de type 1, des méthodes d'ajustement (par exemple procédures de test fermées) doivent être appliquées à chaque analyse intermédiaire. L'inflation non maîtrisée du risque de faux positifs constitue un problème majeur dans de nombreuses études publiées [11].

Outre une plus grande complexité statistique, le prix à payer pour la flexibilité offerte par la méthode adaptative est la mise en place d'une logistique souvent plus lourde et une planification plus approfondie et donc prolongée. Les données intermédiaires doivent être collectées et analysées rapidement puisque leur analyse détermine l'évolution ultérieure de l'étude. Les logiciels standard sont souvent inadaptés et des plates-formes intégrées permettant le flux ultrarapide des données doivent être mises en place. La flexibilité a aussi un impact sur la gestion des stocks et l'approvisionnement des traitements.

Finalement, il est capital que le promoteur de l'essai reste ignorant des résultats intermédiaires afin de garantir l'intégrité de l'étude. En effet, la connaissance des résultats de l'analyse intermédiaire ou de la modification appliquée pourrait influencer le comportement de l'investigateur à l'égard des patients et introduire des biais. Il pourrait, par exemple, plus ou moins fréquemment rapporter des événements liés au critère d'évaluation. Pour préserver l'intégrité d'une étude, il est donc essentiel que l'accès aux données intermédiaires,

nécessaires pour décider des adaptations, soit réservé à un comité indépendant du promoteur et des investigateurs. À côté de l'erreur de type 1, on peut noter que la mise en jeu de l'intégrité est un des problèmes les plus fréquemment mentionnés par les autorités d'enregistrement des médicaments [11].

# La randomisation adaptative bayésienne

## Le principe

Différents schémas de RAB (*Bayesian adaptive randomization* en anglais) ont été proposés dans la littérature [12-15]. Que l'étude soit à deux bras ou à multiples bras, le principe sous-jacent est le même et fait partie de la méthodologie adaptative.

Comme le nom l'indique, la cible d'adaptation de la RAB est le rapport d'allocation des traitements. Au début de l'étude (dans cet exemple à deux traitements), les patients sont randomisés de façon équilibrée entre les deux bras de traitement, c'est-à-dire que la probabilité qu'un patient soit assigné au nouveau traitement est identique à la probabilité d'être assigné dans le bras standard (on parle de randomisation 1:1). Puis, au fur et à mesure que les données intermédiaires d'efficacité commencent à être disponibles, le rapport de randomisation est modifié en faveur du bras qui reçoit le traitement semblant être le plus efficace. La probabilité d'allocation d'un traitement à un patient n'est donc pas constante au cours de l'étude, mais dépend des résultats obtenus pour les patients précédents. Dans la RAB, le calcul des rapports d'allocation est basé sur des méthodes bayésiennes. À chacune des analyses intermédiaires, la loi de Bayes est appliquée pour actualiser la probabilité que le nouveau traitement soit supérieur au standard. Le rapport de randomisation est alors mis à jour en fonction de la valeur de cette probabilité *a posteriori*.

## Les avantages

Intuitivement la RAB est un concept attrayant puisqu'elle permet de traiter un plus grand nombre de patients avec le traitement du « meilleur » bras (le cas échéant). C'est cet argument éthique du bénéfice individuel que les partisans de la RAB mettent en avant le plus souvent : les patients recrutés dans l'étude ont plus de chance d'obtenir le traitement (apparemment) supérieur.

De plus, ce type de randomisation déséquilibrée permet d'obtenir plus d'informations (plus de patients) sur le « meilleur » traitement et donc d'accroître la précision des estimations des paramètres d'efficacité et de toxicité du « meilleur » traitement. Comme toute méthodologie adaptative, la RAB est une approche flexible qui permet d'apprendre « sur le tas » et d'adapter le plan d'expérience en fonction des données observées. De plus, la RAB partage tous les avantages potentiels de la méthode bayésienne, notamment l'utilisation possible de connaissances antérieures.

Des chercheurs [16, 17] ont réalisé des études simulées informatiquement comparant la RAB à la randomisation équilibrée et ont conclu que les avantages potentiels de RAB sont plus marqués dans les situations suivantes :

- études cliniques pour lesquelles la taille de l'échantillon correspond plus ou moins à la taille de la population. En d'autres termes, presque tous les malades présents dans la population sont recrutés dans l'essai ;
- études cliniques complexes à plusieurs bras ;
- études cliniques visant des effets importants du traitement, avant tout dans le développement de biomarqueurs.

En revanche, lorsqu'une approche séquentielle avec des règles d'arrêt précoce pour présence et/ou absence d'efficacité est adoptée, le gain relatif de précision dans l'estimation des paramètres d'efficacité et de toxicité de la RAB par rapport à celui obtenu avec la randomisation équilibrée est presque entièrement perdu.

