

A.18

SOCIETA' ITALIANA DI STATISTICA

ATTI
DELLA XXXVI
RIUNIONE SCIENTIFICA

PESCARA 21-24 APRILE 1992

ESTRATTO

CSU

La ricerca sequenziale di una dose ottimale: impostazione
bayesiana previsiva
*A bayesian predictive approach to sequential searching for an
optimal dose*

Pietro Muliere e Sonia Petrone
*Dipartimento di economia politica e metodi quantitativi
Università di Pavia*

1. Introduzione.

In questa nota affrontiamo il problema della ricerca della "dose ottimale" di un farmaco che oltre ad avere effetti terapeutici produce effetti collaterali dannosi. L'effetto su cui concentriamo la nostra attenzione è chiamato "tossicità" del farmaco e può essere misurato su una scala continua con opportuni test.

La ricerca della dose ottimale si pone quando da un lato vi è l'esigenza di aumentare quanto più possibile la dose a fini terapeutici ma d'altro lato dosi elevate possono provocare effetti collaterali non tollerabili. Evidenti ragioni etiche suggeriscono di utilizzare una procedura di ricerca sequenziale, ovvero una procedura in cui la sperimentazione è condotta partendo da valori minimi della dose e quindi utilizzando le informazioni via via disponibili per determinare le dosi successive.

Tale problematica è stata affrontata da diversi Autori (Eichhorn e Zacks (1973); Eichhorn (1974); Robinson (1978); Eichhorn e Zacks (1981); Shih (1989)).

Eichhorn e Zacks (1973) definiscono dose ottimale la massima dose di farmaco in corrispondenza della quale la probabilità che la tossicità superi una data soglia critica η sia non superiore ad un valore preassegnato $1-\gamma$. Tali Autori sviluppano procedure di ricerca sequenziali che assicurano che la successione delle dosi converga in probabilità alla dose ottimale ("proprietà di consistenza") e sia sotto controllo la probabilità che una dose all'interno della successione superi la dose ottimale ("proprietà di fattibilità").

Robinson (1978) ha ripreso e modificato tali procedure in modo da assicurare la "consistenza" mantenendo sotto controllo la probabilità che la tossicità superi la soglia critica η ("proprietà di sicurezza"). Un'impostazione analoga è suggerita da Shih (1989).

Da un punto di vista bayesiano, il problema è stato affrontato da Eichhorn e Zacks (1973), (1981). In tale ottica essi individuano due requisiti per le procedure di ricerca: (i) la probabilità finale che una fissata dose nella successione sia inferiore alla dose ottimale sia almeno pari ad un valore assegnato $(1-\alpha)$, $0 < \alpha < 1$ ("proprietà di fattibilità bayesiana"); (ii) la successione delle dosi sia "consistente".

In questo lavoro ci proponiamo di individuare una procedura di ricerca della dose ottimale secondo l'impostazione bayesiana previsiva. La procedura proposta verrà presentata nel paragrafo 2. I risultati ottenuti verranno confrontati, nei paragrafi 3 - 5, con quelli di Eichhorn e Zacks (1973) e Shih (1989) sia analiticamente sia mediante simulazione.

Nel paragrafo 6, infine, discuteremo alcune direzioni in cui il modello presentato può essere generalizzato.

2. La nostra proposta per la ricerca della dose ottimale.

Indichiamo con x la dose del farmaco e con $Y(x)$ il livello di tossicità aleatorio in corrispondenza di x .

Supponiamo che si conosca la soglia critica η di tossicità tollerabile. Evidentemente è desiderabile che la tossicità non superi η ; d'altra parte un livello di tossicità inferiore a η potrebbe indicare la possibilità di accrescere ulteriormente la dose al fine di ottenere migliori effetti terapeutici. Tale considerazione suggerisce di utilizzare una procedura che abbia come obiettivo il raggiungimento di un livello di tossicità il più possibile vicino a η senza tuttavia superare tale livello (ovvero che consenta di avvicinarsi a η per approssimazione dal basso).

Supponiamo che le conseguenze dell'allontanamento della tossicità prevista dal livello fissato η possano essere formalizzate da una funzione di danno: $L(y(x), \eta)$.

