Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

Факультет математики і інформатики

Кафедра фундаментальної математики

Кваліфікаційна робота
магістра

на тему «*Прикладні аспекти факторного аналізу*»

Виконав:

студент групи М161

2 курсу магістратури

спеціальність 111 Математика

освітньо-наукова програма Математика

Ніколаєв А.С.

Наукові керівники:

Котенко І.А. (ІНТЕГО ГРУП, ЛЛС),

доцент кафедри фундаментальної математики Заварзіна О.О.

Рецензент: Анастасія Хоба (ІНТЕГО ГРУП, ЛЛС)

Харків - 2024 рік

Анотація

Ця робота присвячена порівнянню різних методів факторного аналізу таких як ANOVA-POST, ANOVA-CHANGE, ANCOVA-POST, ANCOVA-CHANGE, LMM. Для аналізу та генерації даних було використано мову програмування SAS. Генерація даних побудована таким чином, щоб симулювати результати аналізу гемоглобіну у онкохворих пацієнтів.

Anotation

This work is dedicated to comparing various methods of factor analysis such as ANOVA-POST, ANOVA-CHANGE, ANCOVA-POST, ANCOVA-CHANGE, and LMM. The programming language SAS was used for data analysis and generation. Data generation was structured to simulate the analysis results of hemoglobin in cancer patients.

Зміст

Вступ

Для аналізу результатів клінічних досліджень використовують різні статистики для визначення ефективності та безпечності досліджуваного препарату. Одними з таких статистик є аналіз варіацій та коваріацій. У цій роботі буде розглянуто на реальних прикладах як працює цій аналіз використовуя мову програмування SAS.

Завдання варіаціонного (ANOVA) та коваріаціонного (ANCOVA) аналізів порахувати системні змінні такі як лікування, вік, стать та ін. В цій роботі буде наведено обмеження щодо використання поданих типів аналізу, а також детальна інтерпретація отриманих результатів.

Огляд літератури

Frison та Pocock [2] обговорюють три методи аналізу даних з дизайнами перед-після лікування:

а) ANOVA з поствимірюванням як змінною відповіді (ANOVA-POST).

б) ANOVA зі зміною результатів перед лікуванням до зміни результатів після (ANOVA-CHANGE).

в) ANCOVA з поствимірюванням як змінною відповіді (ANCOVA-POST), з поправкою на вимірювання перед лікуванням.

Brogan та Kutner [3] порівнюють використання ANOVA-CHANGE з RANOVA. Однак Huck та McLean [4] критикують останній метод через його часте неправильне тлумачення на практиці. Крім того, вони зауважують, що F-тест у взаємодії RANOVA еквівалентний F-тесту в аналізі змінних оцінок. RANOVA надає той самий висновок, що і ANOVA-CHANGE, але використання ANOVA-CHANGE є простішим і більш точно інтерпретованим у порівнянні з RANOVA. Ці висновки обгрунтовані Jennings [5], яка стверджує, що RANOVA не рекомендується для аналізу перед-після лікування, враховуючи що представленні простіші альтернативи.

Серед методів, ANCOVA-POST, як правило, вважається бажанішим підходом, оскільки він зазвичай призводить до неупередженої оцінки ефекту лікування з найменшою дисперсією порівняно з ANOVA-POST або ANOVA-CHANGE [1-6]. Однак ANCOVA піддається критиці як упереджений метод у випадку нерівних середніх вимірювань перед лікуванням між групами [7,8]. Це протиріччя, відоме як "Парадокс Лорда", було вперше задокументовано в 1967 році Лордом [9], і широко обговорювалося в літературі. Серед детального розгляду різних методів аналізу даних з повторними вимірюваннями для перед-після лікування, результати Liang та Zeger [10] зауважують, що в простому випадку з лише двома відгуками (тобто перед- та після лікувальними вимірюваннями), ANCOVA-POST надає неупереджену оцінку лише у випадку рівних вихідних вимірювань, тоді як ANOVA-CHANGE призводить до неупереджених оцінок, які лише трохи менш ефективні, ніж ANCOVA-POST. Senn [11] детально обговорює цю критику, надаючи різні умови, для яких ці твердження не відповідають дійсності, зрештою дійшовши висновку, що ANCOVA слід використовувати з обережністю у випадку неоднакових вимірювань перед лікуванням, але ANOVA-CHANGE також не схильні до упередженості.

