STATISTICA, anno LXII, n. 3, 2002

NUOVI INDICATORI DI SBILANCIAMENTO E PREVEDIBILITÀ NEI DISEGNI SEQUENZIALI RANDOMIZZATI: CONFRONTI FRA "BIASED COIN DESIGNS" DIVERSI

A. Baldi Antognini, A. Bodini, A. Giovagnoli

1. PREMESSA

Assumiamo di voler condurre una prova clinica per l'industria farmaceutica, ad esempio per paragonare l'efficacia di due farmaci per la cura del raffreddore comune, che non comporti gravi problemi etici relativi alla salute dei pazienti e il cui interesse principale sia la precisione dei risultati. Un problema oggetto di molta attenzione nel campo della sperimentazione medica è la constatazione che conoscere in partenza o poter prevedere facilmente l'assegnazione dei trattamenti ai pazienti può influenzare l'esito stesso dell'esperimento, perché vi è la possibilità da parte di chi seleziona i pazienti di assegnarli ad un trattamento piuttosto che ad un altro (Piantadosi, 1997). Questo problema è noto come *selection bias*, "distorsione dovuta alla selezione", e per neutralizzarlo è diffusa la pratica di ricorrere ad esperimenti randomizzati. Inoltre è ben noto che il ricorso alla randomizzazione nell'assegnazione dei trattamenti alle unità protegge l'esperimento da altri tipi di distorsione accidentale nei risultati. Tuttavia se da un lato, con la randomizzazione, si garantisce la casualità e quindi l'imparzialità, dall'altro si viene meno ad altre esigenze di ottimalità dell'esperimento tra cui, ad esempio, quella di bilanciare l'impiego dei trattamenti.

Queste considerazioni valgono anche nel caso di esperimenti sequenziali, in cui i pazienti arrivano alla struttura sanitaria in tempi diversi[1]. Non sapendo quando si esaurirà l'afflusso di pazienti, ci si vorrebbe mantenere costantemente il più vicino possibile alla parità numerica tra i vari trattamenti, utilizzando una strategia nelle assegnazioni che allo stesso tempo riduca la prevedibilità delle stesse. Una volta decisa la strategia, la successione randomizzata delle assegnazioni costituisce un processo stocastico ed il comportamento dell'esperimento è descritto dalla

---

[1] In questo lavoro si utilizza il termine "disegno sequenziale" per indicare un esperimento in cui, ad ogni passo, si decide quale trattamento assegnare, in contrapposizione a "disegno adattativo", stante ad indicare una procedura in cui la scelta del trattamento da utilizzare viene effettuata considerando anche i dati via via ottenuti, ossia come sinonimo di disegno "response adaptive" o "data dependent". Questo uso dei termini è quello più comunemente adottato ma non è ancora del tutto generale e contrasta, ad esempio, con quello di (Wei, 1978).

legge congiunta e dalle distribuzioni marginali del processo. Purtroppo il calcolo esplicito di tali distribuzioni di solito presenta difficoltà non sormontabili dal punto di vista matematico e le simulazioni rimangono spesso l'unica alternativa.

Notiamo che, per loro natura, gli esperimenti qui considerati hanno come fine esclusivo l'inferenza e ciò rende il problema diverso da quello noto in letteratura come *Play-the-Winner* (Zelen, 1969) in cui un successo in un particolare trattamento genera una successiva assegnazione del trattamento stesso, mentre un fallimento porta alla somministrazione al prossimo paziente del trattamento alternativo. Nel caso del confronto tra due trattamenti, nel 1971 Efron ha proposto un'assegnazione sequenziale randomizzata - nota come BCD (=*Biased Coin Design*) - mediante l'ipotetico lancio di una moneta "distorta" che favorisce ad ogni passo, con probabilità $p > 1/2$, il trattamento fino a quel momento sotto-rappresentato. In (Baldi Antognini e Giovagnoli, 2001) la procedura di Efron è stata estesa introducendo un disegno modificato, chiamato ABCD (=Adjustable Biased Coin Design), che viene confrontato con la moneta di Efron e con altri meccanismi randomizzati suggeriti da (Wei, 1978), (Atkinson, 1982) e (Smith, 1984a, 1984b) per mezzo degli indicatori di prevedibilità e sbilanciamento studiati da tali autori.