Dopo aver osservato i livelli di tossicità $(y_1, y_2, \dots, y_n) = y^{(n)}$ in corrispondenza delle dosi $(x_1, x_2, \dots, x_n) = x^{(n)}$, la nostra proposta è quella di determinare la dose x_{n+1} con riferimento a $L(y(x), \eta)$ sulla base della distribuzione predittiva. Com'è noto, la distribuzione predittiva è definita da:

$$F(y | x^{(n)}, y^{(n)}, x) = \Pr(Y(x) \leq y | x^{(n)}, y^{(n)}) \quad , \quad y \in \mathbb{R} \quad (1)$$

Dalla (1) è possibile dedurre il rischio associato ad una nuova dose x , subordinatamente a $x^{(n)}, y^{(n)}$, come segue:

$$\rho_n(x, \eta) = E\{L(Y(x), \eta) | x^{(n)}, y^{(n)}\} = \int L(y(x), \eta) dF(y | x^{(n)}, y^{(n)}, x) \quad (2)$$

Una naturale famiglia di funzioni di danno è data da: $L(y(x), \eta) = g(|y(x) - \eta|)$, con g funzione crescente di $|y(x) - \eta|$. In particolare, assumendo una funzione di danno quadratica la (2) diviene:

$$\rho_n(x, \eta) = E\{(Y(x) - \eta)^2 | x^{(n)}, y^{(n)}\} = V(Y(x) | x^{(n)}, y^{(n)}) + \{E[Y(x) | x^{(n)}, y^{(n)}] - \eta\}^2 \quad (3)$$

L'impostazione bayesiana tradizionale di problemi di tale natura (si veda Aitchinson e Dunsmore (1975)) consiste nel ricercare, per ogni n , il valore di x che minimizza il rischio (2).

Nel problema in esame un vincolo è posto dalla necessità di tenere sotto controllo la probabilità di provocare una tossicità eccessiva. Per tale ragione proponiamo di ricercare una soluzione che tenga conto della seguente condizione:

$$\Pr(Y(x) > \eta | x^{(n)}, y^{(n)}) \leq 1 - \gamma \quad , \quad n = 1, 2, \dots \quad (4)$$

dove $1 - \gamma$ è un valore prefissato in $(0, 1)$. La (4) verrà detta "proprietà di sicurezza bayesiana previsiva".

Proponiamo quindi di determinare la procedura di ricerca della dose ottimale, ossia la successione delle dosi x_1, x_2, \dots , in modo che per ogni $n=1, 2, \dots$, x_{n+1} minimizzi il rischio (2) sull'insieme dei valori di x che soddisfano la (4).

3. Un confronto con la procedura di Eichhorn e Zacks.

In questo numero presentiamo un confronto tra la procedura da noi proposta e quella introdotta in letteratura da Eichhorn e Zacks (1973). A tale scopo assumiamo lo stesso modello ed analoghe assunzioni di base.

Il modello proposto da Eichhorn e Zacks (1973) è il seguente:

$$(Y(x_1), Y(x_2), \dots, Y(x_n)) | \beta \sim N_n(\beta x; \sigma^2 \Sigma_1) \quad , n = 1, 2, \dots \quad (5)$$

dove x' è il vettore: (x_1, \dots, x_n) , $Y(x_i)$ indica il logaritmo della tossicità alla dose x_i , $i = 1, 2, \dots$; β è un parametro aleatorio subordinatamente al quale $(Y(x_1), Y(x_2), \dots, Y(x_n))$ hanno distribuzione condizionata gaussiana (5); Σ_1 è una matrice diagonale con elementi x_i^2 e σ^2 è una costante che si suppone nota.

Il modello (5) è assunto per valori della dose appartenenti ad un intervallo fissato (x^*, x^{**}) . Ciò significa ritenere con certezza che dosi inferiori a x^* producano livelli di tossicità trascurabili e dosi superiori a x^{**} producano tossicità non tollerabile.

Eichhorn e Zacks propongono una distribuzione iniziale gaussiana per il parametro aleatorio β , con valore atteso b_0 e varianza v_0 scelti in modo che la probabilità che β sia minore di zero sia trascurabile.

