Controllo della Molteplicità nei trial clinici

FamilyWise Error Rate

Livio Finos

Ringrazio i professori Aldo Solari, Jelle Goeman e Florian Klinglmueller per le idee e il materiale condivisi in tutti questi anni. Questo materiale ne è una elaborazione.

Outline

FamilyWise Error Rate (FWER)

Probabilità di fare ALMENO un falso rifiuto

$$\begin{aligned} \text{FWER} &= P\big(p_i \leq \widetilde{\alpha} \textit{ per almeno una ipotesi i nulla vera}\big) \\ &= \mathrm{P}\Big(\bigcup_{i \in \{\textit{ipotesi nulle vere}\}} \{p_i \leq \widetilde{\alpha}\}\Big) \end{aligned}$$

Correzione di Šidàk

Se voglio controllare il $FWER$ a livello α, a quale livello individuale $\widetilde{\alpha}$ devo rifiutare i singoli test?

$$
\begin{aligned}
\mathrm{FWER} = \alpha &= P\Big(p_i \leq \widetilde{\alpha}\ per\ almeno\ una\ ipotesi\ nulla\ vera\Big) = \\
&= \mathrm{P}\Big(\bigcup_{i \in \{ipotesi\ nulle\ vere\}} \{p_i \leq \widetilde{\alpha}\}\Big) = \\
&= 1 - \mathrm{P}\Big(\bigcap_{i \in \{ipotesi\ nulle\ vere\}} \{p_i > \widetilde{\alpha}\}\Big) = \\
& \quad (deMorgan) \\
&= 1 - (1-\widetilde{\alpha})^{m_0} = (m_0 : \#\{\text{ipotesi nulle vere}\}) \\
& \quad (\text{non conosciamo } m_0, \text{ sappiamo che però } m_0 \leq m) \\
&\leq 1 - (1-\widetilde{\alpha})^{m}
\end{aligned}
$$

Correzione di Šidàk

Da cui ricaviamo:

$$\begin{aligned} 1-\alpha &= (1-\widetilde{\alpha})^m \\ (1-\alpha)^{1/m} &= (1-\widetilde{\alpha}) \\ \widetilde{\alpha} &= 1-(1-\alpha)^{1/m} \end{aligned}$$

Quindi basta rifiutare ogni singola ipotesi a livello $\widetilde{\alpha} = 1-(1-\alpha)^{1/m}$ (cioè rifiuto i p-value per i quali $p \leq \widetilde{\alpha}$)

Correzione di Šidàk

Da cui ricaviamo:

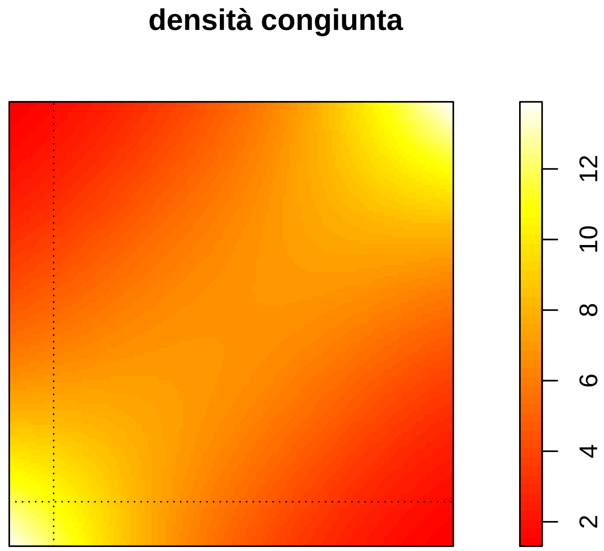
$$
\begin{aligned}
1-\alpha &= (1-\widetilde{\alpha})^m \\
(1-\alpha)^{1/m} &= (1-\widetilde{\alpha}) \\
\widetilde{\alpha} &= 1-(1-\alpha)^{1/m}
\end{aligned}
$$

Quindi basta rifiutare ogni singola ipotesi a livello $\widetilde{\alpha} = 1-(1-\alpha)^{1/m}$ (cioè rifiuto i p-value per i quali $p \leq \widetilde{\alpha}$)

Purtroppo questa soluzione è valida solo quando i p-value sono INDIPENDENTI. Nella maggior parte dei casi i test hanno una dipendenza indotta dalla dipendenza tra le variabili originali.

