

**Confronto tra due medie,
test, IC e dimensione del
campione**

Varianza nota

Esempio

Uno studio randomizzato vuole valutare un nuovo (N) farmaco per la diminuzione della pressione sanguigna con uno già in uso (V).

E' nota l'entità della variabilità ($\sigma = 10$ mmHg)

Ci si chiede se il nuovo farmaco abbia un effetto diverso dal vecchio sulla pressione sistolica.

Si reclutano 240 soggetti con pressione alta che vengono randomizzati ai due trattamenti:

- 120 soggetti assumono V per 6 mesi
- 120 soggetti assumono N per 6 mesi

Dopo 6 mesi nei due gruppi si osservano le seguenti riduzioni di pressione (pressione alla randomizzazione-pressione a 6 mesi):

Farmaco V	$n_V=120$	$\bar{x}_V=11.9$
Farmaco N	$n_N=118^*$	$\bar{x}_N=15.8$

*2 soggetti del gruppo N si trasferiscono durante il periodo dello studio

Test per il confronto tra due medie

Si vuole saggiare se i due gruppi hanno **medie di riduzione di pressione diverse**.

Ciò significa scegliere tra le due ipotesi:

$$\left\{ \begin{array}{l} H_0 : \mu_N = \mu_V \\ H_1 : \mu_N \neq \mu_V \end{array} \right. \begin{array}{l} \text{Le medie vere dei due gruppi} \\ \text{coincidono, quindi i farmaci hanno} \\ \text{la stessa efficacia} \\ \\ \text{Le medie vere dei due gruppi} \\ \text{differiscono, quindi i farmaci} \\ \text{non hanno la stessa efficacia} \end{array}$$

Test per il confronto tra due medie

Sotto l'ipotesi nulla di uguaglianza delle medie (assumendo che gli errori di misura siano indipendenti) si ha che:

la variabile "differenza tra due medie campionarie"

$$(\bar{x}_N - \bar{x}_V) \quad \leftarrow$$

ha distribuzione Gaussiana con *media 0* e *varianza pari alla somma delle varianze* delle due medie campionarie

$$\text{In sintesi, sotto } H_0 : \quad \bar{x}_V \sim N\left(\mu, \frac{\sigma^2}{n_V}\right) \quad \bar{x}_N \sim N\left(\mu, \frac{\sigma^2}{n_N}\right)$$

$$(\bar{x}_N - \bar{x}_V) \sim N\left(0, \sigma^2\left(\frac{1}{n_N} + \frac{1}{n_V}\right)\right)$$

Test per il confronto tra due medie

Infatti, date due variabili casuali indipendenti

x_1 con media μ_1 e varianza σ_1^2

x_2 con media μ_2 e varianza σ_2^2

la nuova variabile ottenuta come somma o differenza

$$X_1 \pm X_2$$

ha media $\mu_1 \pm \mu_2$ e varianza $\sigma_1^2 + \sigma_2^2$

Test per il confronto tra due medie

Il concetto alla base della verifica di ipotesi è il seguente:

se i dati campionari forniscono due valori di \bar{x}_V e \bar{x}_N la cui differenza è "molto lontana" dal valore atteso zero

allora si confuterà H_0

Per applicare il test ci riferiamo alla devziata gaussiana standardizzata che valuta la "lontananza" da zero commisurata all'errore standard

$$z = \frac{(\bar{x}_N - \bar{x}_V) - 0}{\sqrt{\sigma^2 \left(\frac{1}{n_N} + \frac{1}{n_V} \right)}}$$

Test per il confronto tra due medie

Nell'esempio:

$$Z = \frac{\bar{X}_N - \bar{X}_V}{\sqrt{\sigma^2 \left(\frac{1}{n_N} + \frac{1}{n_V} \right)}} = \frac{15.8 - 11.9}{\sqrt{10^2 \left(\frac{1}{120} + \frac{1}{118} \right)}} = \frac{3.9}{1.2965} = 3.008$$

