Analiza bioekvivalencije

Jelić, Mateja

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:260543

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

PRIRODOSLOVNO–MATEMATIČKI FAKULTET

MATEMATIČKI ODSJEK

Mateja Jelić

ANALIZA BIOEKVIVALENCIJE

Diplomski rad

Voditelj rada:
Doc. dr. sc. Vesna Lužar-Stiffler

Zagreb, rujan, 2017

Ovaj diplomski rad obranjen je dana _____ pred ispitnim povjerenstvom u sastavu:

1. _____, predsjednik
2. _____, član
3. _____, član

Povjerenstvo je rad ocijenilo ocjenom _____.

Potpisi članova povjerenstva:

1. _____
2. _____
3. _____

Hvala Trojedinom Bogu na providnosti i daru strpljivosti i
sv. Antunu, zaštitniku mog studiranja.

Hvala mojim roditeljima koji su mi bili neizmjerna podrška i
prijateljicama Mii i Kristini što su mi svaki dan mog studiranja učinili posebno radosnim.

Hvala mentorici Vesni na svakoj pomoći.

Sadržaj

Sadržaj **iv**

Uvod **2**

1 Randomizacija i paralelni dizajn **3**
1.1 Randomizacija 3
1.2 Paralelni dizajn 3
1.3 Primjer paralelnog dizajna 4

2 Problem bioekvivalencije **7**
2.1 Test, pouzdani interval 8

3 Istraživački problem **11**
3.1 Rezultati za $\gamma_1 = 0, \gamma_2 = 0$ 13
3.2 Rezultati za $\gamma_1 = 2, \gamma_2 = 11$ 25

Bibliografija **33**

A SAS kod **36**

Uvod

Pojam *bioraspoloživost* skraćenica je od *biološka raspoloživost*. Tijekom godina, definicija bioraspoloživosti se jako mijenjala, no danas se uzima ona od FDA (United States Food and Drug Administration). Bioraspoloživost se tako definira kao brzina i mjera u kojoj se aktivni sastojci lijeka ili njezin terapeutski dio apsorbira i postaje dostupno mjestu djelovanja lijeka. *Komparativna raspoloživost* bavi se usporedbom bioraspoloživosti različitih formulacija istog lijeka ili pak različitih lijekova. Ako se za dvije formulacije istog lijeka ili za dva lijeka kaže da su *bioekvivalentni*, to znači da će oni dati isti terapeutski učinak, odnosno da su terapeutski ekvivalentni. Još, dva lijeka su *farmaceutski bioekvivalentna* ako sadrže istu količinu aktivnih sastojaka. Također, oni su *farmaceutski alternativni* jedan drugom ako oba imaju identičan terapeutski dio, ali ne nužno u istom kemijskom obliku ili u istom obliku i dozi. Tako, dva lijeka su bioekvivalentna ako su farmaceutski bioekvivalentna ili ako su farmaceutski alternativna i njihova brzina i mjera apsorbcije ne pokazuju statistički značajnu razliku kada se primijenjuju u istoj terapeutskoj molarnoj dozi pod istim uvjetima (vidi [4]).

Zadnjih nekoliko godina, generički lijekovi postali su jako popularni. Prema [6], definiramo ih kao farmaceutski proizvod u pravilu namijenjen kao zamjenski proizvod umjesto prvog originalnog lijeka, koji se obično proizvodi bez dozvole proizvođača prvog originalnog lijeka i stavlja se u promet nakon isteka patentnih prava. Postoje dva razloga zašto je studij bioekvivalencije od velike značajnosti, kako za inovatorske tvrtke, tako i za one koje se bave izradom generičkih lijekova. Prvo, ukoliko tvrtka generičkih lijekova ima dokaz bioekvivalencije, FDA više ne zahtjeva dopuštenje od NDA (New Drug Application) koje pokazuje efikasnost, sigurnost i korist, odnosno rizik lijeka. Drugo, ukoliko na tržište izlazi nova formulacija nekog lijeka, tada FDA zahtjeva bioekvivalenciju takvog novog lijeka s tim lijekom od kojeg se čini nova formulacija.