Nel presente lavoro vengono invece definiti due nuovi indicatori, di sbilanciamento e prevedibilità di un esperimento sequenziale, basati sulla probabilità del *"worst possible scenario"*. A differenza di quelli precedentemente esaminati in letteratura, di cui si conoscono quasi esclusivamente i comportamenti asintotici, di questi è possibile calcolare il valore esatto per ogni numero finito n di assegnazioni dei trattamenti, permettendo così confronti tra diversi esperimenti anche per piccoli campioni, senza dover ricorrere a simulazioni. Usando questi indici, abbiamo confrontato il disegno ABC con la "moneta distorta" di Efron e i disegni di Wei e di Smith. In generale, la maggiore flessibilità della procedura ABCD permette la scelta di un disegno sequenziale randomizzato che risulta, per ogni n, meno prevedibile e meno sbilanciato degli altri.

2. DEFINIZIONE DEL DISEGNO ABC

Indichiamo con T_1 e T_2 i due trattamenti e sia $P(N_1, N_2)$ la probabilità che al prossimo paziente sia assegnato T_1, essendo N_1 ed N_2 le numerosità relative ai trattamenti. Un'immediata generalizzazione della moneta di Efron consiste nel modificare la probabilità p di scelta, ad un dato passo, del trattamento in quel momento sotto-rappresentato, in modo tale che più la sorte ci allontana dal bilanciamento, più si rafforza il meccanismo di riequilibrio. In altre parole, sia $D_n = N_1 - N_2$ la differenza numerica tra i due gruppi di pazienti assegnati rispettivamente ai trattamenti T_1 e T_2 dopo n assegnazioni ($n = N_1 + N_2$), avendo posto $D_0 = 0$, e sia $F : Z \to [0,1]$ una funzione non crescente tale che $F(-x) = 1 - F(x)$; sia inoltre $\Im$ l'insieme delle funzioni che verificano tali condizioni. Poniamo:

$$P(N_1, N_2) = F(D_n).$$

Si osservi che se $N_1 = N_2$ entrambi i trattamenti hanno probabilità $^1/_2$. Si noti inoltre che, per $F(x)=0 \quad \forall x \in \Re^+$ otteniamo il disegno perfettamente bilanciato ($T_1T_2T_1T_2$ … oppure $T_2T_1T_2T_1$…), mentre per $F(x)=1/2 \quad \forall x \in \Re$ il disegno risulta essere completamente randomizzato, ossia guidato dalla moneta equilibrata.

Questo disegno, definito come l'ABCD generato dalla funzione F, è dotato di maggiore flessibilità rispetto alla moneta distorta Efron in quanto, ad ogni assegnazione, la probabilità di scegliere il trattamento sotto-rappresentato non è costante, bensì funzione decrescente della differenza numerica osservata a quel passo tra i due trattamenti. La moneta di Efron ne è chiaramente un caso particolare con:

$$
\begin{aligned}
&F(x)=p \quad se x<0\\
&F(x)=q \quad se x>0, \quad con \quad p>1/2, \quad q=1-p.\\
&F(0)=1/2
\end{aligned}
$$

Nel lavoro di (Baldi Antognini e Giovagnoli, 2001) sono state studiate le proprietà della successione $\left\{|D_n|,\ n=0,1,\ldots\ \mathrm{D}_0=0\right\}$, che è una catena di Markov omogenea sui naturali con probabilità di transizione:

$$
\begin{aligned}
&P(x,x+1)=F(x) \qquad \mathrm{x}=1,2,\ldots\\
&P(x,x-1)=F(-x) \qquad \mathrm{x}=1,2,\ldots \qquad\qquad (1)\\
&P(0,1)=1.
\end{aligned}
$$

Tale catena risulta essere periodica, di periodo 2, quindi la sua distribuzione non converge, ma il suo comportamento asintotico può ugualmente essere ricavato dallo studio della distribuzione stazionaria: $\forall \mathrm{x} \in N$

$$
\pi(x)=\frac{\pi_x}{\sum_{t=0}^{\infty}\pi_t}, \quad \pi_t=\begin{cases}\dfrac{1}{F(-1)}\dfrac{F(1)}{F(-2)}\cdots\dfrac{F(t-1)}{F(-t)} & t=1,2,\ldots\\ 1, \quad t=0\end{cases} \qquad (2)
$$

In (Baldi Antognini e Giovagnoli, 2001) sono state analizzate le proprietà, sia al finito che per grandi campioni, relative alla procedura ABC generata attraverso una particolare classe di funzioni $F_a \in \Im$ così definita:

$$
F_a(x)=\begin{cases}|x|^a/(|x|^a+1), & x\le -1\\ 1/2, & x=0\\ 1/(|x|^a+1) & x\ge 1\end{cases} \qquad (3)
$$

Si osservi che, estendendo in modo ovvio la funzione $F(x)$ a tutto l'asse reale, $F(1)=-a/4$, quindi il parametro a misura la pendenza della funzione nei punti 1 e -1.

