

Supplementary Table 6. Estimated power and bias for 3 exposure-enriched sampling designs with exposure misclassification. applied based on 5000 3 methods of GxE interaction detection are simulated datasets, each including 5000 cases and 5000 controls from which 50% are selected for genotyping at a single marker. Exposure prevalence = 0.1; $OR_{gc} = 1.0$; $OR_g = 1.0$; $OR_e = 1.0$. Sensitivity (SE) of exposure measurement = Specificity (SP) of exposure measurement = 0.8.

Scheme 1: Genotype 50% of cases and 50% of controls including all E=1 and a random sample of E=0
 Scheme 2: Genotype 50% of cases and 50% of controls including all D=1/E=1, 50% of D=0/E=1, and a random sample of E=0
 Scheme 3: Randomly sample 50% of cases and 50% of controls for genotyping, irrespective of exposure status

Scheme	MA_g	MA_c	OR_{gxc}	Power									Bias					Mean squared error (MSE)					
				OR_{gxc}			MA_g	Joint $MA_g + OR_{gxc}$			Joint $MA_c + OR_{gxc}$			OR_{gxc}			MA_g	MA_c	OR_{gxc}			MA_g	MA_c
				CC	CO	EB	CC	CO	EB	CC	CO	EB	CC	CO	EB	All	All	CC	CO	EB	All	All	
1	1.00	1.00	1.0	0.05	0.05	0.04	0.07	0.05	0.05	0.04	0.09	0.09	0.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02	0.01	0.01	0.00	0.00
	1.02	1.07	1.2	0.08	0.10	0.08	0.11	0.09	0.11	0.09	0.14	0.16	0.14	0.13	0.13	0.13	-0.01	0.04	0.03	0.02	0.03	0.01	0.01
	1.04	1.14	1.4	0.15	0.24	0.19	0.22	0.23	0.31	0.27	0.27	0.35	0.30	0.23	0.23	0.23	-0.03	0.07	0.07	0.06	0.06	0.01	0.01
	1.06	1.22	1.6	0.25	0.47	0.38	0.41	0.47	0.62	0.55	0.47	0.61	0.54	0.31	0.32	0.32	-0.04	0.10	0.12	0.11	0.11	0.01	0.01
	1.08	1.29	1.8	0.40	0.68	0.56	0.61	0.72	0.85	0.79	0.68	0.83	0.77	0.39	0.39	0.39	-0.05	0.13	0.17	0.16	0.16	0.02	0.02
2	1.00	1.00	1.0	0.06	0.05	0.04	0.07	0.08	0.07	0.07	1.00	1.00	1.00	0.00	0.00	0.00	0.00	-1.13	0.02	0.01	0.01	0.00	0.00
	1.02	1.07	1.2	0.09	0.11	0.08	0.12	0.12	0.13	0.11	1.00	1.00	1.00	0.13	0.13	0.13	-0.01	-1.09	0.03	0.02	0.03	0.01	0.01
	1.04	1.14	1.4	0.14	0.24	0.17	0.23	0.25	0.33	0.28	1.00	1.00	1.00	0.23	0.23	0.23	-0.03	-1.05	0.07	0.06	0.06	0.01	0.01
	1.06	1.22	1.6	0.23	0.45	0.33	0.41	0.47	0.62	0.53	1.00	1.00	1.00	0.32	0.32	0.32	-0.04	-1.03	0.12	0.11	0.11	0.01	0.01
	1.08	1.29	1.8	0.36	0.67	0.52	0.60	0.70	0.84	0.77	1.00	1.00	1.00	0.39	0.39	0.39	-0.05	-0.99	0.17	0.16	0.16	0.02	0.02
3	1.00	1.00	1.0	0.06	0.05	0.04	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02	0.01	0.01	0.00	0.00
	1.02	1.07	1.2	0.07	0.09	0.07	0.06	0.07	0.09	0.07	0.06	0.08	0.07	0.13	0.13	0.13	0.00	0.05	0.03	0.03	0.03	0.00	0.00
	1.04	1.14	1.4	0.12	0.21	0.15	0.11	0.14	0.21	0.16	0.13	0.20	0.15	0.23	0.23	0.23	0.00	0.10	0.07	0.06	0.07	0.01	0.01
	1.06	1.22	1.6	0.22	0.40	0.31	0.17	0.25	0.40	0.33	0.24	0.39	0.31	0.32	0.32	0.32	0.00	0.14	0.12	0.11	0.11	0.01	0.01
	1.08	1.29	1.8	0.31	0.58	0.46	0.26	0.40	0.61	0.51	0.38	0.59	0.49	0.39	0.39	0.39	0.00	0.17	0.17	0.16	0.16	0.01	0.01

Supplementary Table 7. Estimated power and bias for Scheme 1 with exposure misclassification. 3 methods of GxE interaction detection are applied based on 5000 simulated datasets, each including 5000 cases and 5000 controls from which 50% are selected for genotyping at a single marker. Exposure prevalence = 0.1; OR_{ge} = 1.0; OR_g = 1.0; OR_e = 1.0. Scheme 1: Genotype 50% of cases and 50% of controls including all E=1 and a random sample of E=0.