P-values Dipendenti

Può capitare che
$P(\text{Almeno un Falso Rifiuto di } H_0) > (!) 1-(1-\alpha)^2$



Remark: ricordate però che le distribuzioni marginali sono uniformi perchè i due test sono sotto H_0.

Outline

Boole

Diseguagliansa di Boole

Dai due eventi A e B:

$$\mathrm{P}(A \cup B) = \mathrm{P}(A) + \mathrm{P}(B) - \mathrm{P}(A \cap B)$$

e quindi

$$\mathrm{P}(A \cup B) \leq \mathrm{P}(A) + \mathrm{P}(B)$$

Generalizzando al più eventi $A_1, \ldots, A_m$:

$$\mathrm{P}(\bigcup_{i=1}^{m} A_i) \leq \sum_{i=1}^{m} \mathrm{P}(A_i)$$

Equality

L'uguaglianza si verifica quando gli eventi sono disgiunti

FamilyWise Error Rate (FWER)

Probabilità di fare ALMENO un falso rifiuto

Diseguaglianza di Bonferroni

Riduce α

Rifiuta H_i se $p_i \leq \widetilde{\alpha} = \alpha/m$ ($m =$ numero di ipotesi)

Controllo del FWER

$$
\begin{aligned}
\mathrm{FWER} &= P\big(p_i \leq \alpha/m \ \textit{per almeno una ipotesi i nulla vera}\big) \\
&= \mathrm{P}\Big(\bigcup_{i \in \{ipotesi\ nulle\ vere\}} \{p_i \leq \alpha/m\} \Big) \\
&\leq \sum_{i \in \{ipotesi\ nulle\ vere\}} \mathrm{P}(p_i \leq \alpha/m) \\
&\leq m_0 \frac{\alpha}{m} \leq \alpha
\end{aligned}
$$

Procedura di Bonferroni

Multiplicity adjusted p-value

$\tilde{p}_i = mp_i \; i = 1, \ldots, m$ e rifiuta se $\leq \alpha$

Vantaggi

- Molto facile
- Controlla il FWER sotto ogni dipendenza

Svantaggi

Conservativo (Adj. p-value molto alti, pochi rifiuti)

Outline

Holm's procedure[1]

1. Primo passo: adjusted p-value: $p \cdot m$; rifiuta se $\leq \alpha$
2. Dopo r rifiuti, adjusted p-value: $p \cdot (m - r)$
3. Stop appena non rifiuti nulla

Bonferroni

Adj. p-value: $p_A 5 \quad p_B 5 \quad p_C 5 \quad p_D 5 \quad p_E 5 \quad \leq ? \alpha$

$\mathcal{H} \setminus \mathcal{R}$: A B C D E

$\mathcal{R}$:

[1] Holm S. (1979) A simple sequentially rejective multiple test procedure. *Scandinavian Journal of Statistics*; 6(2):65–70.

Holm's procedure[1]

1. Primo passo: adjusted p-value: $p \cdot m$; rifiuta se $\leq \alpha$
2. Dopo r rifiuti, adjusted p-value: $p \cdot (m - r)$
3. Stop appena non rifiuti nulla

Supponiamo p_A e p_C significativi

Adj. p-value: $p_A 5$ $p_B 5$ $p_C 5$ $p_D 5$ $p_E 5$ $\leq ? \alpha$

$\mathcal{H} \setminus \mathcal{R}$: A B C D E

$\mathcal{R}$:

[1]Holm S. (1979) A simple sequentially rejective multiple test procedure. *Scandinavian Journal of Statistics*; 6(2):65–70.

Holm's procedure[1]

1. Primo passo: adjusted p-value: $p \cdot m$; rifiuta se $\leq \alpha$
2. Dopo r rifiuti, adjusted p-value: $p \cdot (m - r)$
3. Stop appena non rifiuti nulla

Adjusted p-value: $p \cdot 3$

Adj. p-value:	-	$p_B 3$	-	$p_D 3$	$p_E 3$	$\leq ? \alpha$
$\mathcal{H} \setminus \mathcal{R}$:		B		D	E	
$\mathcal{R}$:	A		C			

[1]Holm S. (1979) A simple sequentially rejective multiple test procedure. *Scandinavian Journal of Statistics*; 6(2):65–70.