Ammettendo una probabilità α di compiere un errore di tipo I (rifiutare H_0 quando essa è vera)

si determina la zona di rifiuto dalla distribuzione Gaussiana standard, individuando la soglia z^* che cumula a destra una probabilità pari a $\alpha/2$

se $|z| > z^* \Rightarrow$ si confuterà H_0

se $|z| \leq z^* \Rightarrow$ non si confuterà H_0

Test per il confronto tra due medie

$$Z = \frac{\bar{X}_N - \bar{X}_V}{\sqrt{\sigma^2 \left(\frac{1}{n_N} + \frac{1}{n_V} \right)}} = \frac{15.8 - 11.9}{\sqrt{10^2 \left(\frac{1}{120} + \frac{1}{118} \right)}} = \frac{3.9}{1.2965} = 3.008$$

Scegliamo $\alpha=0.01$ da cui deriva che la soglia critica per un test a due code è $z^* = 2.58$

quindi essendo $3.008 > z^* \Rightarrow$ si rifiuta H_0

Quindi i farmaci **V** ed **N** non hanno la medesima efficacia, poiché il farmaco **N** tende a ridurre maggiormente la pressione.

Consultando le tavole si ricava un p-value $p \approx 0.0027$

($0.00135 \cdot 2$)

Significato di $p=0.0027$ (livello di probabilità sotto H_0)

Se i due farmaci avessero la stessa efficacia, un risultato campionario uguale o più estremo (nella coda della distribuzione) di quello osservato nel campione ($\bar{d} = 3.9 \text{ mmHg}$) si verificherebbe 27 volte su 10000.

*Questo esprime la forza dell'evidenza
contro l'ipotesi nulla*

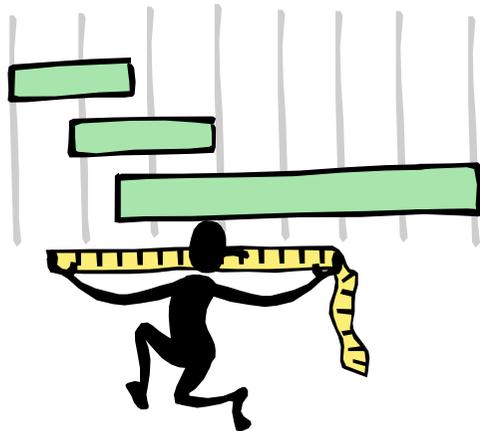
*o... quanto i dati mettono «in imbarazzo»
l'ipotesi nulla*

- È **possibile** che, nonostante la differenza osservata di 3.9 mmHg, i due farmaci abbiano la stessa efficacia, tuttavia ...

- ... è **poco probabile** ($p \approx 0.0027$)



- È più plausibile che il farmaco **N** tenda a diminuire maggiormente la pressione



l'esperimento suggerisce che i farmaci hanno diversa efficacia

IC per la differenza tra due medie

Se il fine è valutare di quanto differisca l'efficienza dei due farmaci:

1. si esegue il test sull'uguaglianza delle medie μ_V e μ_N
2. si calcola anche l'intervallo di confidenza per la vera differenza tra le medie dei due metodi ($\delta = \mu_N - \mu_V$)

$$\text{I.C.}_{(1-\alpha)} = (\bar{X}_N - \bar{X}_V) \pm z_{\alpha/2} \sqrt{\sigma^2 \left(\frac{1}{n_N} + \frac{1}{n_V} \right)}$$

Nell'esempio, la confidenza corrispondente ad un errore di tipo I pari a $\alpha = 0.01$ è $1 - \alpha = 0.99$:

$$\begin{aligned} \text{I.C.}_{.99\%} &= 3.9 \pm 2.58 \cdot 1.2965 = [0.56; 7.24] \\ &\approx [1; 7] \end{aligned}$$

IC per la differenza tra due medie

Si può quindi affermare che la vera differenza (δ) di efficacia tra i due metodi è un qualunque valore incluso tra 1 e 7 mmHg (in altri termini che la differenza non è minore di 1 ma non è maggiore di 7 mmHg).