Kada se lijek unese u ljudski organizam, ono prolazi kroz nekoliko faza: absorbcije, distribucije, metabolizma i eliminacije unutar tijela. Bioraspoloživost se može odrediti pomoću farmakokinetičkih mjerenja koji se mogu procijeniti iz krvne ili plazma koncentracijske krivulje dobivene praćenjem davanja lijeka kroz vrijeme. Načini doziranja koji se obično gledaju su tablete, kapsule, prah i tekuće suspenzije. Za dani lijek se obično radi više oblika doziranja (formulacija), ovisno o njihovoj namjeni. Na primjer, za djecu

i starije osobe puno su praktičniji lijekovi u formi tekuće suspenzije (sirupi), nego li oni u krutom obliku. U praksi, svakako je najčešći oblik uzimanja lijeka oralno u krutom obliku (dakle, tablete i kapsule). Kako bi se apsorbirali, kruti oblici doziranja se moraju otopiti, a samo vrijeme otapanja ovisi o njihovoj veličini. Sam lijek se može unjeti u organizam na dva načina. Enteralno, tj. kroz probavni trak, što uključuje uzimanje na usta, pod jezik ili kroz debelo crijevo, te parenteralno, čime se mimoilazi probavni trak, tako da se lijek unese direktno u tkivo (infuzijske otopine), ubrizga u venu (intravenski), itd.

Kako bilo, različiti oblici doziranja i različiti načini unošenja lijeka utječu na bioraspoloživost lijeka. Bioekvivalencija stoga nastoji usporediti različite formulacije istog lijeka, generičkog produkta i inovatorskog koji imaju iste aktivne sastojke, a različit način uzimanja.

Sama analiza bioekvivalencije može biti provedena in-vitro ili in-vivo testovima. In-vitro testovi koriste se za *paralelni dizajn* studija bioekvivalencije, dok su za *cross-over dizajn* in-vivo testovi. U prvom poglavlju ću tako opisati dizajn koji sam koristila u svom istraživanju, a to je paraleni dizajn. U drugom poglavlju obradit ću teorijsku pozadinu vezanu za test koji se koristi kod analize bioekvivalencije, a to je TOST test (*eng. "Two one-sided test"*), te teorijsku pozadinu za pouzdane intervale testa, dok je treće poglavlje istraživački dio. U tom dijelu ću s obzirom na dvije distribucije podataka ispitati utjecaj veličine grupa podataka i njihovih varijanci na snagu TOST-a.

Poglavlje 1

Randomizacija i paralelni dizajn

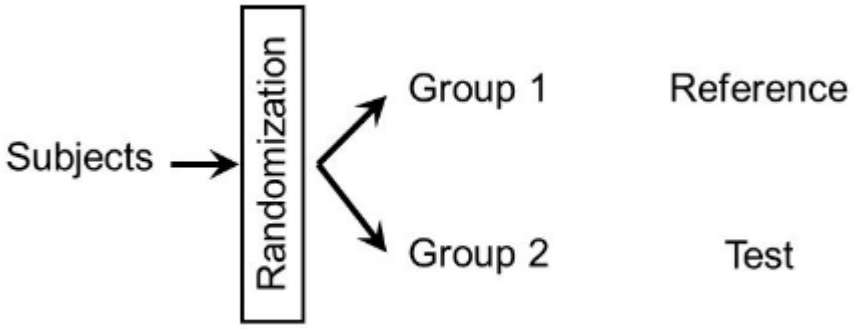
1.1 Randomizacija

Statistički zaključci su obično doneseni pod pretpostavkom da su greške observacija nezavisne i slučajne. Randomizacija tako osigurava valjanost tih pretpostavki. Što će zapravo biti slučajno, ovisi o vrsti dizajna. Kod paralelnog dizajna gdje uspoređujemo dvije vrste formulacija nekog lijeka, na slučajan način dodijeljujemo subjekte formulaciji koju će primiti. Za cross-over dizajn formulacije su slučajno dodijeljene unutar subjekta, pa tako subjekt reprezentira restrikciju cijele randomizacije.