Holm's procedure[1]

1. Primo passo: adjusted p-value: $p \cdot m$; rifiuta se $\leq \alpha$
2. Dopo r rifiuti, adjusted p-value: $p \cdot (m - r)$
3. Stop appena non rifiuti nulla

Supponamo p_D significativo

Adj. p-value: - $p_B 3$ - $p_D 3$ $p_E 3$ $\leq ? \alpha$

$\mathcal{H} \setminus \mathcal{R}$: B D E

$\mathcal{R}$: A C

[1] Holm S. (1979) A simple sequentially rejective multiple test procedure. *Scandinavian Journal of Statistics*; 6(2):65–70.

Holm's procedure[1]

1. Primo passo: adjusted p-value: $p \cdot m$; rifiuta se $\leq \alpha$
2. Dopo r rifiuti, adjusted p-value: $p \cdot (m - r)$
3. Stop appena non rifiuti nulla

Adjusted p-value: $p \cdot 2$

Adj. p-value:	-	$p_B 2$	-	-	$p_E 2$	$\leq ? \alpha$
$\mathcal{H} \setminus \mathcal{R}$:		B			E	
$\mathcal{R}$:	A		C	D		

[1]Holm S. (1979) A simple sequentially rejective multiple test procedure. *Scandinavian Journal of Statistics*; 6(2):65–70.

Holm's procedure[1]

1. Primo passo: adjusted p-value: $p \cdot m$; rifiuta se $\leq \alpha$
2. Dopo r rifiuti, adjusted p-value: $p \cdot (m - r)$
3. Stop appena non rifiuti nulla

Nessun rifiuto. Stop

Adj. p-value:	-	$p_B 2$	-	-	$p_E 2$	$\leq ? \alpha$
$\mathcal{H} \setminus \mathcal{R}$:		B			E	
$\mathcal{R}$:	A		C	D		

[1]Holm S. (1979) A simple sequentially rejective multiple test procedure. *Scandinavian Journal of Statistics*; 6(2):65–70.

Outline

Closed Testing[2]

Insieme Chiusura delle ipotesi (tutte le possibili intersezioni)

Ipotesi iniziali

$\boxed{A}$ $\boxed{B}$ $\boxed{C}$

[2] R Marcus, E Peritz, KR Gabriel (1976). On closed testing procedures with special reference to ordered analysis of variance. Biometrika 63: 655-660.

Closed Testing[2]

Test nodo superiore (es MANOVA)

Insieme chiusura

ABC

AB AC BC

A B C

---

[2] R Marcus, E Peritz, KR Gabriel (1976). On closed testing procedures with special reference to ordered analysis of variance. Biometrika 63: 655-660.

Closed Testing[2]

Test il nodo principale a livello α

$\boxed{\text{ABC}}$ α

$\boxed{\text{AB}}$ $\boxed{\text{AC}}$ $\boxed{\text{BC}}$

$\boxed{\text{A}}$ $\boxed{\text{B}}$ $\boxed{\text{C}}$

[2] R Marcus, E Peritz, KR Gabriel (1976). On closed testing procedures with special reference to ordered analysis of variance. Biometrika 63: 655-660.

Closed Testing[2]

Supponiamo sia significativo

ABC -

AB AC BC

A B C

[2] R Marcus, E Peritz, KR Gabriel (1976). On closed testing procedures with special reference to ordered analysis of variance. Biometrika 63: 655-660.

Closed Testing[2]

Avanti

$\boxed{ABC}$ -

$\boxed{AB}$ α $\boxed{AC}$ α $\boxed{BC}$ α

$\boxed{A}$ $\boxed{B}$ $\boxed{C}$

[2] R Marcus, E Peritz, KR Gabriel (1976). On closed testing procedures with special reference to ordered analysis of variance. Biometrika 63: 655-660.