3. ALTRI DISEGNI SEQUENZIALI RANDOMIZZATI

Alcuni autori preferiscono far dipendere la probabilità $P(N_1, N_2)$ non solo dalla differenza D_n, ma anche direttamente da n, in quanto una differenza piccola tra N_1 e N_2 può essere assai poco significativa se l'esperimento è grande. A tal scopo sono stati definiti algoritmi che favoriscono l'assegnazione al trattamento sottorappresentato in maniera crescente al crescere di $|D_n|/n$. In particolare (Wei, 1978) suggerisce di porre

$$P(N_1, N_2) = f(D_n/n) \tag{4}$$

dove $f:[-1;1]\to[0,1]$ è una funzione non crescente tale che $f(-x)=1-f(x)$. Questo include la moneta di Efron come caso speciale quando:

$$f(x) = \frac{1}{2} + \operatorname{sgn}(x)\left(\frac{1}{2} - p\right).$$

Smith studia i disegni definiti dalla (4) utilizzando una funzione generatrice della forma:

$$f_1(x) = \frac{(1-x)^t}{(1-x)^t + (1+x)^t}. \tag{5}$$

Per $t=0$ si ottiene il disegno completamente randomizzato, per $t\to\infty$ converge al disegno sequenziale bilanciato, per $t=1$ e $t=2$ coincide rispettivamente con le due "monete" proposte da (Atkinson, 1982):

$$P(N_1, N_2) = \frac{N_2}{N_1 + N_2} \quad \text{e} \quad P(N_1, N_2) = \frac{N_2^{\,2}}{N_1^{\,2} + N_2^{\,2}} \tag{6}$$

Lo svantaggio della moneta di Wei (4) è che se la funzione f è stata scelta in modo che $f(1)=0$, pertanto $f(-1)=1$, la regola di assegnazione risulta in certi casi deterministica. Ciò avviene appunto per il disegno definito da (5) e, in particolare, per le monete di Atkinson (6). In questi casi sarebbe più opportuno considerare la funzione modificata:

$$f_p(x) = pf_1(x) + qf_1(-x) \qquad \text{con } 1/2 < p \le 1. \tag{7}$$

L'algoritmo definito attraverso la (7) ha il vantaggio di non rendere in nessun caso il disegno esattamente prevedibile: per $p=1$ coincide con la (5) e tende alla moneta di Efron per $t \to \infty$.

4. NUOVI INDICATORI DI PREVEDIBILITÀ E DI SBILANCIAMENTO

4.1. *"Selection bias"*

Per misurare quanto un esperimento sia prevedibile, in letteratura si è finora utilizzato l'indicatore SB_n, definito come il numero atteso di assegnazioni correttamente previste, su n prove, utilizzando in ciascun passo una strategia ottimale. In tutti i disegni visti sopra, la strategia ottimale consiste nello scegliere come prossima assegnazione il trattamento che al momento risulta essere sottorappresentato, senza preferenza alcuna in caso di parità. Considerando una variabile aleatoria J_n che vale 1 se si indovina la n-sima assegnazione, 0 altrimenti, si ha quindi che:

$$SB_n = \mathrm{E}\left[\frac{1}{n}\sum_{k=1}^{n} J_k\right].$$

Nel caso di disegno completamente randomizzato ogni strategia risulta ugualmente inutile e la probabilità di indovinare una qualunque assegnazione è sempre $^1/_2$, mentre nel caso di ABCD la probabilità di indovinare al passo n è $F(-|D_n|)$; pertanto l'espressione analitica di SB_n, per ABCD è (Baldi Antognini e Giovagnoli, 2001):

$$SB_n(ABCD) = \frac{1}{n}\sum_{k=1}^{n}\sum_{h=0}^{k-1} F(-h)\Pr(|D_{k-1}| = h) \tag{8}$$

e, asintoticamente, si ha che:

$$\lim_{n\to\infty} SB_n(ABCD) = \sum_{h=0}^{\infty} F(-h)\pi(h). \tag{9}$$

Purtroppo l'espressione (8) non è semplice da calcolare e questo pone una limitazione alla possibilità di utilizzare tale indice per confronti fra disegni al finito, forzando di conseguenza l'uso della (9) anche per piccoli valori di n. Del resto anche (Wei, 1978) e (Smith, 1984) utilizzano solo delle espressioni asintotiche di SB_n.