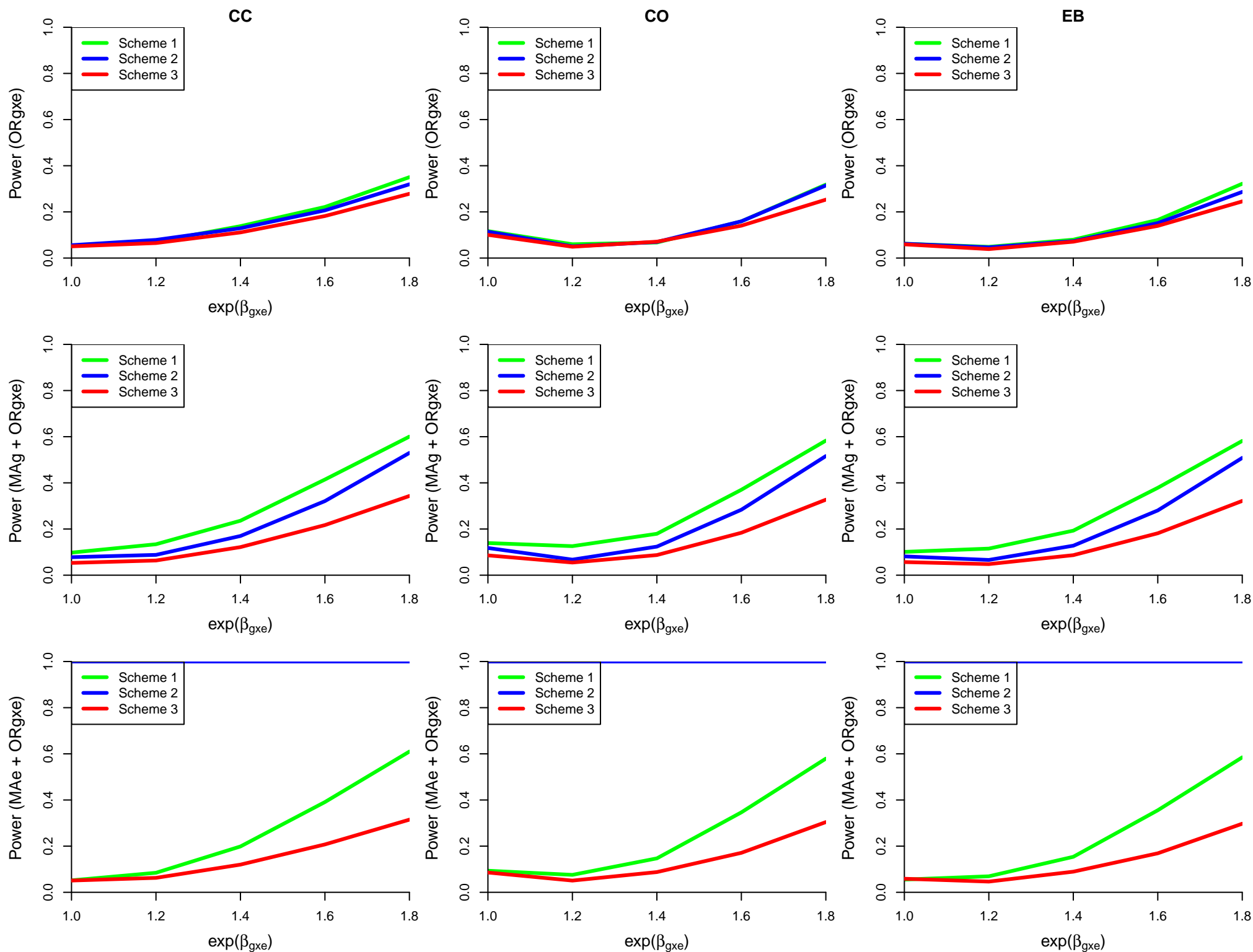
		Power														Bias			Mean squared error (MSE)					
		OR _{ge}			MA _g	Joint MA _g + OR _{ge}			Joint MA _e + OR _{ge}			OR _{ge}			MA _g	MA _e	OR _{ge}			MA _g	MA _e			
MA _g	MA _e	SP	SE	OR _{ge}	CC	CO	EB	CC	CO	EB	CC	CO	EB	CC	CO	EB	All	All	CC	CO	EB	All	All	
1.00	1.00	0.6	0.6	1.0	0.05	0.05	0.04	0.05	0.05	0.05	0.04	0.26	0.26	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.03	0.01	0.02	0.00	0.00
1.02	1.07			1.2	0.05	0.05	0.04	0.07	0.07	0.07	0.06	0.26	0.26	0.25	0.17	0.17	0.17	-0.01	0.05	0.05	0.04	0.04	0.00	0.00
1.04	1.14			1.4	0.05	0.06	0.04	0.13	0.12	0.12	0.11	0.28	0.28	0.28	0.31	0.31	0.31	-0.01	0.10	0.12	0.11	0.11	0.01	0.01
1.06	1.22			1.6	0.06	0.06	0.05	0.26	0.21	0.21	0.20	0.30	0.31	0.30	0.43	0.43	0.43	-0.02	0.14	0.21	0.20	0.20	0.01	0.01
1.08	1.29			1.8	0.06	0.08	0.06	0.40	0.33	0.34	0.33	0.31	0.33	0.31	0.53	0.53	0.53	-0.02	0.18	0.30	0.29	0.30	0.01	0.01
1.00	1.00	0.6	0.8	1.0	0.05	0.05	0.04	0.05	0.05	0.05	0.04	0.32	0.32	0.31	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.03	0.02	0.02	0.00	0.00
1.02	1.07			1.2	0.05	0.06	0.04	0.09	0.08	0.08	0.08	0.34	0.34	0.34	0.15	0.15	0.15	-0.01	0.02	0.06	0.04	0.05	0.00	0.00
1.04	1.14			1.4	0.06	0.07	0.06	0.19	0.16	0.17	0.16	0.41	0.40	0.40	0.29	0.28	0.28	-0.03	0.03	0.11	0.10	0.10	0.01	0.01
1.06	1.22			1.6	0.07	0.09	0.07	0.37	0.30	0.32	0.30	0.47	0.48	0.47	0.39	0.39	0.39	-0.04	0.04	0.18	0.17	0.17	0.01	0.01
1.08	1.29			1.8	0.08	0.11	0.09	0.57	0.49	0.51	0.50	0.55	0.56	0.55	0.48	0.48	0.48	-0.05	0.05	0.27	0.25	0.25	0.02	0.02
1.00	1.00	0.6	1.0	1.0	0.05	0.05	0.04	0.05	0.05	0.05	0.04	0.41	0.41	0.41	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.05	0.02	0.03	0.00	0.00
1.02	1.07			1.2	0.05	0.05	0.04	0.10	0.09	0.09	0.08	0.43	0.44	0.43	0.14	0.14	0.14	-0.02	-0.04	0.07	0.05	0.05	0.01	0.01
1.04	1.14			1.4	0.06	0.07	0.06	0.27	0.21	0.21	0.20	0.55	0.55	0.54	0.25	0.25	0.25	-0.04	-0.11	0.12	0.09	0.10	0.01	0.01
1.06	1.22			1.6	0.08	0.10	0.08	0.50	0.42	0.44	0.43	0.66	0.68	0.67	0.35	0.34	0.35	-0.06	-0.18	0.18	0.15	0.16	0.02	0.02
1.08	1.29			1.8	0.09	0.12	0.10	0.74	0.67	0.68	0.67	0.81	0.82	0.81	0.43	0.43	0.43	-0.08	-0.30	0.25	0.22	0.23	0.03	0.03
1.00	1.00	0.8	0.6	1.0	0.05	0.05	0.04	0.05	0.05	0.05	0.04	0.09	0.09	0.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.01	0.01	0.00	0.00
1.02	1.07			1.2	0.07	0.08	0.06	0.08	0.08	0.09	0.08	0.12	0.13	0.12	0.14	0.14	0.14	-0.01	0.05	0.03	0.03	0.03	0.00	0.00
1.04	1.14			1.4	0.10	0.15	0.11	0.18	0.17	0.20	0.17	0.17	0.20	0.18	0.26	0.26	0.26	-0.02	0.09	0.08	0.07	0.08	0.01	0.01