Closed Testing[2]

Verifica i successivi a livello α

$\boxed{\text{ABC}}$ -

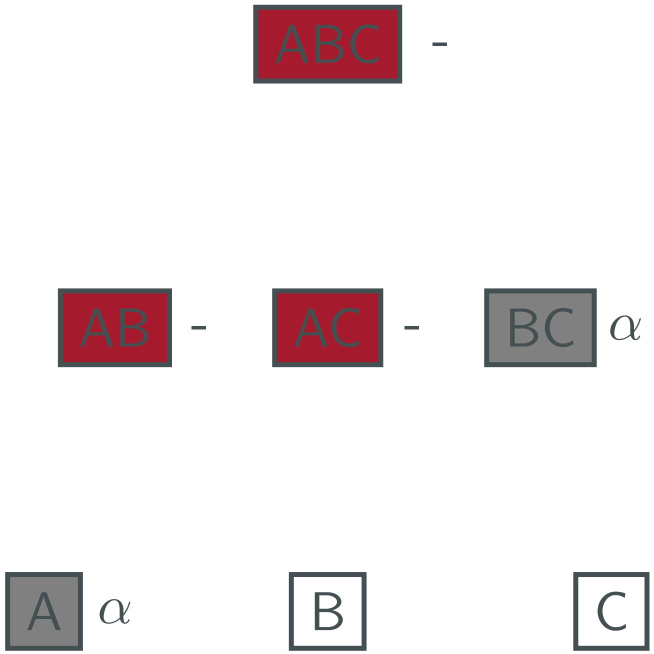
$\boxed{\text{AB}}$ - $\boxed{\text{AC}}$ - $\boxed{\text{BC}}$ α

$\boxed{\text{A}}$ $\boxed{\text{B}}$ $\boxed{\text{C}}$

[2]R Marcus, E Peritz, KR Gabriel (1976). On closed testing procedures with special reference to ordered analysis of variance. Biometrika 63: 655-660.

Closed Testing[2]

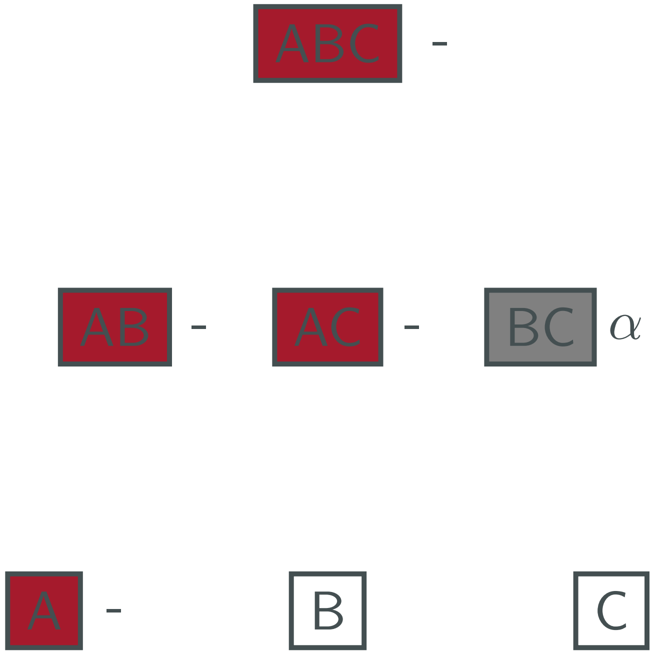
Avanti



[2] R Marcus, E Peritz, KR Gabriel (1976). On closed testing procedures with special reference to ordered analysis of variance. Biometrika 63: 655-660.

Closed Testing[2]