## Les inconvénients et défis

Dans la RAB, le rapport d'allocation dépend de l'effet du traitement observé. Or, au début d'une étude, on dispose de peu d'information et l'estimateur de l'effet du traitement est imprécis. Le risque de favoriser indûment un traitement moins efficace mais qui apparaît meilleur est non négligeable. Par exemple, si les vrais taux de réponses des deux bras sont 25 % et 35 %, respectivement, dans une étude avec 200 patients, Thall et Wathen [12] ont montré que la RAB a presque 15 % de chance de randomiser au moins 20 patients de plus dans le bras à l'activité la plus faible que dans le bras supérieur.

De plus, comme toute randomisation déséquilibrée, la RAB réduit la puissance statistique du test comparatif, c'est-à-dire ses chances d'identifier le traitement réellement efficace. Pour contrôler l'erreur de type 1 et garantir la puissance requise, la RAB nécessite dès lors plus de patients que la randomisation équilibrée, donc plus de ressources financières et, potentiellement, une durée d'étude plus longue.

**« Le critère d'efficacité doit être évaluable à court terme »**

Un problème majeur, reconnu même par les partisans les plus fervents de la RAB, est le risque que le profil des patients recrutés change au cours de l'étude [18]. En effet, plus le patient a la possibilité d'attendre avant d'entrer dans l'étude, plus sa probabilité d'être randomisé dans le « meilleur » traitement est élevée. Or, pour les patients les plus gravement malades, la participation à l'étude ne peut pas être retardée. Il risque donc d'y avoir des différences systématiques entre les patients recrutés au début de l'étude (plus fragiles, plus malades) et ceux

recrutés à la fin de l'étude (plus en forme). En conséquence, l'effet du traitement dans l'analyse finale sera surestimé, donc biaisé, et la validité statistique compromise.

L'éthique individuelle avancée par les partisans de la RAB présente un revers de la médaille : le principe d'équilibre (*equipoise* en anglais) est rompu [19]. Ce principe postule que l'incertitude sur l'efficacité du nouveau traitement doit être suffisante pour justifier qu'une partie des patients ne le reçoive pas. Dans les études utilisant la RAB, en revanche, l'argument de maximisation de la chance d'être traité avec le bras « supérieur » est mis en avant. Ainsi, un patient participant à une telle étude a l'espoir d'obtenir le nouveau traitement et pourra légitimement être déçu s'il découvre qu'il est inclus dans le bras standard. Les déviations et violations de protocole risquent de s'accumuler et d'invalider les résultats. Comment justifier de traiter des patients avec un traitement estimé « inférieur » sur la base de données intermédiaires ? Pour que la recherche reste éthique, il faut que l'incertitude quant au bras de traitement qui sera meilleur pour le patient demeure suffisamment élevée.

De plus, la méthodologie est uniquement applicable avec des critères d'efficacité évaluables à court terme, comme par exemple la réponse tumorale à six semaines. En effet, des données valides sur le critère d'évaluation doivent être disponibles rapidement afin de permettre d'actualiser le rapport d'allocation. On ne pourra pas y recourir dans le cadre d'une maladie à évolution lente, par exemple, si le critère principal d'évaluation est la survie globale (étalon-or des critères d'évaluation dans les essais de phase III en oncologie), à moins de trouver un critère d'évaluation de substitution suffisamment fiable. De plus, les changements du rapport d'allocation sont uniquement basés sur l'efficacité d'un traitement et non pas sur sa toxicité.

Finalement, la RAB souffre des inconvénients inhérents aux méthodes bayésiennes – notamment la subjectivité de la loi *a priori* et l'inflation de l'erreur de type 1 – et de ceux liés aux schémas adaptatifs. Rappelons avant tout les contraintes logistiques, le nécessaire suivi en continu et la collecte ultrarapide des données, la complexité méthodologique et la mise en danger de la validité et de l'intégrité des résultats.

## Exemples concrets en oncologie

Parmi les études ayant utilisé la RAB, les exemples les plus connus sont les études BATTLE [20, 21] et I-SPY 2 [22, 23]. Ce sont deux études d'efficacité de phase II utilisant des biomarqueurs.

L'étude BATTLE constitue le premier essai avec la RAB en oncologie. À l'aide d'une stratégie de randomisation adaptative, les patients atteints d'un cancer du poumon étaient assignés à une thérapie ciblée parmi quatre en fonction de leur profil biologique, défini en début d'étude à partir de l'analyse de différents biomarqueurs. L'étude n'incluait pas de bras contrôle. Outre le fait qu'elle était méthodologiquement innovatrice, cette étude a montré qu'une analyse du profil biologique des tumeurs en temps réel était réalisable. Le critère d'évaluation principal était le contrôle de la maladie à huit semaines.