1.06	1.22			1.6	0.16	0.26	0.20	0.32	0.33	0.41	0.36	0.27	0.35	0.31	0.36	0.36	0.36	-0.03	0.13	0.14	0.14	0.14	0.01	0.01
1.08	1.29			1.8	0.22	0.40	0.31	0.49	0.50	0.62	0.57	0.40	0.52	0.46	0.45	0.45	0.45	-0.03	0.17	0.21	0.21	0.21	0.02	0.02
1.00	1.00	0.8	0.8	1.0	0.05	0.05	0.04	0.05	0.05	0.05	0.04	0.09	0.09	0.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.01	0.01	0.00	0.00
1.02	1.07			1.2	0.08	0.10	0.08	0.10	0.09	0.11	0.09	0.14	0.16	0.14	0.13	0.13	0.13	-0.01	0.04	0.03	0.02	0.03	0.00	0.00
1.04	1.14			1.4	0.15	0.24	0.19	0.21	0.23	0.31	0.27	0.27	0.35	0.30	0.23	0.23	0.23	-0.03	0.07	0.07	0.06	0.06	0.01	0.01
1.06	1.22			1.6	0.25	0.47	0.38	0.39	0.47	0.62	0.55	0.47	0.61	0.54	0.31	0.32	0.32	-0.04	0.10	0.11	0.11	0.11	0.01	0.01
1.08	1.29			1.8	0.40	0.68	0.56	0.61	0.72	0.85	0.79	0.68	0.83	0.77	0.39	0.39	0.39	-0.05	0.13	0.16	0.16	0.16	0.02	0.02
1.00	1.00	0.8	1.0	1.0	0.05	0.05	0.04	0.05	0.05	0.05	0.05	0.11	0.11	0.10	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.01	0.01	0.00	0.00
1.02	1.07			1.2	0.09	0.14	0.11	0.11	0.12	0.16	0.13	0.19	0.21	0.19	0.11	0.11	0.11	-0.02	0.03	0.03	0.02	0.02	0.01	0.01
1.04	1.14			1.4	0.20	0.37	0.28	0.26	0.32	0.45	0.39	0.40	0.51	0.45	0.20	0.20	0.20	-0.04	0.05	0.06	0.05	0.05	0.01	0.01
1.06	1.22			1.6	0.38	0.65	0.53	0.52	0.63	0.79	0.72	0.67	0.81	0.75	0.28	0.27	0.28	-0.06	0.07	0.09	0.08	0.09	0.02	0.02
1.08	1.29			1.8	0.57	0.85	0.74	0.74	0.86	0.96	0.92	0.88	0.96	0.92	0.33	0.34	0.34	-0.08	0.09	0.13	0.12	0.12	0.03	0.03
1.00	1.00	1.0	0.6	1.0	0.04	0.05	0.04	0.05	0.05	0.05	0.04	0.05	0.05	0.05	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.03	0.02	0.02	0.00	0.00
1.02	1.07			1.2	0.17	0.30	0.23	0.09	0.15	0.25	0.20	0.20	0.30	0.24	0.00	0.01	0.01	-0.01	0.00	0.03	0.02	0.02	0.00	0.00
1.04	1.14			1.4	0.45	0.77	0.64	0.18	0.46	0.74	0.61	0.58	0.80	0.71	0.01	0.02	0.01	-0.02	0.00	0.03	0.01	0.02	0.01	0.01
1.06	1.22			1.6	0.73	0.97	0.88	0.34	0.77	0.97	0.89	0.89	0.99	0.95	0.03	0.03	0.03	-0.03	0.00	0.03	0.01	0.02	0.01	0.01
1.08	1.29			1.8	0.91	1.00	0.97	0.54	0.95	1.00	0.98	0.99	1.00	0.99	0.03	0.03	0.03	-0.04	-0.01	0.03	0.01	0.02	0.02	0.02
1.00	1.00	1.0	0.8	1.0	0.05	0.05	0.04	0.06	0.05	0.05	0.04	0.06	0.06	0.05	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.03	0.01	0.02	0.00	0.00
1.02	1.07			1.2	0.21	0.37	0.29	0.09	0.20	0.32	0.24	0.25	0.38	0.31	0.01	0.01	0.01	-0.02	0.00	0.03	0.01	0.02	0.00	0.00
1.04	1.14			1.4	0.57	0.89	0.76	0.23	0.57	0.86	0.74	0.74	0.92	0.85	0.01	0.00	0.00	-0.03	-0.01	0.02	0.01	0.02	0.01	0.01