1.2 Paralelni dizajn

Paralelni dizajn je cijeli slučajan dizajn u kojem svaki subjekt prima jednu, i samo jednu formulaciju lijeka odabranu slučajno. Ovisno o broju grupa koje imamo, najjednostavniji paralelni dizajn je onaj s dvije grupe koji dakle uspoređuje dvije formulacije lijeka. Svaka grupa obično ima jednaki broj subjekata, no u istraživačkom dijelu ću imati slučaj i s različitim brojem subjekata po grupi. Primjer paralelnog dizajna u dvije grupe dan je na slici 1.1.

Unatoč svojoj jednostavnosti, paralelni dizajn ipak nije prikladniji od cross-over-a. Naime, to je zbog varijacija u observacijama koje se sastoje od varijacija unutar i između subjekta. Obično se procjena bioekvivalencije formulacija bazira na varijaciji unutar subjekta, a kod paralelnog dizajna nema razlike u tim dvjema varijacijama pošto subjekt prima samo jedan lijek tokom cijelog studija. Ipak, paralelni dizajn se može koristiti u tom



Slika 1.1: Paralelni dizajn u dvije grupe

tzv. ABE studiju (*Average bioavailability*), no općenito će dati manje precizne statističke zaključke od cross-over dizajna.

Postoje i neke situacije u kojima je ipak paralelni dizajn bolji od cross-over dizajna. Na primjer, ako je poznato da lijeku treba puno vremena da izgubi pola svoje aktivnosti, tada cross-over nije prikladan jer je za takav dizajn potrebno i vrijeme 'ispiranja' lijeka, što će onda sve skupa vremenski jako odužiti studiju. Isto, ukoliko su u studiju uključeni jako bolesni pacijenti, preporuča se paralelni dizajn kako bi studij mogao brzo završiti.

Paralelni dizajn se tako može koristiti kao zamjena za cross-over ako je varijacija između subjekta relativno mala u usporedbi s varijacijom unutar subjekta; ako je lijek jako otrovan te ima jako dugo vrijeme eliminacije; ako se populacija sastoji od jako bolesnih pacijenata te ako je povečanje broja subjekata puno jeftinije od dodavanja novog perioda tretmana ([4], str. 37).

1.3 Primjer paralelnog dizajna

Za vidjeti kako se primjenjuje paralelni dizajn te kako se iščitavaju rezultati studija, pogledajmo sljedeći primjer koji je preuzet s interneta (vidi [1]). Iako je primjer dan za cross-over dizajn, preformulirat ćemo ga u paralelni dizajn. Imamo 12 subjekata gdje prvo primaju testni, a zatim referentni lijek. Pretpostavit ćemo da su testna mjerenja mjerenja prve grupe, dok su referentna mjerenja mjerenja druge grupe te da su ti subjekti, kojih mi sada imamo 24, slučajno dodijeljena jednoj od grupa.

Stoga je i kod malo drugačiji od onoga koji stoji u [3]:

```
data auc;
    input TestAUC RefAUC @@;
    auc=testauc;
    product="TEST";
    output;
    auc=refauc;
    product="REF";
    output;
    datalines;
    103.4 90.11 59.92 77.71 68.17 77.71 94.54 97.51
    69.48 58.21 72.17 101.3 74.37 79.84 84.44 96.06
    96.74 89.30 94.26 97.22 48.52 61.62 95.68 85.80
    ;
run;

proc sort data=auc;
    by descending product;
run;

proc ttest data=auc dist=lognormal tost(0.85, 1.176) order=data;
    var auc;
    class product;
run;
```