Ci proponiamo ora di determinare la procedura di ricerca della dose ottimale per il modello (5) secondo l'impostazione descritta nel paragrafo 2. Siamo quindi interessati alla distribuzione predittiva:

$$F(y | x^{(n)}, y^{(n)}, x) = \int_{-\infty}^y \int_{-\infty}^{\infty} p(y | x, \beta) h(\beta | x^{(n)}, y^{(n)}) d\beta dy \quad (6)$$

dove $p(y | x_{n+1}, \beta)$ è la funzione di densità della $N(\beta x; \sigma^2 x^2)$ e $h(\beta | x^{(n)}, y^{(n)})$ è la funzione di densità finale. Avendo assunto una distribuzione iniziale coniugata al modello (5), la distribuzione finale risulta ancora normale, con valore atteso:

$$b_n = E\{\beta | x^{(n)}, y^{(n)}\} = \frac{\sigma^2}{n v_0 + \sigma^2} b_0 + \frac{n v_0}{n v_0 + \sigma^2} \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \frac{y_i}{x_i} \quad (7)$$

e varianza:

$$v_n = \text{Var}\{\beta | x^{(n)}, y^{(n)}\} = \frac{\sigma^2 v_0}{n v_0 + \sigma^2} \quad (8)$$

Dalla (6) si ricava che la distribuzione predittiva è normale, con valore atteso $E\{Y(x) | x^{(n)}, y^{(n)}\} = (b_n x)$ e varianza $\text{Var}\{Y(x) | x^{(n)}, y^{(n)}\} = (x^2 (\sigma^2 + v_n))$. Pertanto, assumendo una funzione di danno quadratica, dalla (3) si deduce che il rischio associato alla dose x , subordinatamente a $x^{(n)}, y^{(n)}$ è:

$$p_n(x, \eta) = x^2 (\sigma^2 + v_n) + (b_n x - \eta)^2 \quad , x \in (x^*, x^{**}) \quad (9)$$

Seguendo la proposta avanzata nel paragrafo 2, la dose successiva x_{n+1} è determinata come quel valore che minimizza il rischio (9) sull'insieme dei valori di x che soddisfano la proprietà di sicurezza bayesiana previsiva (4). Poiché il modello (5) è assunto per valori di $x \in (x^*, x^{**})$, porremo $x_{n+1} = x^*$ se tale valore è $\leq x^*$, e $x_{n+1} = x^{**}$ se tale valore è $\geq x^{**}$. È agevole verificare che la (4) è soddisfatta per ogni x tale che:

$$x \leq \frac{\eta}{b_n + z_\gamma \sqrt{\sigma^2 + v_n}} \quad (10)$$

dove z_γ indica il γ -mo frattile della normale standardizzata.

Di conseguenza il minimo del rischio (9), col vincolo (10), si ha in corrispondenza del valore:

$$\tilde{x}_{n+1} = \min \left\{ \frac{\eta}{b_n + z\gamma \sqrt{\sigma^2 + v_n}}; \frac{b_n \eta}{b_n^2 + \sigma^2 + v_n} \right\} \quad (11)$$

La dose successiva x_{n+1} e' quindi definita come:

$$x_{n+1} = x^* I_{(-\infty, x^*)}(\tilde{x}_{n+1}) + \tilde{x}_{n+1} I_{(x^*, x^{**})}(\tilde{x}_{n+1}) + x^{**} I_{(x^{**}, \infty)}(\tilde{x}_{n+1}). \quad (12)$$

La procedura definita dalle (11) e (12) puo' essere posta a confronto con quella suggerita da Eichhorn e Zacks (1973). Tali Autori definiscono "dose ottimale" il massimo valore di x per cui vale: $\Pr(Y(x) \leq \eta | \beta) \geq \gamma$. Con riferimento al modello (5), la dose ottimale risulta:

$$\zeta_\gamma = \frac{\eta}{\beta + z\gamma \sigma} \quad \text{ed e' pertanto una quantita' aleatoria, dipendente dal parametro aleatorio } \beta.$$

Eichhorn e Zacks suggeriscono di ricercare la dose ottimale in modo da soddisfare la seguente condizione (proprietà di "fattibilità bayesiana"):

$$\Pr(\zeta_\gamma \geq x_{n+1} | x^{(n)}, y^{(n)}) \geq 1 - \alpha \quad (13)$$

dove α e' un valore prefissato compreso fra 0 e 1 e la probabilita' al membro di sinistra e' calcolata sulla base della distribuzione finale di β . Dati $x^{(n)}, y^{(n)}$, la dose successiva x_{n+1} e' quindi determinata come il massimo valore di x in (x^*, x^{**}) che soddisfa la (13). Precisamente,

la dose successiva e' definita secondo la (12), con $\tilde{x}_{n+1} = \frac{\eta}{b_n + z\gamma \sigma + z(1-\alpha) \sqrt{v_n}}$ e b_n e v_n definiti dalle (7) e (8). Nel caso particolare in cui $\gamma = 1 - \alpha$ otteniamo:

$$\tilde{x}_{n+1} = \frac{\eta}{b_n + z\gamma (\sigma + \sqrt{v_n})} \quad (14)$$