Supponiamo allora di adottare un approccio ispirato ai criteri di tipo "minimax": ci preoccupiamo cioè di scegliere l'esperimento che minimizza la probabilità che si verifichi l'evento più negativo, ossia l'indovinare ad ogni passo (utilizzando la strategia ottimale) la prossima assegnazione. Indicando con Δ un generico disegno sequenziale randomizzato, possiamo considerare un nuovo indicatore di prevedibilità, $\Phi(\Delta)_n$, definito così:

$$\begin{aligned}\Phi(\Delta)_n &= \left[P_\Delta(J_1 = 1, J_2 = 1, \dots, J_n = 1)\right]^{\frac{1}{n}} = \\ &= \left[P_\Delta(J_n = 1 \mid J_1 = 1, \dots, J_{n-1} = 1) \cdot \ldots \cdot P_\Delta(J_2 = 1 \mid J_1 = 1)\right]^{\frac{1}{n}}\end{aligned} \tag{10}$$

quindi come media geometrica delle probabilità condizionate di indovinare le singole assegnazioni, relativamente al numero di assegnazioni effettuate; ciò permette di effettuare confronti anche per diversi valori di n.

Il calcolo di $\Phi(\Delta)_n$ è semplice per ogni numero n di assegnazioni. Per la procedura ABC si ha

$$\Phi(ABCD)_n = \begin{cases} \sqrt{F(-1)/2}, & n = 2m \\ 2^{-\frac{m+1}{2m+1}} \left[F(-1)\right]^{m/2m+1} & n = 2m+1 \end{cases} \tag{11}$$

e, in particolare

$$\Phi(EFRON)_n = \begin{cases} \sqrt{p/2}, & n = 2m \\ 2^{-\frac{m+1}{2m+1}} p^{m/2m+1} & n = 2m+1. \end{cases} \tag{12}$$

Si noti come (11) dipenda dal disegno solo attraverso il valore assunto dalla funzione F nel punto -1; il minimo di $\Phi(ABCD)_n$ si ottiene quindi in corrispondenza della scelta di una funzione $F \in \Im$ $t.c.$ $F(-1) = 1/2$.

Tutto ciò si verifica appunto per la (3), nel qual caso si ha che:

$$\Phi(ABCD)_n = 1/2 \quad \forall n$$

che rappresenta il valore di prevedibilità proprio del disegno completamente randomizzato. Per la moneta di Efron, l'indicatore $\Phi(\Delta)_n$ porterebbe a scegliere il valore $p = 1/2$. Per quanto riguarda il disegno di Wei generato attraverso una funzione f, come nella (4), si ha che:

$$\Phi(WEI)_n = \begin{cases} \dfrac{1}{\sqrt{2}} \left[\prod_{i=1}^{m} f\left(-\dfrac{1}{2i-1}\right)\right]^{1/2m} & n = 2m \\ 2^{-\frac{m+1}{2m+1}} \left[\prod_{i=1}^{m} f\left(-\dfrac{1}{2i-1}\right)\right]^{1/2m+1} & n = 2m+1 \end{cases} \tag{13}$$

il cui valore sarà sempre strettamente maggiore di $^1/_2$, a meno di scegliere $F(x)=1/2$ per ogni x, ossia il disegno completamente randomizzato.

In particolare osserviamo che, come è ovvio, dal punto di vista di questo indicatore di prevedibilità la modifica al disegno suggerito da Smith, consistente nel sostituire la (5) con la (7), in effetti risulta meno prevedibile, diminuendo il valore di $\Phi(SMITH)_n$.

4.2. *Sbilanciamento*

Tra le possibili misure di sbilanciamento di un disegno sequenziale dopo n assegnazioni, la più semplice è forse $\mathrm{E}(|D_n|)$, presa in considerazione nel lavoro di (Baldi Antognini e Giovagnoli, 2001) per effettuare paragoni tra disegni diversi. Dalle analisi effettuate emerge come la procedura ABC data da (3) forzi al bilanciamento il disegno sin dalle assegnazioni iniziali, garantendo una elevata stabilità delle distribuzioni marginali della catena. Al crescere di a diminuisce la pendenza della funzione generatrice: ciò induce ad un minor sbilanciamento del disegno ma, contemporaneamente, ad una maggiore prevedibilità.