Tuttavia questa affermazione non è certa, ma la probabilità (confidenza) che sia vera è del 99%

Si noti che l'intervallo di confidenza **non contiene lo 0**:

- quindi la probabilità che la differenza sia nulla è inferiore all' 1%
- questo è **coerente con l'esito del test di ipotesi**

Dimensione del campione

Varianza nota

Dimensione del campione per il confronto tra due medie

Nell'esempio, la dimensione campionaria $n = 120$ (per ciascun gruppo) era stata calcolata per garantire che :

- data una variabilità di entrambi i gruppi: $\sigma = 10$ mmHg
- fissata una prob. di errore di tipo I (rifiutare H_0 vera) $\alpha = 0.01$

si potesse evidenziare una minima differenza clinicamente rilevante $\delta = 5$ mmHg

- con una prob. di errore di tipo II (non rifiutare H_0 falsa) $\beta = 0.10$

$1 - \beta = 0.90$ è la prob. di rifiutare H_0 quando è falsa

$1 - \beta$ è la potenza del test

Rischio di errore di tipo I (α)

Probabilità di rifiutare H_0 quando è vera H_0
es. si conclude che N è meglio (o peggio) di V quando in realtà non lo è (i trattamenti N e V non differiscono).
Di solito si fissa $\leq 5\%$

Potenza del test ($1-\beta$):

Probabilità di rifiutare H_0 quando è vera una specifica H_1
es. si conclude che N differisce da V quando effettivamente N è meglio (o peggio) di V.
Di solito si fissa $\geq 80\%$

Dimensione del campione per il confronto tra due medie

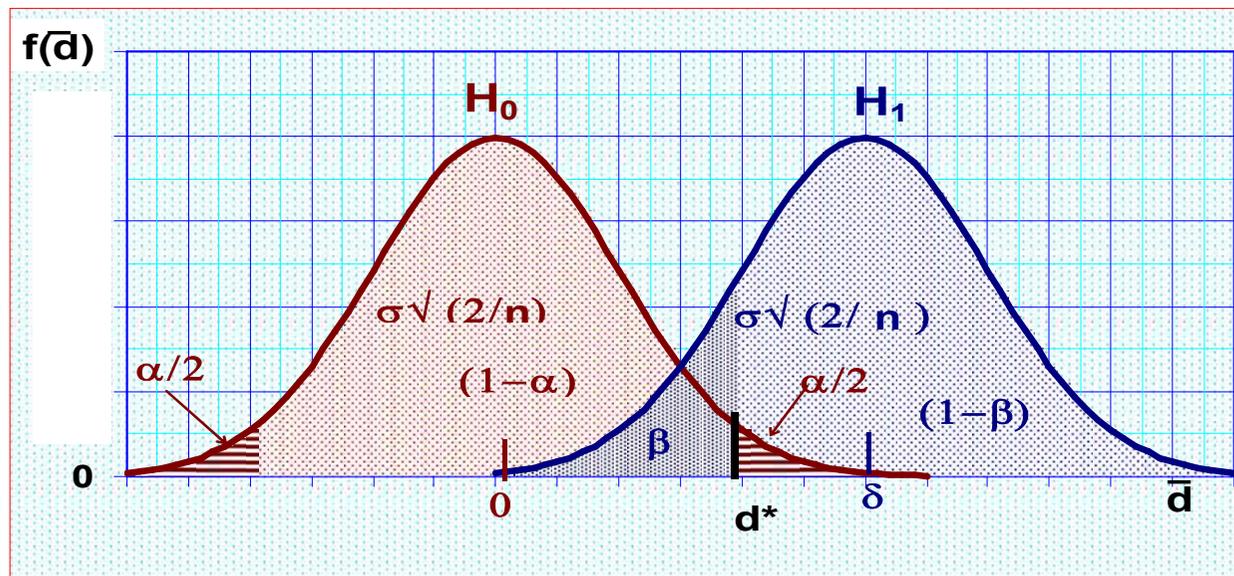
Due campioni di 120 soggetti garantiscono quanto segue:

- Non riconoscerò differenze di efficacia tra i farmaci **V** e **N** se $\mu_V = \mu_N$ con una probabilità del 99%.
- Riconoscerò differenze di efficacia pari o superiori al **minimo valore clinicamente rilevante** δ con una probabilità del 90%.