Les leçons tirées de cette étude sont notamment :

- le nombre faible de patients dans les différents sous-groupes (moins de dix patients dans la moitié des sous-groupes) a entraîné une estimation imprécise du rapport de randomisation [24] ;
- l'inférence statistique peut poser problème lorsque l'on travaille avec des échantillons de petite taille. Par exemple, l'efficacité dans le groupe RXR traité par erlotinib + bexarotène est basée sur un unique patient. Quelle conclusion peut-on tirer dans ce sous-groupe ? ;
- l'incapacité de formuler des hypothèses fiables sur la prévalence des biomarqueurs. Dans BATTLE, les investigateurs ont sélectionné les marqueurs paraissant les plus prometteurs et les ont ensuite classés par ordre d'importance (hiérarchie des groupes). Au moment du design de l'étude, les investigateurs s'attendaient à ce que 10 % des patients présentent le profil tumoral du groupe s'articulant autour des marqueurs EGFR. Or, en réalité, le pourcentage observé dans l'étude a été de 36 %.

Korn et Freidlin [25] ont montré, que dans BATTLE, la RAB a nécessité l'inclusion de 74 % de patients supplémentaires par rapport à une randomisation fixe combinée à une approche séquentielle.

Le logiciel et la plate-forme intégrée pour la collecte des données sont disponibles sur le site web du *MD Anderson Cancer Center* (https://www.mdanderson.org/).

L'étude I-SPY 2, recrutant des femmes atteintes de cancer de sein, évaluait à la fois l'effet thérapeutique d'une série de nouveaux traitements de chimiothérapie néoadjuvante et les performances de nouveaux biomarqueurs. Dans un premier temps, les patientes étaient randomisées de manière équilibrée entre les différents groupes de l'étude (un traitement standard, cinq nouveaux traitements) ; puis, dans un second temps, la randomisation était adaptée aux résultats des analyses intermédiaires : si un traitement semblait moins (plus) efficace que le protocole standard, le nombre de patients était diminué (augmenté). Le critère d'évaluation principal était le taux de réponse complète histologique à six semaines.

Cependant, cette étude a souffert d'un manque de transparence. Les données rendues disponibles par les investigateurs de cette étude étaient et restent insuffisantes pour reproduire et évaluer le schéma statistique utilisé. Par exemple, 57 % des patientes dans le bras nératinib étaient HER2 positives tandis que seulement 28 % l'étaient dans le bras contrôle. Avait-on stratifié l'analyse correctement ? Aucun software n'est accessible au public. De plus, il est préoccupant que les données brutes de l'étude soient absentes des publications. Finalement, cette étude souffre d'un biais de publication : seuls les

résultats positifs ont été publiés jusqu'à présent et les plans pour la publication des résultats négatifs sont inconnus.

## Conclusion

La RAB représente une approche séduisante du point de vue conceptuel. Le rapport de randomisation est modifié au cours de l'étude dans le but de maximiser le nombre de patients traités avec le « meilleur » bras. Dans cet article, nous avons aussi vu que cette méthode induisait des défis et inconvénients majeurs expliquant leur moindre utilisation en pratique. Il existe un risque non négligeable d'introduire des biais opérationnels et statistiques à même de compromettre l'intégrité et la validité de l'étude. La complexité méthodologique et les contraintes logistiques (nécessité de mettre en place un flux rapide des données) entravent également son usage en pratique.

Son utilisation doit donc être soigneusement examinée et il est indispensable d'évaluer les risques et inconvénients en regard des avantages que la RAB peut apporter. Si le recours à la RAB est néanmoins envisagé, il faut garder à l'esprit que la technique est uniquement applicable dans des études cliniques évaluant un critère de jugement à court terme.

### Take home messages

- La randomisation adaptative bayésienne (RAB) est une technique de randomisation adaptative dont le rapport d'allocation des traitements est modifié en faveur du « meilleur » bras. Elle est donc attrayante d'un point de vue conceptuel.
- RAB induit un risque non négligeable de compromettre la validité statistique et l'intégrité de l'essai clinique.
- Sa complexité méthodologique et ses contraintes logistiques constituent d'autres entraves à son usage en pratique.
- RAB est uniquement applicable avec des critères d'efficacité évaluables à court terme.