1.06	1.22			1.6	0.85	0.99	0.94	0.41	0.89	0.99	0.95	0.97	1.00	0.99	0.01	0.01	0.01	-0.05	-0.02	0.02	0.01	0.02	0.01	0.01
1.08	1.29			1.8	0.96	1.00	0.99	0.64	0.98	1.00	0.99	1.00	1.00	1.00	0.02	0.02	0.02	-0.06	-0.02	0.03	0.01	0.02	0.02	0.02
1.00	1.00	1.0	1.0	1.0	0.05	0.05	0.04	0.05	0.04	0.05	0.04	0.06	0.06	0.06	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02	0.01	0.01	0.00	0.00
1.02	1.07			1.2	0.24	0.45	0.35	0.10	0.23	0.41	0.32	0.32	0.48	0.40	0.00	0.00	0.00	-0.02	-0.01	0.02	0.01	0.01	0.00	0.00
1.04	1.14			1.4	0.65	0.94	0.83	0.26	0.68	0.92	0.83	0.83	0.96	0.91	0.00	0.00	0.00	-0.04	-0.02	0.02	0.01	0.01	0.01	0.01
1.06	1.22			1.6	0.91	1.00	0.97	0.51	0.94	1.00	0.98	0.99	1.00	1.00	0.00	0.00	0.00	-0.06	-0.03	0.02	0.01	0.01	0.02	0.02
1.08	1.29			1.8	0.99	1.00	1.00	0.75	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	0.00	0.00	0.00	-0.08	-0.03	0.02	0.01	0.01	0.03	0.03

Supplementary Table 8. Estimated power and bias for Scheme 2 with exposure misclassification. 3 methods of GxE interaction detection are applied based on 5000 simulated datasets, each including 5000 cases and 5000 controls from which 50% are selected for genotyping at a single marker. Exposure prevalence = 0.1; $OR_{ge} = 1.0$; $OR_g = 1.0$; $OR_e = 1.0$. Scheme 2: Genotype 50% of cases and 50% of controls including all D=1/E=1, 50% of D=0/E=1, and a random sample of E=0.

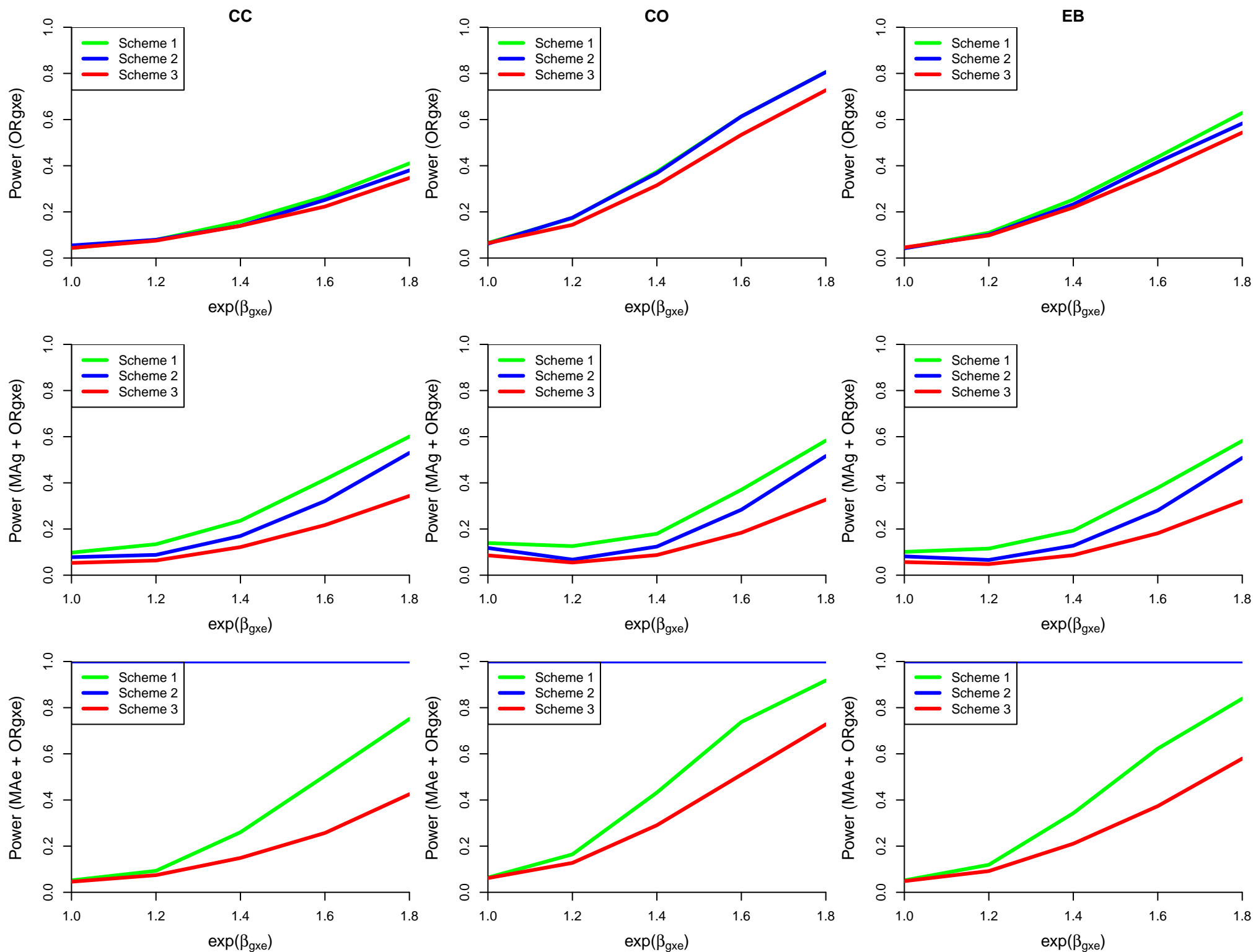
		Power												Bias				Mean squared error (MSE)						
MA _g	MA _e	SP	SE	OR _{gxe}	OR _{gxe}			MA _g	Joint MA _g + OR _{gxe}			Joint MA _e + OR _{gxe}			OR _{gxe}			MA _g	MA _e	OR _{gxe}			MA _g	MA _e
					CC	CO	EB	CC	CO	EB	CC	CO	EB	CC	CO	EB	All	All	CC	CO	EB	All	All	
1.00	1.00	0.6	0.6	1.0	0.05	0.05	0.04	0.07	0.07	0.06	0.06	1.00	1.00	1.00	0.00	0.00	0.00	0.00	-1.98	0.02	0.01	0.02	0.00	0.00
1.02	1.07			1.2	0.06	0.05	0.05	0.09	0.09	0.08	0.08	1.00	1.00	1.00	0.17	0.17	0.17	-0.01	-1.94	0.05	0.04	0.04	0.00	0.00
1.04	1.14			1.4	0.06	0.05	0.05	0.10	0.14	0.13	0.13	1.00	1.00	1.00	0.30	0.30	0.30	-0.01	-1.89	0.12	0.11	0.11	0.01	0.01
1.06	1.22			1.6	0.07	0.06	0.06	0.28	0.23	0.22	0.21	1.00	1.00	1.00	0.43	0.43	0.43	-0.02	-1.85	0.20	0.20	0.20	0.01	0.01
1.08	1.29			1.8	0.08	0.08	0.07	0.41	0.35	0.35	0.34	1.00	1.00	1.00	0.53	0.53	0.53	-0.02	-1.81	0.31	0.30	0.30	0.01	0.01
1.00	1.00	0.6	0.8	1.0	0.06	0.05	0.05	0.06	0.07	0.07	0.06	1.00	1.00	1.00	0.00	0.00	0.00	0.00	-2.24	0.02	0.02	0.02	0.00	0.00
1.02	1.07			1.2	0.06	0.05	0.05	0.10	0.09	0.09	0.08	1.00	1.00	1.00	0.15	0.15	0.15	-0.01	-2.22	0.05	0.04	0.04	0.00	0.00