Val la pena di osservare che, con tale scelta di \tilde{x}_{n+1} , la probabilita' che la tossicita' superi la soglia η e' data da:

$$\Pr(Y(\tilde{x}_{n+1}) > \eta | x^{(n)}, y^{(n)}) = 1 - \Phi\left(z\gamma \frac{\sigma + \sqrt{v_n}}{\sqrt{v_n + \sigma^2}}\right)$$

dove Φ indica la funzione di ripartizione della normale standardizzata. Risulta pertanto dipendente da n , tendendo a $(1 - \gamma)$ per n tendente a infinito.

Dal punto di vista da noi adottato nel paragrafo 2, a tale risultato si puo' giungere a condizione di modificare la (4), consentendo che γ dipenda da n :

$$\Pr(Y(x_{n+1}) > \eta | x^{(n)}, y^{(n)}) \leq 1 - \gamma_n, \quad n = 1, 2, \dots$$

In tal caso, la soluzione bayesiana previsiva e' data da una ovvia modificazione della (12). In

particolare, ponendo: $\gamma_n = \Phi\left(z\gamma \frac{\sigma + \sqrt{v_n}}{\sqrt{v_n + \sigma^2}}\right)$, nella (12) abbiamo:

$$\tilde{x}_{n+1} = \min \left(\frac{\eta}{b_n + z\gamma_n (\sigma + \sqrt{v_n})}; \frac{b_n \eta}{b_n^2 + \sigma^2 + v_n} \right).$$

La soluzione di Eichhorn e Zacks (14) coincide col primo termine che compare nell'argomento del minimo. Tuttavia, la scelta di livelli di sicurezza γ_n dipendenti da n sembra insoddisfacente dal

punto di vista applicativo in quanto non garantisce equità di trattamento ai diversi stadi della sperimentazione.

4. Confronto con la procedura di Shih.

Nel paragrafo precedente abbiamo determinato la regola di ricerca della dose ottimale per il modello (5) nell'ipotesi che σ^2 fosse una costante nota.

Se σ^2 è incognita, occorre depositare una legge di probabilità sul vettore aleatorio (β, σ^2) . Assumiamo la seguente funzione di densità iniziale:

$$h_0(\beta, \sigma^2) \propto \left(\frac{1}{\sigma}\right)^{a+3} \exp\left\{-\frac{1}{2\sigma^2} \left(a g^2 + \frac{(\beta-b_0)^2}{w_0}\right)\right\}$$

Com'è noto, tale scelta equivale ad assumere che $\beta | \sigma^2$ abbia distribuzione normale con media b_0 e varianza $(\sigma^2 w_0)$ e σ^2 abbia distribuzione gamma inversa di parametri a e g^2 .

Con tale assunzione, applicando l'algoritmo bayesiano si ottiene la seguente densità di probabilità finale per (β, σ^2) :

$$h_n(\beta, \sigma^2 | x^{(n)}, y^{(n)}) \propto \left(\frac{1}{\sigma}\right)^{a+3+n} \exp\left\{-\frac{1}{2\sigma^2} [a g^2 + (n-1)S_n^2 + n(\beta - \hat{b}_n)^2 + (\beta - b_0)^2 \frac{1}{w_0}]\right\}$$

dove: $\hat{b}_n = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \frac{y_i}{x_i}$ e $(n-1) S_n^2 = \sum_{i=1}^n \left(\frac{y_i - x_i \hat{b}_n}{x_i}\right)^2$.