Dimensione del campione per il confronto tra due medie

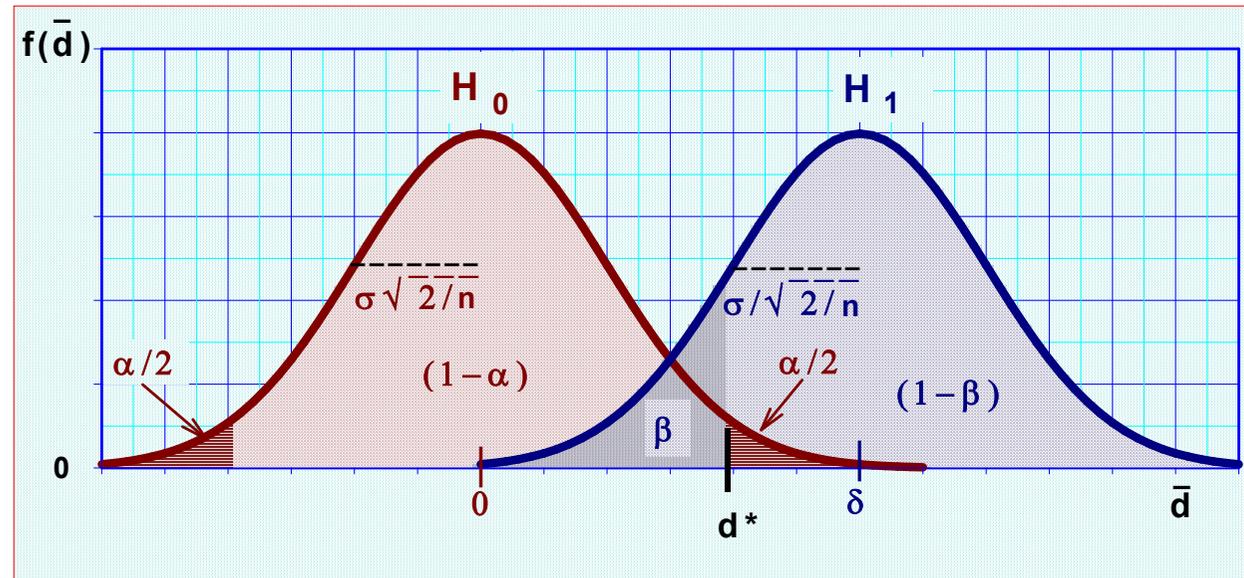
δ è nella scala originale, quindi consideriamo la distribuzione della differenza $(\bar{x}_N - \bar{x}_V)$ (non commisurata all'errore standard) che per 2 campioni di dimensione n che è Gaussiana con

- media δ e varianza $\sigma^2(2/n)$ sotto H_1
- media 0 e varianza $\sigma^2(2/n)$ sotto H_0



d^* è la soglia della zona di rifiuto nella scala originale

Dimensione del campione per il confronto tra due medie



d^* può essere espressa

sia rispetto alla media sotto H_0 $d^* = 0 + z_{\alpha/2} \cdot \sigma\sqrt{2/n}$

che rispetto alla media sotto H_1 $d^* = \delta - z_{\beta} \cdot \sigma\sqrt{2/n}$

Eguagliando le due espressioni si può ricavare la dimensione richiesta :

$$n = 2(z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2 \cdot \frac{\sigma^2}{\delta^2}$$

Dimensione del campione per il confronto tra due medie

Nell'esempio:

- data una variabilità in entrambi i gruppi: $\sigma = 10$ mmHg
- fissato $\alpha = 0.01$

per evidenziare una minima differenza clinicamente rilevante $\delta = 5$ mmHg con una potenza $1 - \beta = 0.90$

si ottiene una dimensione del singolo campione pari a

$$n = 2 \cdot (z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2 \cdot (\sigma / \delta)^2 = 2 \cdot (2.58 + 1.28)^2 \cdot (10 / 5)^2 = 119.2$$

Considerazioni

Nella programmazione dello studio illustrato nel nostro *esempio*, ci eravamo proposti di seguire un totale di 240 soggetti (120 con **V** e 120 con **N**): questa ripartizione dei soggetti nei due gruppi è la più efficiente, nel senso che si ottiene l'errore standard minimo possibile per la differenza tra i farmaci **N** e **V**:

$$\text{E.S.}(\bar{x}_N - \bar{x}_V) = \sqrt{\sigma^2 \left(\frac{1}{n_N} + \frac{1}{n_V} \right)} = \sqrt{10^2 \left(\frac{1}{120} + \frac{1}{120} \right)} = 1.29$$