Kao rezultat, između ostaloga, dobili smo tablice:

product	Method	Geometric Mean	95% CL Mean		Coefficient of Variation	95% CL CV	
TEST		78.3150	67.6730	90.6306	0.2329	0.1639	0.4056
REF		83.2077	74.2931	93.1920	0.1798	0.1269	0.3099
Ratio (1/2)	Pooled	0.9412	0.7907	1.1203	0.2079	0.1601	0.2975
Ratio (1/2)	Satterthwaite	0.9412	0.7902	1.1210			

TOST Level 0.05 Equivalence Analysis

product	Method	Geometric Mean	Lower Bound		90% CL Mean			Upper Bound	Assessment
Ratio (1/2)	Pooled	0.9412	0.85	>	0.8148	1.0872	<	1.176	Not equivalent
Ratio (1/2)	Satterthwaite	0.9412	0.85	>	0.8145	1.0876	<	1.176	Not equivalent

Iz tablice 'TOST Level 0.05 Equivalence Analysis' možemo iščitati zaključak ekvivalencije: Not equivalent. To znači da nismo odbacili hipotezu neekvivalencije H_0, odnosno te dvije formulacije lijeka nisu statistički ekvivalentne. Taj rezultat imamo i za pooled i za satterthwaite metodu. Pooled metoda koristi se kod jednakih varijanci, dok se druga koristi kod nejednakih varijanci. Test jednakosti varijanci čitamo iz tablice 'Equality of variances' koja je također jedna od output tablica naredbe *proc ttest*.

Također, uočimo da su granice ekvivalencije u našoj tablici (0.85, 1.176). To je uobičajena vrijednost granica ekvivalencije kod paralelnog dizajna, dok je kod cross-over dizajna ona (0.80, 1.25), što vidimo i u [1]. Razlog tomu je što je obično kod in-vitro testova varijanca manja nego kod in-vivo testova.

Poglavlje 2

Problem bioekvivalencije

Koncentracija mjerena po vremenu povezana je s poligonalnom krivuljom PIK (površina ispod krivulje), C_v (vršna koncentracija), T_v (vrijeme do vršne koncentracije lijeka). Površina ispod krivulje je čimbenik kojim se izražava količina djelatne tvari koja je s mjesta apsorbcije ušla u sistemsku cirkulaciju. Vršna koncentracija je najveća izmjerena koncentracija u periodu uzorkovanja, dok je T_v vrijeme od primjene lijeka do najviše izmjerene koncentracija. Dva lijeka su bioekvivalentna ako su populacijske sredine od PIK-a i C_v-a dovoljno blizu (vidi [7]).

Neka je μ_T populacijska sredina PIK-a za testnu grupu te μ_R populacijska sredina PIK-a referentne grupe. Da bi utvrdili bioekvivalenciju, testiramo sljedeće hipoteze:

$$H_0 : \ \frac{\mu_T}{\mu_R} \leq \delta_L \ \text{ ili } \ \frac{\mu_T}{\mu_R} \geq \delta_U$$

vs.

$$H_1 : \ \delta_L < \frac{\mu_T}{\mu_R} < \delta_U \tag{2.1}$$

Vrijednosti δ_L i δ_U su zadane granice ekvivalencije koje govore koliko 'blizu' trebaju biti dva lijeka da bi utvrdili bioekvivalenciju. U radu koristim granice $\delta_U = 1.175$ i $\delta_L = 1/1.175 = 0.85$. Često se uzima logaritam hipoteze (2.1) te ona postaje sljedeća hipoteza:

$$H_0 : \ \eta_T - \eta_R \leq \theta_L \ \text{ ili } \ \eta_T - \eta_R \geq \theta_U$$

vs.

$$H_1 : \ \theta_L < \eta_T - \eta_R < \theta_U \tag{2.2}$$

Dakle, $\eta_T = \log(\mu_T)$, $\eta_R = \log(\mu_R)$, $\theta_U = \log(\delta_U)$ i $\theta_L = \log(\delta_L)$. Uočimo da je $\theta_U = -\theta_L$, odnosno simetrični su oko nule.