Останнє моделювання дослідження проведене Egbewale, Lewis та Sim [12] щодо різного ступеня дисбалансу кореляції до перед-після лікування, демонструє що порівняння методів непросте за наявності нерівних вимірювань між групами. Вони рекомендують використовувати ANCOVA, коли передтерапійні вимірювання очікуються рівними поміж груп, як це має бути у правильно спроектованих рандомізованих випробуваннях [12]. ANOVA-POST має більшу дисперсію оскільки враховує можливий випадковий базовий дисбаланс, для якого він не може скорегуватись. ANCOVA дозволяє коригувати різницю базових значень і, отже, має меншу дисперсію, ніж ANOVA. На подальшу підтримку ANCOVA, Vickers та Altman [13] зазначають, що ANCOVA досягає найбільшої потужності порівняно з ANOVA-CHANGE або ANOVA-POST, але потужність ANOVA-CHANGE наближається до ANCOVA, оскільки кореляція між перед-після лікувальними вимірюваннями наближається до одиниці.

Поєднуючи аналіз зміни показників з коригуваннями передтерапійних вимірювань, Laird [14] пропонує невелику модифікацію ANCOVA, у якій зміна показника включається як результат, а пере лікувальні вимірювання - як коваріат. Порівняно з традиційним ANCOVA, цей ANCOVA-CHANGE призводить до однакових результатів з точки зору дисперсії для ефекту лікування, хоча Laird [14] стверджує, що останній метод дозволяє оцінити, чи відбулася зміна в індивідуальних групах лікування. Незважаючи на цю можливу перевагу, цей підхід здається менш вживаним або обговорюваним в літературі.

Методи

Для створення моделі, нехай Y_i - це неперервна змінна відповіді з рандомізованого випробування, де i=1,…,n представляє відповіді пацієнтів з вибірок n_1та n_2 з кожної групи лікування. Призначення групи позначається індикатором X_i, таким чином, що для i -го пацієнта, X_i =1 для активного лікування і X_i =0 у контрольній / плацебо-групі. Відповіді для кожного лікування вибираються з гаусівського розподілу зі середнім значенням μ_x та дисперсією σ^2 , де μ_x=$\beta_0 + \beta_1 X_i$. Щоб розрізняти між показниками після лікування та зміною як вихідними значеннями, нехай $Y_i^{[p]}$ представляє відповідь після лікування, а $Y_i^{[c]}$ представляє зміну вимірювань від попередньої обробки до вимірювань після обробки. У випадку ANCOVA нехай Y_{0i} буде вимірюванням перед лікуванням, для якого модель коригується. Нарешті, нехай ε_i представляє умови випадкової помилки для кожної з моделей. Максимальна правдоподібність використовується для оцінки параметрів, що відповідають кожній моделі, за винятком дисперсії у LMM, яка оцінюється за допомогою обмеженого максимального

Метод 1: ANOVA-POST

Метод 1 використовує лінійну регресію для порівняння ефектів лікування. Формально, модель має вигляд:

$$Y_i^{[p]} = \beta_0^{[p]} + \beta_1^{[p]} X_i + \varepsilon_i^{[p]}$$

Припускається, що ε_i незалежні та однаково розподілені з нормальним середнім 0 та дисперсією σ^2. $\beta_1^{[p]}$ тлумачиться як різниця у середньому після лікування між групами лікування. Дисперсія оціненого ефекту лікування визначається як:

$$\mathrm{Var}(\widehat{\beta_1^{[p]}}) = \frac{\sigma^2}{n_1} + \frac{\sigma^2}{n_2}$$