Dalla (6) si ricava con semplici calcoli che la distribuzione predittiva di $Y(x_{n+1}) | x^{(n)}, y^{(n)}$ ha densità:

$$f(y | x_{n+1}, x^{(n)}, y^{(n)}) \propto \left\{1 + (y - x_{n+1} b_n^*)^2 (Z_n^{-1} x_{n+1}^2 (w_n + 1)^{-1})\right\}^{-\frac{a+n+1}{2}}$$

dove: $b_n^* = E(\beta | x^{(n)}, y^{(n)}, \sigma) = \frac{1}{1+n w_0} b_0 + \frac{n w_0}{1+n w_0} \hat{b}_n$

$$\sigma^2 w_n = \text{Var}(\beta | x^{(n)}, y^{(n)}, \sigma) = \frac{w_0}{1+w_0 n} \sigma^2$$

e

$$Z_n = (n-1) S_n^2 + a g^2 + \frac{1}{w_0} b_0^2 + n \hat{b}_n^2 - \frac{1}{w_n} (b_n^*)^2$$

Tale densità si ottiene dall'usuale distribuzione t-student con $(n+a)$ gradi di libertà mediante traslazione e cambiamento di scala (de Groot (1970) p.42).

Il valore atteso di $Y(x_{n+1}) | x^{(n)}, y^{(n)}$ risulta espresso da:

$$E(Y(x_{n+1}) | x^{(n)}, y^{(n)}) = x_{n+1} b_n^*$$

e la varianza è:

$$\text{Var}(Y(x_{n+1}) | x^{(n)}, y^{(n)}) = \frac{Z_n}{a+n-2} x_{n+1}^2 (w_n+1).$$

Ciò consente, assumendo nuovamente una funzione di danno quadratica, di calcolare il rischio associato alla dose x_{n+1} , subordinatamente a $x^{(n)}, y^{(n)}$, come:

$$\rho_n(x_{n+1}, \eta) = \frac{Z_n x_{n+1}^2 (w_{n+1})}{a+n-2} + (x_{n+1} b_n^* - \eta)^2, \quad x_{n+1} \in (x^*, x^{**}).$$

Osservando che: $\{ \sqrt{(a+n) \{Z_n x_{n+1}^2 (w_{n+1})\}^{-1}} (Y(x_{n+1}) - x_{n+1} b_n^*) \mid x^{(n)}, y^{(n)} \}$ ha distribuzione t-student con $(a+n)$ gradi di libertà, il vincolo espresso dalla (4) si traduce nella seguente disequaglianza:

$$x_{n+1} \leq \frac{\eta}{b_n^* + t_{\gamma}^{n+a} \sqrt{Z_n (w_{n+1}) / (n+a)}}$$

dove t_{γ}^{n+a} indica il γ -mo quantile della distribuzione t-student con $(n+a)$ gradi di libertà.

Seguendo la proposta avanzata nel paragrafo 2, la soluzione bayesiana vincolata risulta quindi della forma (12), con:

$$\tilde{x}_{n+1} = \min \left(\frac{\eta}{b_n^* + t_{\gamma}^{n+a} \sqrt{Z_n (w_{n+1}) / (n+a)}}, \frac{\eta b_n^*}{b_n^{*2} + \frac{Z_n (w_{n+1})}{n+a-2}} \right). \quad (15)$$

Osservazione. Il modello (5) con σ^2 incognito e' stato considerato da Shih (1989). In luogo della condizione di sicurezza bayesiana previsiva (4) da noi proposta, Shih introduce le due seguenti condizioni, fra loro alternative:

$$(A) \quad E \{ \Pr (Y(x) \leq \eta \mid X^{(n)}, Y^{(n)}) \} \geq \gamma \quad \text{per } n \geq 1;$$

$$(B) \quad \Pr \{ \Pr (Y(x) \leq \eta \mid X^{(n)}, Y^{(n)}) \geq \gamma \} = g \quad \text{per } n \geq 1.$$

Valè la pena di osservare che le condizioni (A) e (B) non rispettano il principio di verosimiglianza.

La procedura di ricerca della dose ottimale ricavata da Shih con riferimento alla condizione (A) coincide con quella proposta da Robinson (1978) e specifica la seguente successione di dosi:

$$\tilde{x}_{n+1} = \frac{\eta}{\hat{b}_n + (1 + \frac{1}{n})^{1/2} S_n t_{\gamma}^{n-1}} \quad (16)$$

Nella sezione successiva tale procedura e' messa a confronto con la (15) mediante simulazione.

5. La simulazione.

In questa sezione presentiamo un confronto numerico fra le procedure esaminate nei paragrafi 3 e 4 attraverso una simulazione condotta partendo da una dose iniziale x_1 , quindi simulando un valore $Y_1 = Y(x_1)$, determinando x_2 secondo la regola di ricerca in esame, generando $Y_2 = Y(x_2)$ e così via. Presentiamo i risultati di 50 iterazioni.