1.04	1.14			1.4	0.07	0.06	0.06	0.22	0.17	0.18	0.17	1.00	1.00	1.00	0.28	0.28	0.28	-0.02	-2.21	0.10	0.10	0.10	0.01	0.01
1.06	1.22			1.6	0.08	0.09	0.08	0.36	0.32	0.33	0.32	1.00	1.00	1.00	0.39	0.39	0.39	-0.04	-2.20	0.18	0.17	0.17	0.01	0.01
1.08	1.29			1.8	0.12	0.12	0.11	0.57	0.52	0.53	0.52	1.00	1.00	1.00	0.48	0.48	0.48	-0.05	-2.20	0.26	0.25	0.25	0.02	0.02
1.00	1.00	0.6	1.0	1.0	0.05	0.05	0.05	0.07	0.06	0.06	0.06	1.00	1.00	1.00	0.00	0.00	0.00	0.00	-2.62	0.03	0.03	0.03	0.00	0.00
1.02	1.07			1.2	0.06	0.05	0.05	0.13	0.11	0.11	0.11	1.00	1.00	1.00	0.14	0.14	0.14	-0.02	-2.67	0.05	0.05	0.05	0.01	0.01
1.04	1.14			1.4	0.07	0.07	0.07	0.28	0.23	0.23	0.23	1.00	1.00	1.00	0.25	0.25	0.25	-0.04	-2.73	0.10	0.09	0.09	0.01	0.01
1.06	1.22			1.6	0.10	0.10	0.10	0.51	0.46	0.45	0.45	1.00	1.00	1.00	0.34	0.34	0.34	-0.06	-2.80	0.16	0.15	0.15	0.02	0.02
1.08	1.29			1.8	0.12	0.13	0.12	0.73	0.68	0.68	0.68	1.00	1.00	1.00	0.43	0.42	0.42	-0.08	-2.89	0.23	0.22	0.22	0.03	0.03
1.00	1.00	0.8	0.6	1.0	0.06	0.05	0.04	0.07	0.07	0.06	0.06	1.00	1.00	1.00	0.00	0.00	0.00	0.00	-1.07	0.02	0.01	0.01	0.00	0.00
1.02	1.07			1.2	0.07	0.07	0.05	0.09	0.10	0.10	0.09	1.00	1.00	1.00	0.15	0.14	0.14	-0.01	-1.02	0.04	0.03	0.03	0.00	0.00
1.04	1.14			1.4	0.09	0.15	0.10	0.18	0.18	0.22	0.18	1.00	1.00	1.00	0.26	0.26	0.26	-0.02	-0.98	0.09	0.08	0.08	0.01	0.01
1.06	1.22			1.6	0.14	0.26	0.18	0.32	0.33	0.41	0.36	1.00	1.00	1.00	0.36	0.36	0.36	-0.03	-0.94	0.15	0.14	0.14	0.01	0.01
1.08	1.29			1.8	0.20	0.40	0.28	0.49	0.51	0.63	0.57	1.00	1.00	1.00	0.45	0.45	0.45	-0.04	-0.90	0.22	0.21	0.21	0.02	0.02
1.00	1.00	0.8	0.8	1.0	0.06	0.05	0.04	0.07	0.08	0.07	0.07	1.00	1.00	1.00	0.00	0.00	0.00	0.00	-1.13	0.02	0.01	0.01	0.00	0.00
1.02	1.07			1.2	0.09	0.11	0.08	0.11	0.12	0.13	0.11	1.00	1.00	1.00	0.13	0.13	0.13	-0.01	-1.09	0.03	0.02	0.03	0.01	0.01
1.04	1.14			1.4	0.14	0.24	0.17	0.22	0.25	0.33	0.28	1.00	1.00	1.00	0.23	0.23	0.23	-0.03	-1.05	0.07	0.06	0.06	0.01	0.01
1.06	1.22			1.6	0.23	0.45	0.33	0.41	0.47	0.62	0.53	1.00	1.00	1.00	0.32	0.32	0.32	-0.04	-1.03	0.12	0.11	0.11	0.01	0.01
1.08	1.29			1.8	0.36	0.67	0.52	0.61	0.70	0.84	0.77	1.00	1.00	1.00	0.39	0.39	0.39	-0.05	-0.99	0.17	0.16	0.16	0.02	0.02
1.00	1.00	0.8	1.0	1.0	0.06	0.05	0.04	0.08	0.07	0.06	0.06	1.00	1.00	1.00	0.00	0.00	0.00	0.00	-1.19	0.02	0.01	0.01	0.00	0.00
1.02	1.07			1.2	0.09	0.13	0.10	0.12	0.14	0.17	0.14	1.00	1.00	1.00	0.11	0.11	0.11	-0.02	-1.16	0.03	0.02	0.02	0.01	0.01
1.04	1.14			1.4	0.20	0.36	0.26	0.28	0.33	0.45	0.38	1.00	1.00	1.00	0.20	0.20	0.20	-0.04	-1.14	0.06	0.05	0.05	0.01	0.01