Un'altra possibilità è considerare il comportamento asintotico delle quantità casuali $|D_n|/n$ oppure $1/N_1+1/N_2-4/n$, come in (Wei, 1978) e (Smith, 1984a).

Essendo però qui interessati alle proprietà dei disegni al finito, coerentemente con l'approccio di tipo "minimax" già utilizzato, introduciamo un nuovo indicatore di sbilanciamento, $\Psi(\Delta)_n$, definito come la probabilità di ottenere in n assegnazioni una sequenza massimamente sbilanciata: $\forall n\geq 2$

$$\Psi(\Delta)_n=\left[P(|D_n|=n)\right]^{\frac{1}{n-1}}=\left[\prod_{k=2}^{n}P(|D_k|=k \,\|\, D_{k-1}|=k-1\right]^{\frac{1}{n-1}}. \tag{14}$$

La scelta dell'esponente $1/(n-1)$ in (12) invece di $1/n$, come per l'indicatore di prevedibilità (10), deriva dal fatto che il primo passo della catena è fisso: $P(|D_1|=1)=1$. Il minimo dell'indice (12) è 0, valore raggiunto in corrispondenza di un disegno completamente bilanciato. Ma questo valore minimo è raggiungibile utilizzando una qualsiasi procedura che, ad un passo qualunque, preveda la possibilità di "raddrizzare" deterministicamente il bilanciamento a favore del trattamento sottorappresentato. Per questo motivo limiteremo in seguito le nostre considerazioni a disegni totalmente privi di componenti deterministiche, considerando di conseguenza le restrizioni $F:Z\to\left]0,1\right[$ per la procedura ABC ed $f:[-1;1]\to]0,1[$ per il disegno di Wei.

Per quanto riguarda ABCD si ha:

$$\Psi(ABCD)_n = \left[P(|D_n| = n)\right]^{\frac{1}{n-1}} = \left[\prod_{x=1}^{n-1} F(x)\right]^{\frac{1}{n-1}} \quad \forall n \geq 2 \tag{15}$$

Si noti come il valore dell'indicatore nella (15) risulti tanto più piccolo quanto più rapidamente decresce la funzione $F \in \Im$ in Z^+. Nel caso particolare della moneta di Efron:

$$\Psi(EFRON)_n = \left[\prod_{x=1}^{n-1} q\right]^{\frac{1}{n-1}} = q, \tag{16}$$

quindi il BCD(p) migliore si ottiene in corrispondenza della scelta di un valore q prossimo a 0, condizione che risulta chiaramente in contraddizione con il tentativo di minimizzare (12). Per quanto riguarda il disegno di Wei:

$$\Psi(WEI)_n = f(1) \quad \forall n \geq 2. \tag{17}$$

In particolare, per la modifica alla procedura di Smith data dalla (7) si ha:

$$\Psi(SMITH_{\text{mod}})_n = q \quad \forall n \geq 2.$$

Anche in questo caso, come per Efron, la scelta migliore si ottiene in corrispondenza di un valore q prossimo a 0.

5. CONSIDERAZIONI FINALI

Le assegnazioni sequenziali dei trattamenti sembrano rivestire grande interesse applicativo. In particolare riteniamo che caratteristiche importanti nella pianificazione di un esperimento sequenziale siano:
– la semplicità;
– l'affidabilità pur disponendo di poche unità sperimentali;
– la facilità interpretativa dei risultati.

Da questo punto di vista tutti i meccanismi randomizzati richiamati in questo lavoro, con le relative proprietà, meritano di essere meglio conosciuti per le loro potenzialità nel campo delle prove cliniche sequenziali. In particolare la procedura ABC, una semplice modifica del tradizionale disegno a "moneta distorta" di Efron, ci pare soddisfare nel modo più adeguato i suddetti requisiti: la possibilità di scegliere opportunamente la funzione generatrice F che costituisce un elemento di "flessibilità" del disegno non disponibile nella versione data da Efron. Inoltre, le formule (11), (13), (15) e (17) mostrano che, per ogni numero n di assegnazioni e per ogni disegno di Wei non deterministico (in cui cioè $f(1) > 0$) è possibile trovare un ABCD ad esso preferibile rispetto ad entrambi gli indicatori considerati. Nel caso si utilizzi la (3) si deve verificare la condizione:

$$\left[\prod_{i=1}^{n-1} F_a(i)\right] < f(1)^{n-1} \quad \forall n \geq 2$$

e, affinché questa sia soddisfatta per ogni n, è sufficiente scegliere a in modo che:

$$a > \frac{\ln(f(-1)) - \ln(f(1))}{\ln 2}. \tag{18}$$

Al contrario, dato $a \geq 1$ è impossibile scegliere un valore $f(1) > 0$ tale che:

$$f(1) < \prod_{i=1}^{n-1} \left(\frac{1}{i^a + 1}\right)^{\frac{1}{n-1}} \qquad \forall n,$$

in quanto, al crescere di n, il secondo membro tende a 0.