I parametri scelti per la simulazione sono analoghi a quelli usati da Shih (1989), precisamente: $\beta=3$, $\sigma=1$, $x_0^*=1$, $\eta=10$. Il livello di partenza della dose e' $x_1=3,5$. I parametri della distribuzione iniziale su β sono $b_0=2,86$; $v_0=0,25$ e $w_0 = 0,2$. Infine, nel modello con varianza incognita, i parametri della distribuzione iniziale su σ^2 sono $a=4$ e $g=1$. Tale scelta equivale ad assumere $E(\sigma) = 1,2533$ e $\text{Var}(\sigma) = 0,423$. La probabilità di sicurezza fissata e' $\gamma = 0,95$.

Nella tabella 1 sono riportati i livelli della dose (x_n) e i corrispondenti livelli di tossicità (logaritmica, y_n). Le dosi x_{n+1} sono calcolate secondo la (12), con \tilde{x}_{n+1} definito

rispettivamente dalla (11) e dalla (14) per il modello con varianza nota; dalla (15) e dalla (16) per il modello con varianza incognita. E' stato inoltre calcolato, per ogni iterazione, il livello di sicurezza $\gamma_n = P(Y(\bar{x}_{n+1}) \leq \eta | x_n, y_n)$, quando \bar{x}_{n+1} e' determinato secondo la procedura di Eichhorn e Zacks (14). Per valori moderati di n , la probabilita' γ_n e' sensibilmente maggiore di 0,95 e cio' si traduce in un incremento piu' lento della dose per la procedura di Eichhorn e Zacks rispetto alla (11). Tuttavia, come si e' gia' sottolineato nel paragrafo 3, la scelta di livelli di sicurezza dipendenti da n non sembra pienamente soddisfacente.

Infine, il confronto numerico fra la procedura (15) e la procedura di Shih (16) evidenzia per la prima una maggiore rapidita' di aggiustamento del livello della dose in corrispondenza a valori di tossicita' osservati superiori alla soglia critica η .