1.06	1.22			1.6	0.35	0.65	0.51	0.51	0.62	0.77	0.70	1.00	1.00	1.00	0.27	0.27	0.27	-0.06	-1.12	0.09	0.08	0.08	0.02	0.02
1.08	1.29			1.8	0.51	0.84	0.69	0.72	0.86	0.95	0.91	1.00	1.00	1.00	0.34	0.34	0.34	-0.08	-1.10	0.13	0.12	0.12	0.03	0.03
1.00	1.00	1.0	0.6	1.0	0.05	0.06	0.04	0.08	0.07	0.07	0.06	1.00	1.00	1.00	0.00	0.00	0.00	0.00	-0.76	0.05	0.02	0.03	0.00	0.00
1.02	1.07			1.2	0.13	0.30	0.18	0.10	0.15	0.28	0.19	1.00	1.00	1.00	0.01	0.01	0.01	-0.01	-0.76	0.05	0.02	0.03	0.01	0.01
1.04	1.14			1.4	0.32	0.76	0.53	0.20	0.38	0.74	0.54	1.00	1.00	1.00	0.02	0.02	0.02	-0.02	-0.77	0.05	0.01	0.03	0.01	0.01
1.06	1.22			1.6	0.58	0.97	0.79	0.36	0.66	0.97	0.83	1.00	1.00	1.00	0.02	0.03	0.02	-0.03	-0.77	0.05	0.01	0.03	0.01	0.01
1.08	1.29			1.8	0.76	1.00	0.90	0.55	0.86	1.00	0.94	1.00	1.00	1.00	0.03	0.03	0.03	-0.04	-0.77	0.05	0.01	0.03	0.02	0.02
1.00	1.00	1.0	0.8	1.0	0.06	0.05	0.04	0.08	0.07	0.07	0.06	1.00	1.00	1.00	0.00	0.00	0.00	0.00	-0.79	0.04	0.01	0.02	0.00	0.00
1.02	1.07			1.2	0.15	0.37	0.23	0.12	0.17	0.35	0.23	1.00	1.00	1.00	0.01	0.01	0.01	-0.01	-0.79	0.04	0.01	0.02	0.01	0.01
1.04	1.14			1.4	0.42	0.88	0.66	0.24	0.48	0.85	0.67	1.00	1.00	1.00	0.00	0.01	0.01	-0.03	-0.79	0.04	0.01	0.02	0.01	0.01
1.06	1.22			1.6	0.71	0.99	0.87	0.44	0.80	0.99	0.91	1.00	1.00	1.00	0.01	0.01	0.01	-0.04	-0.80	0.04	0.01	0.02	0.02	0.02
1.08	1.29			1.8	0.87	1.00	0.94	0.63	0.95	1.00	0.98	1.00	1.00	1.00	0.02	0.02	0.02	-0.06	-0.81	0.04	0.01	0.02	0.02	0.02
1.00	1.00	1.0	1.0	1.0	0.05	0.05	0.03	0.07	0.07	0.07	0.06	1.00	1.00	1.00	0.00	0.00	0.00	0.00	-0.81	0.03	0.01	0.02	0.00	0.00
1.02	1.07			1.2	0.20	0.45	0.29	0.13	0.22	0.43	0.29	1.00	1.00	1.00	0.00	0.00	0.00	-0.02	-0.82	0.03	0.01	0.02	0.01	0.01
1.04	1.14			1.4	0.52	0.92	0.73	0.29	0.58	0.92	0.76	1.00	1.00	1.00	0.00	0.00	0.00	-0.04	-0.83	0.03	0.01	0.02	0.01	0.01
1.06	1.22			1.6	0.81	1.00	0.91	0.51	0.88	1.00	0.95	1.00	1.00	1.00	-0.01	0.00	-0.01	-0.06	-0.84	0.03	0.01	0.02	0.02	0.02
1.08	1.29			1.8	0.94	1.00	0.97	0.72	0.98	1.00	0.99	1.00	1.00	1.00	0.00	0.00	0.00	-0.08	-0.85	0.03	0.01	0.02	0.03	0.03

Supplementary Table 9. Estimated power and bias for Scheme 3 with exposure misclassification. 3 methods of GxE interaction detection are applied based on 5000 simulated datasets, each including 5000 cases and 5000 controls from which 50% are selected for genotyping at a single marker. Exposure prevalence = 0.1; $OR_{ge} = 1.0$; $OR_g = 1.0$; $OR_e = 1.0$. Scheme 3: Randomly sample 50% of cases and 50% of controls for genotyping, irrespective of exposure status.