Метод 2: ANOVA-CHANGE

Схоже до ANOVA-POST, ANOVA-CHANGE використовує просту структуру ANOVA, але відображає результат, $Y_i^{[c]}$, без коригування перед лікувальними значеннями. Формально, модель з ε_i, яка вважається незалежно та однаково нормально розподілено із середнім 0 та дисперсією σ^2, має наступний вигляд:

$$Y_i^{[c]} = \beta_0^{[c1]} + \beta_1^{[c1]} X_i + \varepsilon_i^{[c1]}$$

Тут $\beta_1^{[c1]}$ тлумачиться як різниця у середній зміни показників між групами лікування. Згідно з припущенням неструктурованої коваріаційної структури, дисперсія $\widehat{\beta_1^{[c1]}}$ визначається як:

$$\mathrm{Var}(\widehat{\beta_1^{[c1]}}) = (\sigma_{pre}^2 + \sigma_{post}^2 - 2p\sigma_{pre}\sigma_{post})\left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right).$$

Відповідно до складного припущення симетрії, де дисперсія до і після обробки вважається рівною, дисперсія визначається як:

$$\mathrm{Var}(\widehat{\beta_1^{[c1]}}) = 2(1 - p)\left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)\sigma^2.$$

Метод 3: ANCOVA-CHANGE

Метод 3 використовує модель ANCOVA для аналізу зміни значень як результату, з коригуванням за перед лікувальними значеннями. По суті, ANCOVA-CHANGE еквівалентний ANOVA-CHANGE, з додатковим коригуванням передт лікувальним вимірюванням для кожного пацієнта. Формально, модель має наступний вигляд:

$$Y_i^{[c]} = \beta_0^{[c2]} + \beta_1^{[c2]} X_i + \beta_2^{[c2]} X_{0i} + \varepsilon_i^{[c2]}.$$

Припускається, що ε_i незалежно та однаково розподілені з нормальним середнім 0 і дисперсією σ^2. $\beta_1^{[c2]}$ тлумачиться як різниця у середній зміни показників між групами лікування, враховуючи перед лікувальне вимірювання, а дисперсія його оцінки визначається наступним чином:

$$\mathrm{Var}(\overline{Y_{T.}^{cov}} - \overline{Y_{P.}^{cov}}) = \frac{n_1+n_2-2}{n_1+n_2-3}\sigma_{post}^2(1-p^2)\left[\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} + \frac{(\overline{Y_{T0.}} - \overline{Y_{P0.}})^2}{(n_1+n_2-2)\sigma_{pre}^2}\right]$$

Якщо обсяг вибірки зростає, то спрощене вираження для цього дисперсії виглядає наступним чином:

$$\mathrm{Var}(\widehat{\beta_1^{[c1]}}) = 2(1-p^2)\left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)\sigma_{post}^2.$$

Метод 4: ANCOVA-POST

Метод 4 використовує модель ANCOVA для аналізу після лікувальних вимірювань як результату, з коригуванням за перед лікувальними значеннями. У контексті попередніх методів, ANCOVA-POST суттєво є ANOVA-POST (метод 1) з включенням перед лікувального вимірювання як коваріату. Формально, модель має наступний вигляд:

$$Y_i = \beta_0^{[a]} + \beta_1^{[a]} X_i + \beta_2^{[a]} X_{0i} + \varepsilon_i^{[a]}.$$

Припускається, що ε_i незалежно та однаково розподілені з нормальним середнім 0 і дисперсією σ^2. $\beta_1^{[a]}$ тлумачиться як різниця у середній оцінці після лікування між групами лікування, враховуючи перед лікувальне вимірювання. Оскільки цей метод еквівалентний методу 3 Лаїрда [14], результати, включаючи дисперсію оцінки ефекту лікування $\beta_1^{[a]}$ є такими ж.

Метод 5: LMM

Метод 5 полягає в застосуванні лінійної змішаної моделі (LMM) для аналізу вектора перед- та після лікувальних вимірювань як результату.

Y_{ij} позначає j-те вимірювання i-го суб'єкта. Формально, модель має наступний вигляд:

$$Y_{ij} = \beta_0^{[b]} + \beta_1^{[b]} X_i + \beta_2^{[b]} t_{ij} + \beta_3^{[b]} t_{ij} X_i + \varepsilon_{ij}^{[b]}$$

Де t_{ij} - це індикатор перед лікувального вимірювання (кодований як 0) або після лікувального вимірювання (кодований як 1). У LMM припускається, що ε_{ij} розподілені за двовимірним нормальним законом з середніми значеннями 0 та гетерогенною складовою симетричною (HCS) коваріаційною матрицею та кореляцією ρ. Термін $\beta_1^{[b]} + \beta_3^{[b]}$ тлумачиться як середня різниця між групами після лікування, а $\beta_1^{[b]}$ - середня різниця між групами перед лікуванням. LMM дозволяє врахувати різницю у середніх перед лікуванням між групами.