TABELLA I. Risultati della simulazione

Modello con varianza nota						Modello con varianza incognita			
bayes. previs. (11)			Eichhorn e Zacks (14)			bayes. previs. (15)		Shih (16)	
obs	x_n	y_n	x_n	y_n	γ_n	x_n	y_n	x_n	y_n
1	2.05192	6.8051	1.90444	3.9750	0.98512	1.72604	5.0402	1.59119	5.2771
2	2.04536	7.3897	1.97773	7.8286	0.98401	1.84098	6.2530	1.97284	7.1277
3	2.02331	4.4589	1.93029	5.3202	0.98301	1.91170	3.6641	2.12042	4.6729
4	2.08069	7.5031	1.95285	3.5668	0.98210	1.96858	10.3120	2.47225	8.9151
5	2.05938	3.8605	2.01255	3.3718	0.98127	1.79197	4.2573	2.49005	4.6679
6	2.11575	7.0360	2.07011	10.8585	0.97981	1.84976	6.4993	2.71828	9.0319
7	2.10755	7.1828	1.98373	6.5556	0.97916	1.84006	5.4890	2.74806	9.3658
8	2.09614	7.4920	1.97879	7.2819	0.97856	1.92891	4.6406	2.75576	9.8496
9	2.08105	5.9042	1.96372	6.8850	0.97799	1.97136	3.9769	2.74390	9.8496
10	2.09106	6.6328	1.95597	7.5102	0.97747	2.00748	5.5413	2.81318	8.9234
11	2.09003	7.6647	1.94108	9.0916	0.97697	2.04373	5.6200	2.84066	10.1457
12	2.07828	3.5900	2.01018	11.1428	0.97650	2.07954	7.6631	2.82634	4.8822
13	2.11548	6.4723	1.95434	6.7600	0.97606	2.08323	4.5744	2.90802	8.8971
14	2.11603	7.4448	1.95045	5.6139	0.97565	2.10877	4.7568	2.93307	10.3195
15	2.10575	2.6793	1.95875	1.9264	0.97525	2.13911	4.7157	2.91940	3.4373
16	2.14934	6.7879	2.00369	12.0479	0.97488	2.16390	7.2289	2.98007	9.4115
17	2.14602	7.6469	1.95067	6.1612	0.97452	2.17239	5.8644	2.98745	10.6452
18	2.13459	2.9339	1.95319	7.2192	0.97418	2.19956	3.6296	2.98833	4.0801
19	2.16809	0.9744	1.94667	7.1628	0.97386	2.20958	7.5848	3.02067	1.3575
20	2.21855	4.6769	1.94104	3.9009	0.97355	2.21142	9.5218	3.04986	6.4293
21	2.23349	7.0477	1.96131	4.9643	0.97325	2.17290	9.6154	3.10040	9.7832
22	2.22730	6.1739	1.97262	5.2461	0.97296	2.12998	5.5043	3.09880	8.5896
23	2.22864	3.0599	1.98138	2.6906	0.97269	2.14892	9.9159	3.11772	4.2806
24	2.25500	5.9902	2.00820	4.5226	0.97242	2.10144	0.8816	3.16817	8.4160
25	2.25733	9.3208	2.02118	1.9910	0.97217	2.11885	4.3472	3.18835	13.1651
26	2.23473	3.9530	2.05112	5.3204	0.97193	2.13368	8.4358	3.11486	3.5128
27	2.25193	4.1374	2.05775	7.5116	0.97169	2.12166	7.1966	3.15494	5.7964
28	2.26722	7.1940	2.05008	4.7389	0.97146	2.12751	6.2205	3.19668	10.1432
29	2.26089	8.8232	2.06002	7.9382	0.97124	2.14079	9.0353	3.19069	12.4517
30	2.24411	9.0797	2.03023	9.5251	0.97103	2.12030	5.0233	3.14305	12.7169
31	2.22648	10.0022	2.03177	4.8772	0.97082	2.13875	3.0565	3.09180	13.8896
32	2.20404	5.8635	2.06027	3.1390	0.97062	2.1358	2.7259	3.01737	8.0272
33	2.20708	7.4579	2.05822	6.4728	0.97043	2.16605	6.3329	3.03538	10.2567
34	2.20078	3.2764	2.05749	6.9567	0.97024	2.17736	8.6340	3.03207	4.5141
35	2.21843	7.4693	2.05425	6.9828	0.97006	2.16627	3.8631	3.06176	10.3087
36	2.21224	7.4217	2.05102	8.3550	0.96989	2.17308	9.0933	3.05508	10.2494
37	2.20653	9.9531	2.04109	2.0194	0.96971	2.15335	5.7253	3.04945	13.7554
38	2.18786	4.3849	2.06251	5.9166	0.96955	2.16717	8.8642	2.99038	5.9933
39	2.19817	7.3013	2.06458	5.6144	0.96939	2.13386	6.1701	3.01494	10.0143
40	2.19359	6.4522	2.08802	5.5046	0.96923	2.16412	3.5502	3.01234	8.8605
41	2.19330	4.7457	2.08740	7.5541	0.96907	2.17230	4.5525	3.02059	6.5357
42	2.20117	5.1360	2.09107	6.7101	0.96892	2.15453	5.5809	3.04180	7.0974
43	2.20701	5.7675	2.08554	7.7082	0.96878	2.16549	7.9132	3.06048	7.9978
44	2.20978	5.0083	2.07799	8.3849	0.96864	2.18323	7.3534	3.07705	6.9739
45	2.21591	6.8478	2.08385	3.7040	0.96850	2.16591	4.5045	3.09558	9.5659
46	2.21373	3.6057	2.06952	4.3245	0.96836	2.17627	8.4142	3.09758	5.0454
47	2.22574	8.0681	2.08034	4.9269	0.96823	2.16950	9.3181	3.11915	11.3065
48	2.21836	9.3864	2.08843	5.9099	0.96810	2.17841	3.7446	3.10453	13.1360
49	2.20573	6.3227	2.08607	3.1003	0.96797	2.16132	3.7446	3.06805	8.7946
50	2.20593	3.9198	2.08771	3.1003	0.96797	2.16490	7.2501	3.07544	5.4648

6. Conclusioni ed ulteriori sviluppi.

Il modello presentato assume una regressione lineare dose-tossicita' e puo' essere generalizzato in svariate direzioni.

1) La scelta della distribuzione iniziale gaussiana su β fatta da Eichhorn e Zacks e da noi ripresa per ovvie ragioni di confronto ha l'evidente limite di avere supporto coincidente con l'intero asse reale. Sebbene i parametri della normale possano essere scelti in modo che la probabilita' che β sia minore di zero risulti trascurabile, e' evidente che la scelta di una

distribuzione iniziale avente come supporto il semiasse positivo (ad esempio, la normale troncata in zero) sarebbe più efficace.