		Power											Bias					Mean squared error (MSE)						
		OR_{gxe}			MA_g	Joint $MA_g + OR_{gxe}$			Joint $MA_e + OR_{gxe}$			OR_{gxe}			MA_g	MA_e	OR_{gxe}			MA_g	MA_e			
MA_g	MA_e	SP	SE	OR_{gxe}	CC	CO	EB	CC	CO	EB	CC	CO	EB	CC	CO	EB	All	All	CC	CO	EB	All	All	
1.00	1.00	0.6	0.6	1.0	0.05	0.05	0.04	0.05	0.05	0.05	0.04	0.04	0.04	0.03	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.01	0.01	0.00	0.00	
1.02	1.07			1.2	0.06	0.05	0.04	0.06	0.06	0.06	0.06	0.05	0.06	0.05	0.17	0.17	0.17	0.00	0.06	0.04	0.04	0.04	0.00	0.00
1.04	1.14			1.4	0.06	0.07	0.06	0.10	0.09	0.10	0.09	0.06	0.07	0.06	0.30	0.31	0.31	0.00	0.12	0.11	0.10	0.10	0.00	0.00
1.06	1.22			1.6	0.07	0.08	0.07	0.17	0.15	0.16	0.14	0.07	0.08	0.07	0.42	0.43	0.43	0.00	0.18	0.20	0.19	0.19	0.01	0.01
1.08	1.29			1.8	0.07	0.10	0.07	0.27	0.22	0.24	0.22	0.07	0.09	0.07	0.53	0.53	0.53	0.00	0.23	0.30	0.29	0.29	0.01	0.01
1.00	1.00	0.6	0.8	1.0	0.06	0.05	0.04	0.05	0.05	0.05	0.04	0.05	0.05	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.01	0.01	0.00	0.00
1.02	1.07			1.2	0.06	0.07	0.05	0.06	0.07	0.07	0.06	0.06	0.06	0.05	0.15	0.15	0.15	0.00	0.06	0.04	0.03	0.03	0.00	0.00
1.04	1.14			1.4	0.07	0.11	0.08	0.10	0.10	0.13	0.10	0.08	0.10	0.08	0.28	0.28	0.28	0.00	0.12	0.09	0.09	0.09	0.00	0.00
1.06	1.22			1.6	0.11	0.17	0.13	0.17	0.18	0.22	0.19	0.11	0.15	0.13	0.39	0.39	0.39	0.00	0.17	0.16	0.16	0.16	0.01	0.01
1.08	1.29			1.8	0.15	0.26	0.20	0.26	0.29	0.37	0.32	0.18	0.25	0.20	0.48	0.48	0.48	0.00	0.21	0.24	0.24	0.24	0.01	0.01
1.00	1.00	0.6	1.0	1.0	0.05	0.05	0.04	0.05	0.05	0.05	0.04	0.05	0.05	0.05	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.01	0.01	0.00	0.00
1.02	1.07			1.2	0.06	0.07	0.06	0.06	0.06	0.07	0.06	0.06	0.07	0.06	0.14	0.14	0.14	0.00	0.05	0.03	0.03	0.03	0.00	0.00
1.04	1.14			1.4	0.11	0.18	0.14	0.10	0.13	0.18	0.15	0.11	0.16	0.13	0.25	0.25	0.25	0.00	0.10	0.08	0.07	0.07	0.01	0.01
1.06	1.22			1.6	0.18	0.32	0.24	0.17	0.22	0.33	0.27	0.20	0.31	0.24	0.35	0.35	0.35	0.00	0.15	0.13	0.13	0.13	0.01	0.01
1.08	1.29			1.8	0.28	0.49	0.39	0.27	0.39	0.55	0.47	0.33	0.50	0.42	0.43	0.43	0.43	0.00	0.19	0.20	0.19	0.19	0.01	0.01
1.00	1.00	0.8	0.6	1.0	0.05	0.05	0.04	0.05	0.05	0.05	0.04	0.05	0.05	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02	0.01	0.01	0.00	0.00
1.02	1.07			1.2	0.06	0.07	0.05	0.06	0.06	0.07	0.06	0.06	0.07	0.05	0.14	0.14	0.14	0.00	0.05	0.04	0.03	0.03	0.00	0.00
1.04	1.14			1.4	0.08	0.12	0.09	0.10	0.10	0.14	0.11	0.09	0.11	0.09	0.26	0.26	0.26	0.00	0.11	0.09	0.08	0.08	0.00	0.00
1.06	1.22			1.6	0.12	0.21	0.16	0.18	0.19	0.26	0.21	0.13	0.20	0.16	0.36	0.36	0.36	0.00	0.15	0.15	0.14	0.14	0.01	0.01
1.08	1.29			1.8	0.17	0.32	0.24	0.26	0.29	0.41	0.35	0.20	0.31	0.25	0.45	0.45	0.45	0.00	0.20	0.22	0.21	0.21	0.01	0.01
1.00	1.00	0.8	0.8	1.0	0.06	0.05	0.04	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02	0.01	0.01	0.00	0.00
1.02	1.07			1.2	0.07	0.09	0.07	0.06	0.07	0.09	0.07	0.06	0.08	0.07	0.13	0.13	0.13	0.00	0.05	0.03	0.03	0.03	0.00	0.00
1.04	1.14			1.4	0.12	0.21	0.15	0.11	0.14	0.21	0.16	0.13	0.20	0.15	0.23	0.23	0.23	0.00	0.10	0.07	0.06	0.07	0.01	0.01
1.06	1.22			1.6	0.22	0.40	0.31	0.17	0.25	0.40	0.33	0.24	0.39	0.31	0.32	0.32	0.32	0.00	0.14	0.12	0.11	0.11	0.01	0.01
1.08	1.29			1.8	0.31	0.58	0.46	0.26	0.40	0.61	0.51	0.38	0.59	0.49	0.39	0.39	0.39	0.00	0.17	0.17	0.16	0.16	0.01	0.01
1.00	1.00	0.8	1.0	1.0	0.05	0.05	0.04	0.06	0.05	0.05	0.04	0.05	0.05	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02	0.01	0.01	0.00	0.00
1.02	1.07			1.2	0.08	0.11	0.08	0.06	0.07	0.11	0.09	0.08	0.11	0.09	0.12	0.11	0.12	0.00	0.04	0.03	0.02	0.02	0.00	0.00
1.04	1.14			1.4	0.17	0.31	0.23	0.10	0.17	0.28	0.22	0.19	0.31	0.25	0.20	0.20	0.20	0.00	0.08	0.06	0.05	0.05	0.01	0.01
1.06	1.22			1.6	0.31	0.58	0.45	0.17	0.33	0.55	0.45	0.37	0.58	0.48	0.28	0.28	0.28	0.00	0.12	0.09	0.09	0.09	0.01	0.01
1.08	1.29			1.8	0.50	0.80	0.68	0.26	0.54	0.80	0.69	0.61	0.83	0.74	0.34	0.34	0.34	0.00	0.16	0.13	0.12	0.12	0.01	0.01
1.00	1.00	1.0	0.6	1.0	0.05	0.05	0.04	0.05	0.05	0.05	0.04	0.06	0.05	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.06	0.03	0.04	0.00	0.00