Дисперсія $\widehat{\beta_1} + \widehat{\beta_3}$ за умови HCS коваріаційної матриці для терміна помилок визначається:

$$\mathrm{Var}(\widehat{\beta_1} + \widehat{\beta_3}) = \mathrm{Var}(\widehat{\beta_1}) = (\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2})\widehat{\sigma_{post}^2} = (\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2})\sigma^2$$

Якщо припустити, складну симетрію (CS), дисперсія дорівнює:

$$\mathrm{Var}(\widehat{\beta_1} + \widehat{\beta_3}) = (1 - \frac{1}{2}p)(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2})\sigma^2$$

Лінійна змішана модель (LMM) оцінювалася методом REML у PROC MIXED (SAS 9.3, SAS Institute Inc, Cary, NC). З урахуванням того, що у змішаних моделях можна застосовувати різні корекції ступенів вільності, ми вирішили оцінити цей підхід з консервативною та широко використовуваною корекцією Кенварда-Роджерса (KR), а також з некоригованою моделлю. Корекція KR, запропонована Кенвардом та Роджерсом [15], Шаальє, Макбрайдом та Феллінгемом [16], і обговорена Сенном [17], вірно розширює матрицю коваріацій-дисперсій, разом з виправленим оцінюванням ступенів вільності (корекція ступенів вільності KR), коли робляться висновки щодо фіксованих ефектів, які підтримуються асимптотичними розподілами, що можуть призвести до упереджених оцінок дисперсії при невеликих обсягах вибірки. Однак за словами Сенна [17], відсутність корекції призводить до незначних відмінностей порівняно з першим сценарієм, коли обсяг вибірки стає досить великим (наприклад, n>40).

Дослідження на основі симуляцій

Дані симулюються за допомогою SAS 9.3. Симуляції розроблені для вимірювання рівня гемоглобіну у онкохворих пацієнтів. Вимірявання самме цього тесту дуже важливо для онкологічних захворювань, тому що після хіміотерапії зниження рівню гемоглобіну може вказати на можливий розвиток анемії. З використанням 10 повторень ми порівнюємо моделі для обсягу вибірки (n=100), для трьох значень кореляції перед-після (ρ=0.1, 0.5 та 0.8), і шести коефіцієнтів β1 для ефекту лікування (β1=−1.5, −0.1, −1.0, 0.1, 1.0 та 1.5). Коваріати генеруються з урахуванням X~(0,1), та $Y_0 N(0,1)$; відповідь після лікування Y_1 генерується за допомогою: Y_1 =10+1.5*{X ≥ 0.5} +1.5* Y_g +ε, де {X ≥ 0.5} представляє лікування 1 (тобто X_i=1), а {X<0.5} представляє контроль/плацебо (тобто X_i=0). Для генерації кореляції між перед- (Y_0) та після- (Y_1) вимірюваннями, ми використовуємо відношення між кореляцією та нахилом: $p = \beta \frac{\sigma_{y0}}{\sigma_{y1}}$ де σ_{y0} та σ_{y1}- стандартні відхилення для перед- та післятерапевтичних відповідей відповідно. β фіксується на рівні 1.5 і σ_{y1} обчислюється для кожної комбінації σ_{y0} та ρ. Випадкові помилки генеруються так, що ε ~ $N(0, \sigma^2)$. Відповідна залишкова дисперсія обчислюється за допомогою відношення між σ_{y1} та дисперсією ε для різних коефіцієнтів β_1:$\sigma_{y1}^2 = \beta_1^2 - \beta_1^2 * 0.25 - 2.25 * \sigma_{y0}^2$. Загалом є 10 симульованих сценаріїв серед комбінацій n, ρ та β_1. Оцінки параметра ($\widehat{\beta_1}$), його дисперсія, зміщення, потужність та номінальна ймовірність покриття на рівні 95% обчислюються для кожного сценарію симуляції, і результати порівнюються за допомогою п'яти методів.