Se si fossero assegnati 60 soggetti al farmaco **N** e 180 al **V**, si sarebbe fatta la stessa quantità di lavoro, ma si sarebbe ottenuto un errore standard maggiore:

$$\text{E.S.}(\bar{x}_N - \bar{x}_V) = \sqrt{\sigma^2 \left(\frac{1}{n_N} + \frac{1}{n_V} \right)} = \sqrt{10^2 \left(\frac{1}{60} + \frac{1}{180} \right)} = 1.49$$

Esercizio

Di due metodi analitici per la determinazione dell'uricemia, uno già in uso (**V**) e l'altro nuovo (**N**), sono note:

- la forma della distribuzione degli errori (Gaussiana)
- l'entità dell'imprecisione ($\sigma = 0.3$ mg/dl)

Ci si chiede se "in media" i due metodi tendano a fornire il medesimo valore ed abbiano quindi la medesima "accuratezza"

- 1) Fissati $\alpha = 0.01$ e $\beta = 0.1$, per evidenziare una minima differenza tecnicamente rilevante $\delta = 0.45$ mg/dl con una potenza $1 - \beta = 0.90$, quanti soggetti dovrei reclutare?
- 2) Si eseguono su uno stesso "standard": 14 misure con il metodo **V**, 14 con il metodo **N**. A causa della scarsa dimestichezza con il metodo **N**, il tecnico di laboratorio ha eseguito correttamente solamente 12 misure, ottenendo i seguenti risultati: $\bar{x}_V = 5.21$ e $\bar{x}_N = 5.03$

Cosa posso concludere?

$$\begin{cases} H_0 : \mu_N = \mu_V \\ H_1 : \mu_N \neq \mu_V \end{cases}$$

1) Data una imprecisione di entrambi i metodi: $\sigma = 0.30$ mg/dl e fissato $\alpha = 0.01$ per evidenziare una minima differenza tecnicamente rilevante $\delta = 0.45$ mg/dl con una potenza $1 - \beta = 0.90$ si ottiene una dimensione del singolo campione pari a

$$n = 2 \cdot (z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2 \cdot (\sigma/\delta)^2 = 2 \cdot (2.58 + 1.28)^2 \cdot (0.30/0.45)^2 \cong 14$$

2a) test d'ipotesi:

$$z = \frac{\bar{x}_V - \bar{x}_N}{\sqrt{\sigma^2 \left(\frac{1}{n_V} + \frac{1}{n_N} \right)}} = \frac{5.21 - 5.03}{\sqrt{0.3^2 \left(\frac{1}{14} + \frac{1}{12} \right)}} = \frac{0.18}{0.118} = 1.53$$

La soglia critica per un test a due code è $z^* = 2.58 \Rightarrow$ non si rifiuta H_0

Quindi i metodi **V** ed **N** non mostrano un diverso grado di accuratezza, la differenza osservata è probabilmente dovuta al caso.

2b) p-value: Consultando le tavole si ricava un p-value $p \approx 0.126$.
Se l'accuratezza fosse la stessa, un risultato campionario uguale o più estremo di quello osservato nel campione ($\bar{d} = 0.18$) si verificherebbe circa 13 volte su 100. E' possibile che l'accuratezza sia diversa ma i dati non lo evidenziano.

2c) Intervallo di confidenza $I.C._{99\%} = 0.18 \pm 2.58 \cdot 0.118 = [-0.12; 0.48]$

Si può quindi affermare che la vera differenza (δ) di accuratezza tra i due metodi è un qualunque valore incluso tra -0.12 e 0.48 (in altri termini che la differenza non è minore di -0.12 ma non è maggiore di 0.48 mg/dl).

Tuttavia questa affermazione non è certa, ma la probabilità (confidenza) che sia vera è del 99%.

Siccome una differenza di 0 (stessa accuratezza) non è esclusa dall'intervallo non possiamo affermare che l'accuratezza dei due metodi sia diversa.