2) Nel modello (5) si assume che la sensibilità alla dose rimanga invariata al crescere del livello della dose stessa. Una maggiore flessibilità può essere ottenuta utilizzando un modello in cui il parametro possa assumere valori differenti in corrispondenza a diversi livelli della dose. Una possibile proposta potrebbe essere quella di utilizzare un modello lineare dinamico.

3) In molte applicazioni, la sperimentazione è condotta su m pazienti ($m > 2$), a ciascuno dei quali devono essere somministrate dosi crescenti di farmaco. E' lecito supporre che ogni paziente abbia di determinare la dose ottimale per ciascun paziente. E' lecito supporre che ogni paziente abbia specifiche caratteristiche cliniche che si traducono in una diversa sensibilità al farmaco. In tale situazione, il modello più appropriato può essere, a nostro avviso, un modello con scambiabilità parziale delle osservazioni (ad esempio un modello lineare gerarchico alla Lindley e Smith (1972)).

4) Una peculiarità dell'impostazione bayesiana è la necessità di assegnare una misura di probabilità iniziale ai parametri del modello statistico. Può darsi però il caso che non sia possibile esprimere il modello statistico in forma parametrica. Nel nostro caso potremmo chiederci se è possibile prescindere dall'assunzione di normalità. In tali situazioni occorrerà depositare una misura di probabilità sullo spazio delle funzioni di ripartizione. L'analisi del modello lineare nell'impostazione non parametrica si trova in Cifarelli, Muliere e Scarsini (1980), Muliere e Scarsini (1982).

5) Ricordiamo infine (si veda Eichhorn (1974)) che sia la procedura da noi proposta sia quella di Eichhorn e Zacks non terminano, in linea di principio, dopo un numero finito di osservazioni. Eichhorn e Zacks (1973) impongono una condizione di consistenza ovvero di convergenza in probabilità o quasi certa della successione delle dosi alla dose ottimale. Dal punto di vista bayesiano tale nozione di consistenza non ha, almeno a nostro avviso, un chiaro significato statistico. Recentemente, alcuni autori (si veda Shih (1989)) hanno proposto di arrestare la procedura quando la differenza tra due dosi adiacenti è trascurabile. Una questione interessante per il problema in esame ci sembra allora la determinazione di una regola di arresto che suggerisca al ricercatore quando ritenere conclusa la sperimentazione.

Il presente lavoro non esaurisce, ovviamente, le problematiche attinenti all'argomento trattato. Ci proponiamo perciò di tornare in futuro sugli aspetti elencati in quest'ultimo paragrafo ed in particolare sulla determinazione di una regola di arresto ottimale.

NOTE

Lavoro parzialmente finanziato con fondi M.U.R.S.T. 60%.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- AITCHINSON, J. e DUNSMORE, I.R. (1975) "Statistical prediction analysis", Cambridge: Cambridge University Press.
- CIFARELLI, D.M., MULIERE, P. e SCARSINI, M. (1981) "Il modello lineare nell'approccio bayesiano non parametrico", Quaderni dell'Istituto Matematico G. Castelnuovo n.15, Università di Roma.
- DE GROOT, M.H. (1970) "Optimal statistical decisions", Mc Graw Hill, N.Y.
- EICHHORN, B.H. e ZACKS S. (1973) "Sequential search of an optimal dosage. I", Journal of the American Statistical Association, 68, 594-598.
- EICHHORN, B.H. (1974) "Sequential search of an optimal dosage for cases of linear dosage-toxicity regression", Communications in Statistics, 3, 263-271.
- EICHHORN, B.H. e ZACKS S. (1981) "Bayes sequential search of an optimal dosage: linear regression with both parameters unknown", Communications in Statistics - Theory and Methods A10, 931-953.
- LINDLEY, D.V. e SMITH, A.F.M. (1972) "Bayes estimates for the linear model", J. Roy. Statist. Soc. Ser. B, 34, 1-41.
- MULIERE, P. e SCARSINI, M. (1982) "Il modello lineare: inferenza e previsione", Studi Statistici n.1, Università Bocconi, Milano.
- ROBINSON, J.A. (1978) "Sequential choice of an optimal dose: A prediction intervals approach", Biometrika, 65, 75-78.
- SHIH, W.J. (1989) "Prediction approaches to sequentially searching for an optimal dose", Biometrics, 45, 623-628.