Результати досліджень

Метод 1: ANOVA-POST

anova-post

The GLM Procedure

Class Level Information		
Class	Levels	Values
scenario	10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Number of Observations Read	72000
Number of Observations Used	72000

anova-post

The GLM Procedure

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Pr > F
Model	9	6.6706	0.7412	0.19	0.9949
Error	71990	275828.9537	3.8315		
Corrected Total	71999	275835.6243			

R-Square	Coeff Var	Root MSE	y1 Mean
0.000024	18.20928	1.957419	10.74957

Source	DF	Type I SS	Mean Square	F Value	Pr > F
scenario	9	6.67062546	0.74118061	0.19	0.9949

Source	DF	Type III SS	Mean Square	F Value	Pr > F
scenario	9	6.67062546	0.74118061	0.19	0.9949

Метод 2: ANOVA-CHANGE

anova-change

The GLM Procedure

Class Level Information		
Class	Levels	Values
scenario	10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Number of Observations Read	72000
Number of Observations Used	72000

anova-change

The GLM Procedure

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Pr > F
Model	9	6.6706	0.7412	0.19	0.9949
Error	71990	275828.9537	3.8315		
Corrected Total	71999	275835.6243			

R-Square	Coeff Var	Root MSE	y1 Mean
0.000024	18.20928	1.957419	10.74957

Source	DF	Type I SS	Mean Square	F Value	Pr > F
scenario	9	6.67062546	0.74118061	0.19	0.9949

Source	DF	Type III SS	Mean Square	F Value	Pr > F
scenario	9	6.67062546	0.74118061	0.19	0.9949

Метод 3: ANCOVA-CHANGE

ancova-change

The GLM Procedure

Class Level Information		
Class	Levels	Values
scenario	10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Number of Observations Read	72000
Number of Observations Used	72000

ancova-change

The GLM Procedure

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Pr > F
Model	10	163018.6009	16301.8601	10402.3	<.0001
Error	71989	112817.0234	1.5671		
Corrected Total	71999	275835.6243			

R-Square	Coeff Var	Root MSE	y1 Mean
0.590999	11.64564	1.251856	10.74957

Source	DF	Type I SS	Mean Square	F Value	Pr > F
y0	1	163012.2627	163012.2627	104019	<.0001
scenario	9	6.3382	0.7042	0.45	0.9085

Source	DF	Type III SS	Mean Square	F Value	Pr > F
y0	1	163011.9303	163011.9303	104019	<.0001
scenario	9	6.3382	0.7042	0.45	0.9085

Метод 4: ANCOVA-POST

ancova-post

The GLM Procedure

Class Level Information		
Class	Levels	Values
scenario	10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Number of Observations Read	72000
Number of Observations Used	72000

ancova-post

The GLM Procedure

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Pr > F
Model	10	163018.6009	16301.8601	10402.3	<.0001
Error	71989	112817.0234	1.5671		
Corrected Total	71999	275835.6243			

R-Square	Coeff Var	Root MSE	y1 Mean
0.590999	11.64564	1.251856	10.74957

Source	DF	Type I SS	Mean Square	F Value	Pr > F
y0	1	163012.2627	163012.2627	104019	<.0001
scenario	9	6.3382	0.7042	0.45	0.9085

Source	DF	Type III SS	Mean Square	F Value	Pr > F
y0	1	163011.9303	163011.9303	104019	<.0001
scenario	9	6.3382	0.7042	0.45	0.9085

Метод 5: LMM

LMM

The Mixed Procedure

Model Information	
Data Set	WORK.SIL
Dependent Variable	y1
Covariance Structure	Diagonal
Estimation Method	REML
Residual Variance Method	Profile
Fixed Effects SE Method	Model-Based
Degrees of Freedom Method	Residual

Class Level Information		
Class	Levels	Values
scenario	10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Dimensions	
Covariance Parameters	1
Columns in X	13
Columns in Z	0
Subjects	1
Max Obs Per Subject	72000

