

## All. 1 – Piano delle attività

- Progetto di ricerca correlato all'incarico di ricerca (*eventuale*):

Il concetto di borrowing negli studi clinici è ampiamente usato, ma il suo significato rimane ambiguo. Tradizionalmente, esso riguarda l'integrazione di dati esterni/storici (tipicamente in fase di analisi) per migliorare l'efficienza inferenziale. Tuttavia, una prospettiva più ampia è che la condivisione di informazioni possa avvenire anche durante lo svolgimento di uno studio, in particolare in un contesto di randomizzazione adattativa in cui i dati accumulati influenzano le allocazioni. Un framework metodologico che discuta come l'aggregazione dei dati debba essere affrontata in contesti di disegno sperimentale differenti è assente; ciò risulta molto complesso in caso di esperimenti adattativi che interagiscono tra loro, in quanto il disegno stesso può essere ancillare o meno per la verosimiglianza e influenzare il tipo di inferenza. Lo scopo di questo progetto è sviluppare una base teorica per l'aggregazione di dati generati sotto diversi schemi di randomizzazione adattativa.

- Progetto di ricerca correlato all'incarico di ricerca (*eventuale*) in inglese:

The concept of borrowing in clinical trials is widely invoked, yet its meaning remains ambiguous. Traditionally, it refers to incorporating external or historical data (typically at the analysis stage) to improve inferential efficiency. More broadly, information sharing may also occur during a trial, especially under adaptive randomization, where accumulating data influence allocations. Although the benefits and risks are similar, the distinction between these views remains unclear, and suitable guidelines on how to aggregate data across different design settings are still lacking. The problem becomes particularly complex under adaptive randomization when experiments interact through their designs. In such cases, the allocation mechanism could be ancillary or not for the likelihood and may have an impact on the appropriate inference to carry out. This project aims to develop a theoretical foundation for aggregating data generated under different adaptive randomization schemes.

- Descrizione delle attività di assistenza alla ricerca che saranno affidate al titolare dell'incarico:

Il titolare dell'incarico di ricerca svolgerà attività di supporto alla ricerca articolate come segue:

1. Svolgere una revisione dello stato dell'arte finalizzata all'analisi delle principali sfide teoriche e applicative, con particolare attenzione agli approcci metodologici esistenti e all'individuazione dei principali problemi aperti nell'ambito dei disegni adattativi.
2. Contribuire allo studio delle proprietà asintotiche degli stimatori ottenuti dall'integrazione di più esperimenti adattativi per il confronto tra due o più trattamenti, con particolare riferimento ai contesti in cui le probabilità di allocazione sono modificate dal meccanismo di adattamento.
3. Estendere l'analisi all'inclusione di meccanismi di arresto, con particolare attenzione a disegni dipendenti o interagenti, nei quali i) decisioni intermedie, ii) ricalcolo della numerosità campionaria e iii) inferenza finale dipendono dagli esiti osservati.

- Descrizione delle attività di assistenza alla ricerca che saranno affidate al titolare dell'incarico **in inglese**:

The research grant holder will support the research activities by carrying out the following tasks:

1. Conduct a comprehensive state-of-the-art literature review aimed at identifying the main theoretical and methodological challenges, with particular attention to existing approaches and open problems in adaptive experimental designs.
2. Investigate the asymptotic properties of estimators obtained from the integration of multiple adaptive experiments designed to compare two or more treatments.
3. Extend the analysis to incorporate stopping mechanisms, with particular focus on dependent or interacting designs, such as those involving response-adaptive stopping rules.

- Piano delle attività:

Il titolare dell'incarico di ricerca svolgerà attività di formazione presso il Dipartimento di Scienze Statistiche dell'Università di Bologna.

Durante il primo mese, il ricercatore effettuerà un'approfondita revisione della letteratura al fine di analizzare le principali sfide teoriche e applicative che motivano il progetto, sviluppando una visione complessiva degli approcci metodologici esistenti e individuando i principali problemi aperti nel settore.

Nel periodo successivo, l'attività di ricerca sarà dedicata allo studio delle proprietà asintotiche degli stimatori ottenuti dall'integrazione di più esperimenti adattati finalizzati al confronto tra due o più trattamenti, con particolare attenzione ai contesti in cui il meccanismo di adattamento modifica le probabilità di allocazione dei trattamenti.

Un ulteriore obiettivo sarà l'estensione dell'analisi all'inclusione di meccanismi di arresto (stopping rules). Sebbene la loro introduzione sia relativamente semplice nel caso di esperimenti indipendenti, particolare attenzione sarà rivolta a disegni dipendenti o interagenti (ad esempio con regole di arresto response-adaptive), nei quali decisioni intermedie, ricalcolo della dimensione campionaria e inferenza finale dipendono dagli esiti osservati nelle fasi precedenti. In tali contesti, la convergenza stabile potrà essere utilizzata per caratterizzare l'evoluzione complessiva dell'esperimento e le sue implicazioni inferenziali.

Infine, particolare attenzione sarà dedicata ai disegni response-adaptive con aggiustamento per covariate.

- Piano delle attività **in inglese:**

### **Activity Plan**

The research grant holder will carry out training activities at the Department of Statistical Sciences of the University of Bologna.

During the first month, the researcher will undertake an in-depth literature review aimed at addressing both the theoretical and practical challenges that drive the project. This initial stage will focus on developing a comprehensive understanding of existing methodological approaches and identifying open problems in the field. In the remaining period, the research will aim to investigate the asymptotic properties of estimators obtained from the integration of multiple adaptive experiments designed to compare two or more treatments. The focus will be on settings in which the adaptation mechanism modifies the treatment allocation probabilities.

A final objective will be to extend the analysis to incorporate stopping mechanisms. Although their inclusion is relatively straightforward for independent experiments, particular attention should be dedicated to dependent or interacting designs (such as those involving response-adaptive stopping rules) where interim decisions, sample size recalculations, and final inference at each stage depend on previously observed outcomes. In such contexts, the role of stable convergence can be taken into account for the characterization of the global evolution of the experiment and its implications for inference. Finally, special emphasis should be placed on covariate-adjusted response-adaptive designs.

- 
- Quantificazione figurativa delle attività annue, ai fini della rendicontazione dei costi sui progetti di ricerca:
    - 1720 ore annue