1.02	1.07			1.2	0.11	0.18	0.13	0.06	0.11	0.16	0.12	0.12	0.17	0.13	0.01	0.01	0.01	0.00	0.00	0.06	0.03	0.04	0.00	0.00
1.04	1.14			1.4	0.26	0.51	0.38	0.10	0.24	0.45	0.34	0.31	0.52	0.42	0.02	0.02	0.02	0.00	0.00	0.06	0.03	0.04	0.00	0.00
1.06	1.22			1.6	0.48	0.81	0.67	0.16	0.47	0.78	0.63	0.61	0.84	0.74	0.02	0.03	0.02	0.00	0.01	0.06	0.03	0.04	0.01	0.01
1.08	1.29			1.8	0.66	0.95	0.84	0.26	0.68	0.94	0.84	0.82	0.97	0.92	0.04	0.04	0.04	0.00	0.01	0.06	0.02	0.04	0.01	0.01
1.00	1.00	1.0	0.8	1.0	0.05	0.05	0.04	0.05	0.05	0.04	0.04	0.05	0.05	0.04	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.05	0.02	0.03	0.00	0.00
1.02	1.07			1.2	0.13	0.23	0.17	0.06	0.12	0.18	0.14	0.14	0.21	0.17	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.05	0.02	0.03	0.00	0.00
1.04	1.14			1.4	0.35	0.64	0.51	0.11	0.32	0.57	0.44	0.43	0.64	0.54	0.01	0.01	0.01	0.00	0.00	0.04	0.02	0.03	0.01	0.01
1.06	1.22			1.6	0.60	0.91	0.79	0.17	0.59	0.89	0.76	0.75	0.93	0.87	0.01	0.01	0.01	0.00	0.00	0.04	0.02	0.03	0.01	0.01
1.08	1.29			1.8	0.82	0.99	0.92	0.26	0.80	0.98	0.92	0.94	1.00	0.98	0.01	0.02	0.01	0.00	0.01	0.04	0.02	0.03	0.01	0.01
1.00	1.00	1.0	1.0	1.0	0.05	0.05	0.04	0.05	0.05	0.05	0.04	0.04	0.05	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04	0.02	0.03	0.00	0.00
1.02	1.07			1.2	0.16	0.28	0.21	0.07	0.14	0.22	0.17	0.18	0.26	0.21	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04	0.02	0.02	0.00	0.00
1.04	1.14			1.4	0.43	0.75	0.62	0.10	0.38	0.68	0.54	0.54	0.77	0.67	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.03	0.02	0.02	0.00	0.00
1.06	1.22			1.6	0.72	0.96	0.87	0.16	0.68	0.94	0.84	0.86	0.98	0.93	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04	0.02	0.02	0.01	0.01
1.08	1.29			1.8	0.90	1.00	0.96	0.27	0.88	1.00	0.96	0.98	1.00	0.99	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.03	0.02	0.02	0.01	0.01



Supplementary Figure 1. Power comparison of three exposure-biased sampling designs with a violation of G-E independence and exposure misclassification (sensitivity = 0.8; specificity = 0.8). Each row represents one of three tests: GxE interaction (ORgxe), joint marginal G and G-E interaction (MAg + ORgxe), or joint marginal E and GxE interaction (MAe + ORgxe). Each column designates one of three different approaches for estimating the GxE interaction parameter (CC = case-control, CO = case-only, EB = Empirical Bayes). Based on 5000 simulated datasets, 2500 cases and 2500 controls, genotype information on 1 marker, $OR_g = OR_e = 1$, a $D=0/E=1$ subsampling rate of 0.5 for Scheme 2, and $OR_{gxe} = 0.8$. Scheme 1: Genotype 50% of cases and 50% of controls including all $E=1$ and a random sample of $E=0$. Scheme 2: Genotype 50% of cases and 50% of controls including all $D=1/E=1$, 50% of $D=0/E=1$, and a random sample of $E=0$. Scheme 3: Randomly sample 50% of cases and 50% of controls for genotyping, irrespective of exposure status.



Supplementary Figure 2. Power comparison of three exposure-biased sampling designs with a violation of G-E independence and exposure misclassification (sensitivity = 0.8; specificity = 0.8). Each row represents one of three tests: GxE interaction (OR_{g^*e}), joint marginal G and GxE interaction ($MA_g + OR_{g^*e}$), or joint marginal E and G-E interaction ($MA_e + OR_{g^*e}$). Each column designates one of three different approaches for estimating the G-E interaction parameter (CC = case-control, CO = case-only, EB = Empirical Bayes). Based on 5000 simulated datasets, 2500 cases and 2500 controls, genotype information on 1 marker, $OR_g = OR_e = 1$, a $D=0/E=1$ subsampling rate of 0.5 for Scheme 2, and $OR_{ge} = 1.1$. Scheme 1: Genotype 50% of cases and 50% of controls including all $E=1$ and a random sample of $E=0$. Scheme 2: Genotype 50% of cases and 50% of controls including all $D=1/E=1$, 50% of $D=0/E=1$, and a random sample of $E=0$. Scheme 3: Randomly sample 50% of cases and 50% of controls for genotyping, irrespective of exposure status.