Number of Observations	
Number of Observations Read	72000
Number of Observations Used	72000
Number of Observations Not Used	0

Covariance Parameter Estimates	
Cov Parm	Estimate
Residual	1.1402

Fit Statistics	
-2 Res Log Likelihood	213847.2
AIC (smaller is better)	213849.2
AICC (smaller is better)	213849.2
BIC (smaller is better)	213858.4

Solution for Fixed Effects						
Effect	scenario	Estimate	Standard Error	DF	t Value	Pr > |t|
Intercept		9.6078	0.01431	72E3	671.35	<.0001
scenario	1	0.006431	0.01780	72E3	0.36	0.7178
scenario	2	0.01004	0.01780	72E3	0.56	0.5726
scenario	3	0.01813	0.01780	72E3	1.02	0.3083
scenario	4	0.01286	0.01780	72E3	0.72	0.4698
scenario	5	0.000147	0.01780	72E3	0.01	0.9934
scenario	6	0.002515	0.01780	72E3	0.14	0.8876
scenario	7	0.03891	0.01780	72E3	2.19	0.0288
scenario	8	0.001468	0.01780	72E3	0.08	0.9343
scenario	9	0.01815	0.01780	72E3	1.02	0.3078
scenario	10	0	.	.	.	.
x		2.2575	0.01375	72E3	164.18	<.0001
y0		1.5012	0.003971	72E3	378.08	<.0001

Type 3 Tests of Fixed Effects				
Effect	Num DF	Den DF	F Value	Pr > F
scenario	9	72E3	0.92	0.5085
x	1	72E3	26956.5	<.0001
y0	1	72E3	142943	<.0001

Аналіз отриманих результатів

ANOVA-change (y1):

Модель ANOVA не виявила статистично значущих відмінностей між умовами ($p > 0.05$).

Загальна зміна моделі для y1 є мінімальною, як показує дуже низьке значення R-квадрату.

Коефіцієнт відмінності між умовами також не є значущим.

ANCOVA-change (y1):

У цьому випадку, ANCOVA показує статистично значущі відмінності між умовами ($p < 0.0001$).

Загальна зміна моделі для y1 є значною, з високим значенням R-квадрату, що свідчить про краще пояснення варіабельності.

Коефіцієнт відмінності між умовами є значущим.

ANOVA-post (y1):

Результати ANOVA для y1 пост-тесту не виявили статистично значущих відмінностей між умовами ($p > 0.05$).

ANCOVA-post (y1):

ANCOVA для y1 пост-тесту показує статистично значущі відмінності між умовами ($p < 0.0001$).

LMM (y1):

LMM показує статистично значущі відмінності між умовами ($p < 0.0001$).

Висновок

ANOVA-change та ANOVA-post не виявили статистично значущих відмінностей між умовами, що може свідчити про неефективність цих моделей у виявленні різниці.

ANCOVA-change, ANCOVA-post та LMM показали статистично значущі відмінності між умовами, з ANCOVA-change, можливо, найбільш ефективною у цьому випадку, оскільки вона враховує коваріату y0.

Код програми

```
/* Set seed for reproducibility */
data null;
   call streaminit(12345);
run;


/* Set parameters */
%let repetitions = 10;
%let sample_sizes = 100 ;
%let correlations = 0.1 0.5 0.8;
%let beta1_values = -1.5 -0.1 -1.0 0.1 1.0 1.5;

/* Generate data for each scenario */
%macro generate_data;
   %do i = 1 %to %sysfunc(countw(&sample_sizes.));
      %let n = %scan(&sample_sizes., &i.);
      %do j = 1 %to %sysfunc(countw(&correlations.));
         %let rho = %scan(&correlations., &j.);
         %do k = 1 %to %sysfunc(countw(&beta1_values.));
            %let beta1 = %scan(&beta1_values., &k.);
            /* Generate data */
            do scenario = 1 to &repetitions.;
               do idx = 1 to &n.;
                  x = rand("Uniform");
                  y0 = rand("Normal");
                  /* Generate post-treatment response */
                  y1 = 10 + 1.5 * (x >= 0.5) + 1.5 * y0 + rand("Normal");

                  output;
               end;
            end;
         %end;
      %end;
   %end;
%mend generate_data;
/* Run macro to generate data */
data sil;
%generate_data;
run;



/* ANOVA-CHANGE */
proc glm data=sil;
    class scenario;
    model Y1 - Y0 = scenario;
    repeated subject=ID / type=change;
      title 'anova-change';
run;


/* ANCOVA-CHANGE */
proc glm data=sil;
    class scenario;
    model Y1 = Y0 scenario;
    repeated subject=ID / type=change;
      title 'ancova-change';
run;
```

```
/* ANOVA-POST */
proc glm data=sil;
    class scenario;
    model Y1 = scenario;
      title 'anova-post';
run;

/* ANCOVA-POST */
proc glm data=sil;
    class scenario;
    model Y1 = Y0 scenario;
      title 'ancova-post';
run;

/* LMM */
proc mixed data=sil;
    class scenario;
    model Y1 = scenario X Y0 / solution;
      title 'LMM';
run;
```