### RÉFÉRENCES

**1.** Patrice J. L'essai clinique contrôle randomisé. *Bull Acad Natl Med* 2007 ; 191 : 739-56.

**2.** Suresh K. An overview of randomization techniques: an unbiased assessment of outcome in clinical research. *J Hum Reprod Sci* 2011 ; 4 : 8. doi: 10.4103/0974-1208.82352

**3.** Schulz KF, Grimes DA. Generation of allocation sequences in randomised trials: chance, not choice. *Lancet* 2002 ; 359 : 515-9. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07683-3

**4.** Schulz KF, Grimes DA. Allocation concealment in randomised trials: defending against deciphering. *Lancet* 2002 ; 359 : 614-8. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07750-4

**5.** Droesbeke JJ, Fine J, Saporta G. Méthodes bayésiennes en statistique. Paris : Éditions Technip, 2002.

**6.** Savage LJ. The foundations of statistics reconsidered. *Proc Fourth Berkeley Symp Math Stat Probab* 1961 ; 1 : 575-86. doi: 10.1037/h0038916

**7.** Grmek MD. *Claude Bernard et la méthode expérimentale*. Paris : Payot, 1991.

**8.** Bretz F, Schmidli H, König F, Racine A, Maurer W. Confirmatory seamless phase II/III clinical trials with hypotheses selection at interim: general concepts. *Biom J* 2006 ; 48 : 623-34. doi: 10.1002/bimj.200510232

**9.** Bauer P, Bretz F, Dragalin V, König F, Wassmer G. Twenty-five years of confirmatory adaptive designs: opportunities and pitfalls. *Stat Med* 2016 ; 35 : 325-47. doi: 10.1002/sim.6472

**10.** Pallmann P, Bedding AW, Choodari-Oskooei B, *et al.* Adaptive designs in clinical trials: why use them, and how to run and report them. *BMC Med* 2018 ; 16 (1) : 29. doi: 10.1186/s12916-018-1017-7

**11.** Elsäßer A, Regnstrom J, Vetter T, *et al.* Adaptive clinical trial designs for European marketing authorization: a survey of scientific advice letters from the European Medicines Agency. *Trials* 2014 ; 15 : 1-10. doi: 10.1186/1745-6215-15-383

**12.** Thall PF, Wathen JK. Practical Bayesian adaptive randomisation in clinical trials. *Eur J Cancer* 2007 ; 43 : 859-66.

**13.** Lin J, Lin LA. A general overview of adaptive randomization design for clinical trials. *J Biom Biostat* 2016 ; 7 : 2940. doi: 10.4172/2155-6180.1000294

**14.** Berry DA. Bayesian clinical trials. *Nat Rev Drug Discov* 2006 ; 5 : 27-36. doi: 10.1038/nrd1927

**15.** Trippa L, Lee EQ, Wen PY, *et al.* Bayesian adaptive randomized trial design for patients with recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 3258-63. doi: 10.1200/JCO.2011.39.8420

**16.** Lee JJ, Chen N, Yin G. Worth adapting? Revisiting the usefulness of outcome-adaptive randomization. *Clin Cancer Res* 2012 ; 18 : 4498-507. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2555

**17.** Korn EL, Freidlin B. Outcome-adaptive randomization: is it useful? *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 771-6. doi: 10.1200/JCO.2010.31.1423

**18.** Thall PF, Fox P, Wathen J. Statistical controversies in clinical research: scientific and ethical problems with adaptive randomization in comparative clinical trials. *Ann Oncol* 2015 ; 26 : 1621-8. doi: 10.1093/annonc/mdv238

**19.** Hey SP, Kimmelman J. Are outcome-adaptive allocation trials ethical? *Clin Trials* 2015 ; 12 : 102-6. doi: 10.1177/1740774514563583

**20.** Liu S, Lee JJ. An overview of the design and conduct of the BATTLE trials. *Chin Clin Oncol* 2015 ; 4 : 33. doi: 10.3978/j.issn.2304-3865.2015.06.07

**21.** Kim ES, Herbst RS, Wistuba II, *et al.* The BATTLE trial: personalizing therapy for lung cancer. *Cancer Discov* 2011 ; 1 : 44-53. doi: 10.1158/2159-8274.CD-10-0010

**22.** Rugo HS, Olopade OI, DeMichele A, *et al.* Adaptive randomization of veliparib–carboplatin treatment in breast cancer. *N Engl J Med* 2016 ; 375 : 23-34. doi: 10.1056/NEJMoa1513749

**23.** Park JW, Liu MC, Yee D, *et al.* Adaptive randomization of neratinib in early breast cancer. *N Engl J Med* 2016 ; 375 : 11-22. doi: 10.1056/NEJMoa1513750

**24.** Barry WT, Perou CM, Marcom PK, Carey LA, Ibrahim JG. The use of bayesian hierarchical models for adaptive randomization in biomarker-driven phase II studies. *J Biopharm Stat* 2015 ; 25 : 66-88. doi: 10.1080/10543406.2014.919933

**25.** Korn EL, Freidlin B. Adaptive clinical trials: advantages and disadvantages of various adaptive design elements. *J Natl Cancer Inst* 2017 ; 109 : 6. doi: 10.1093/jnci/djx013