Dipartimento di Scienze statistiche "Paolo Fortunati" ALESSANDRO BALDI ANTOGNINI
Università di Bologna

CNR IMATI. Milano ANTONELLA BODINI

Dipartimento di Scienze statistiche "Paolo Fortunati" ALESSANDRA GIOVAGNOLI
Università di Bologna

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

A. C. ATKINSON (1982), *Optimum biased coin designs for sequential clinical trials with prognostic factors*, "Biometrika", 69, pp. 61-67.

A. BALDI ANTOGNINI, A. GIOVAGNOLI (2002), *A new "biased coin design" for the sequential allocation of two treatments*, "Journal of the Royal Statistical Society", series D, (to appear).

B. EFRON (1971), *Forcing sequential experiments to be balanced*, "Biometrika", 58, pp. 403-417.

S. PIANTADOSI (1997), *Clinical trials: a methodological perspective*, Wiley, New York.

R. SMITH (1984a), *Properties of biased coin designs in sequential clinical trials*, "Annals of Mathematical Statistics", 12, pp. 1018-1034.

R. SMITH (1984b), *Sequential treatment allocation using biased coin designs*, "Journal of the Royal Statistical Society", series B, 46, part 3, pp. 519-543.

L. J. WEI (1977), *A class of designs for sequential clinical trials*, "Journal of the American Statistical Association", 72, pp. 383-386.

L. J. WEI (1978), *The adaptive biased coin design for sequential experiments*, "Annals of Statistics", 6(1), pp. 92-100.

M. ZELEN (1969), *Play the winner rule and the controlled clinical trials*, "Journal of the American Statistical Association", 64, pp. 131-146.

RIASSUNTO

Nuovi indicatori di sbilanciamento e prevedibilità nei disegni sequenziali randomizzati: confronti fra "biased coin designs" diversi

Una nota tecnica di casualizzazione relativa a prove cliniche sequenziali per il confronto tra due trattamenti in assenza di fattori prognostici è la "moneta distorta" di Efron, volta a neutralizzare il vizio di selezione ("selection bias") garantendo comunque buone proprietà di bilanciamento del disegno. Questa idea è stata estesa nella letteratura ad altre procedure sequenziali di cui tuttavia sono state analizzate solo le proprietà asintotiche relative ad opportuni indicatori di sbilanciamento e prevedibilità. In questo lavoro noi definiamo nuovi indicatori di prevedibilità e sbilanciamento per un esperimento sequenziale basati sulla probabilità del "worst possible scenario", dei quali è possibile calcolare il valore esatto relativamente a disegni diversi per ogni numerosità campionaria n, senza dover ricorrere a simulazioni. Utilizzando tali indicatori confrontiamo quindi l'Adjustable Biased Coin Design (ABCD), recentemente introdotto da due dei presenti autori, con i principali disegni sequenziali esistenti. In generale, la maggior flessibilità dell'ABCD consente di scegliere una procedura sequenziale che, per ogni numerosità campionaria, risulta meno prevedibile e più bilanciata delle altre "monete distorte" considerate.

SUMMARY

New indicators of balance and selection bias for randomized sequential designs: comparisons of different "biased coin designs"

Efron's (1971) Biased Coin Design is a well-known randomization technique of sequential clinical trials for comparing two treatments in the absence of prognostic factors that helps neutralize selection bias while keeping the experiment fairly balanced., Efron's idea has been extended to other types of procedures, but only their asymptotic properties as regards selection bias and imbalance are considered in the literature. In this paper we define new indicators of selection bias and imbalance of the sequential experiment, based on the probability of the *"worst possible scenario"*, which can be computed explicitly for different designs and for any finite sample size n without resorting to simulations. Making use of these measures, we compare the main existing designs with the Adjustable Biased Coin Design (ABCD), recently introduced by two of the present authors. In general, the greater flexibility of the ABCD allows one to choose a sequential procedure that turns out, for all n, to be less predictable and more balanced than the other "biased coin" designs.