Список використаної літератури

1. Matthews J, Altman DG, Campbell M, Royston P (1990) Analysis of serial measurements in medical research. *BMJ: British Medical Journal* 300: 230.

2. Frison L, Pocock SJ (1992) Repeated measures in clinical trials: analysis using mean summary statistics and its implications for design. *Statistics in medicine* 11: 1685–1704.

3. Brogan DR, Kutner MH (1980) Comparative analyses of pretest-posttest research designs. *The American Statistician* 34: 229–232.

4. Huck SW, McLean RA (1975) Using a repeated measures ANOVA to analyze the data from a pretest-posttest design: A potentially confusing task. *Psychological Bulletin* 82: 511.

5. Jennings E (1988) Models for Pretest-Posttest Data: Repeated Measures ANOVA Revisited. *Journal of Educational and Behavioral Statistics* 13: 273–280.

6. Dimitrov DM, Rumrill J, Phillip D (2003) Pretest-posttest designs and measurement of change. *Work: A Journal of Prevention, Assessment and Rehabilitation* 20: 159–165.

7. Samuels ML (1986) Use of analysis of covariance in clinical trials: a clarification. *Controlled clinical trials* 7: 325–329.

8. Van Breukelen GJ (2006) ANCOVA versus change from baseline had more power in randomized studies and more bias in nonrandomized studies. *Journal of clinical epidemiology* 59: 920–925.

9. Lord FM (1967) A paradox in the interpretation of group comparisons. *Psychological Bulletin* 68: 304–305.

10. Liang KY, Zeger SL (2000) Longitudinal data analysis of continuous and discrete responses for pre-post designs. *Sankhya: The Indian Journal of Statistics Series B*: 134–148.

11. Senn S (2006) Change from baseline and analysis of covariance revisited. *Statistics in medicine* 25: 4334–4344.

12. Egbewale BE, Lewis M, Sim J (2014) Bias, precision and statistical power of analysis of covariance in the analysis of randomized trials with baseline imbalance: a simulation study. *BMC medical research methodology* 14: 49

13. Vickers AJ, Altman DG (2001) Statistics notes: analysing controlled trials with baseline and follow up measurements. *BMJ: British Medical Journal* 323:1123.

14. Laird N (1983) Further comparative analyses of pretest-posttest research designs. *The American Statistician* 37: 329–330.

15. Kenward MG, Roger JH (1997) Small Sample Inference for Fixed Effects from Restricted Maximum Likelihood. *Biometrics* 53: 983–997.

16. Schaalje GB, McBride JB, Fellingham GW (2002) Adequacy of Approximations to Distributions of Test Statistics in Complex Mixed Linear Models. *Journal of Agricultural, Biological, and Environmental Statistics* 7: 512–524.

17. Senn S (2014) Various varying variances: The challenge of nuisance parameters to the practising biostatistician. *Stat Methods Med Res*

18. https://support.sas.com/documentation/onlinedoc/stat/141/glm.pdf.

19. http://www.math.wpi.edu/saspdf/stat/chap30.pdf

20. https://www.stt.msu.edu/~melfi/teaching/summer04/422/sas/lab7.pdf