Identifica i significativi

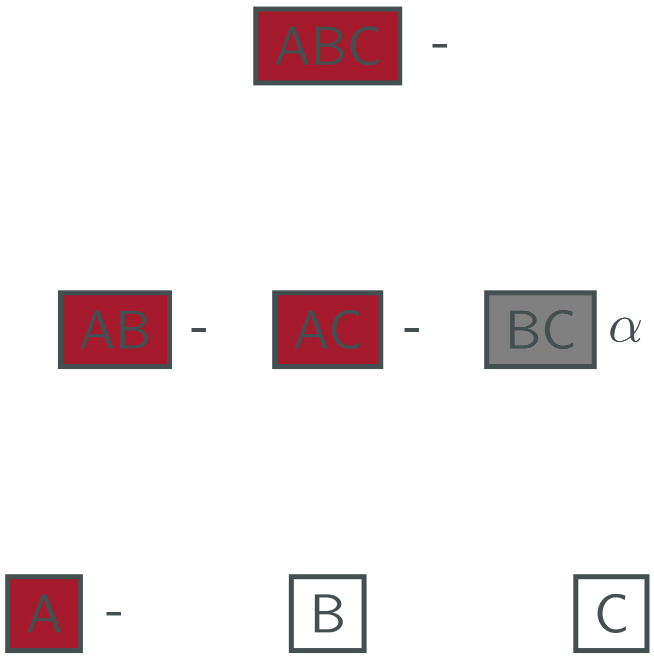


[2] R Marcus, E Peritz, KR Gabriel (1976). On closed testing procedures with special reference to ordered analysis of variance. Biometrika 63: 655-660.

Closed Testing[2]

Svantaggio: ipotesi testate diventano sono spesso troppe:
$= 2^{\#ipotesi} - 1$

Identifica i significativi



[2] R Marcus, E Peritz, KR Gabriel (1976). On closed testing procedures with special reference to ordered analysis of variance. Biometrika 63: 655-660.

Outline

Ipotesi Logicamente relate

Combinazioni ristrette (Shaffer)

Esempio

Modello Anova. 3 campioni.
Ipothesi: Confronto a coppie dei tre campioni.

$$
\begin{aligned}
H_{12} &: \mu_1 = \mu_2 \\
H_{23} &: \mu_2 = \mu_3 \\
H_{13} &: \mu_1 = \mu_3
\end{aligned}
$$

Relazioni

Se H_{12} è falsa, H_{23} e H_{13} non possono essere entrambe vere.

Combinazioni ristrette

Non tutte le combinazioni di ipotesi vere/false sono possibili

Procedura di Shaffer

metodo di Holm + combinazioni ristrette

Test iniziale $c = \alpha/m$

Ripeti

1. Rifiuta tutte le ipotesi con p-value $\leq c$
2. Ricalcola $c = \alpha/s$
   con s il massimo numero di ipotesi che possono essere contemporaneamente vere assumendo che tutti i rifiuti precedenti sono corretti (ipotesi H_1 vera)

Confronto con Holm

Metodo valido sotto le stessse assunzioni di Holm

Meno conservativo di Holm in caso combinazioni ristrette

Shaffer: esempio

Ipotesi e p-value ($\alpha = 0.05$)

$$
\begin{aligned}
H_{12} &: \mu_1 = \mu_2 & p_{12} &= 0.01 \\
H_{23} &: \mu_2 = \mu_3 & p_{23} &= 0.04 \\
H_{13} &: \mu_1 = \mu_3 & p_{13} &= 0.53
\end{aligned}
$$

Procedura di Shaffer

1. Rifiuta tutte H con $p \leq \alpha/3 = .0167 \rightarrow$ Rifiuta H_{12}
2. Se H_{12} è falsa, al più una tra H_{23} e H_{13} può essere contemporaneamente vera.
3. Rifiuta tutte le H con $p \leq \alpha/1 \rightarrow$ Rifiuta H_{23}
4. Continua:... Nessuno ulteriore rifiuto è possibile.

Outline

Summary

FamilyWise Error

- Generalizza gli errori di Tipo I al caso di ipotesi multiple

Summary

FamilyWise Error

- Generalizza gli errori di Tipo I al caso di ipotesi multiple
- Controlla la probabilità di ALMENO un falso tra tutti i rifiuti

Summary

FamilyWise Error

- Generalizza gli errori di Tipo I al caso di ipotesi multiple
- Controlla la probabilità di ALMENO un falso tra tutti i rifiuti
- corregge i p-value (adjusted p-value sempre uguale o peggiore dei p-value non aggiustati)

Summary

FamilyWise Error

- Generalizza gli errori di Tipo I al caso di ipotesi multiple
- Controlla la probabilità di ALMENO un falso tra tutti i rifiuti
- corregge i p-value (adjusted p-value sempre uguale o peggiore dei p-value non aggiustati)

Software R

- Bonferroni e Holm: `library(stats); p.adjust()`
- Closed Testing `library(cherry); closed()`
- Post-hoc ed altro `library(multcomp); glht()`