Pogreška prve vrste je odbacivanje hipoteze H_0 ako je H_0 istinita. Samim time, *razina značajnosti testa* α je vjerojatnost odbacivanja nulte hipoteze ako je H_0 istinita. Prema tome, u testiranju (2.1) ili (2.2), pogreška prve vrste je deklarirati da su dva lijeka bioekvivalentna, kad zapravo nisu. Za razinu značajnosti testa obično se uzimaju male vrijednosti, npr. $\alpha = 0.05$.

2.1 Test, pouzdani interval

Neka su X^* i Y^* redom originalna mjerenja testne i referentne grupe, te neka su $X = \log(X^*)$ i $Y = \log(Y^*)$. Nadalje, neka su (η_T, σ^2) i (η_R, σ^2) logonormalni parametri za X^* i Y^*, redom. Tada je sredina testne i referentne grupe jednaka $\mu_T = \exp(\eta_T + \sigma^2/2)$ i $\mu_R = \exp(\eta_R + \sigma^2/2)$. Uvjet

$$\delta_L < \frac{\mu_T}{\mu_R} = \exp(\eta_T - \eta_R) < \delta_R$$

postaje ekvivalentan s

$$\theta_L < \eta_T - \eta_R < \theta_U \tag{2.3}$$

gdje su $\theta_U = \log(\delta_U)$, $\theta_L = \log(\delta_L)$ unaprijed poznate konstante. Obično se koristi oblik hipoteze (2.1) i test se bazira na log transformiranim podacima koji su normalne distribucije s parametrima sredina η_T i η_R i zajedničkom varijancom σ^2.
Hipoteza (2.2) se može rastaviti na dva skupa jednostranih hipoteze:

$$H_{01} : \eta_T - \eta_R \leq \theta_L \quad \text{vs.} \quad H_{a1} : \eta_T - \eta_R > \theta_L$$

i

$$H_{02} : \eta_T - \eta_R \geq \theta_U \quad \text{vs.} \quad H_{a2} : \eta_T - \eta_R < \theta_U \tag{2.4}$$

Ukoliko odbacimo H_{01} u korist H_{a1}, te odbacimo H_{02} u korist H_{a2}, zaključujemo (2.3). Dakle, η_T i η_R su ekvivalentni. Odbaciti H_{01} i H_{02} u (2.4) ekvivalentno je odbacivanju H_0 u (2.2).

Ovakav test (2.4) naziva se *"dva jednostrana testa"*, eng. *"two one-sided test"*, odakle i skraćenica TOST. Prvi matematičar koji je predstavio TOST proceduru baziranu na (2.4) je Schuirmann (1987). Predstavljeni test (2.4) daje zaključak bioekvivalencije za η_T i η_R na razini značajnosti α ako, i samo ako, H_{01} i H_{02} su odbačene na toj istoj razini značajnosti α.

Neka je razlika sredina $\eta_d = \eta_T - \eta_R$ procijenjena s $D = \bar{X} - \bar{Y}$, gdje su $\bar{X}$ i $\bar{Y}$ aritmetičke sredine mjerenja X, odnosno Y. *Aritmetičku sredinu* mjerenja X definiramo kao sumu

observacija podijeljenu s brojem observacija, tj. $\bar{X} = \frac{\sum_{i=1}^{N} X_i}{N}$, gdje su X_1,...,X_N N vrijednosti observacije.
Neka su s_x i s_y procjene standardnih devijacija za X i Y. Tada je pooled procjena zajedničke varijance dana s:

$$s_p{}^2 = \frac{(n_1 - 1)s_x{}^2 + (n_2 - 1)s_y{}^2}{n_1 + n_2 - 2}$$

gdje su n_1 i n_2 duljina uzorka testne i referentne grupe, redom.

Uz pretpostavku normalnosti, dva skupa jednostranih testova mogu se testirati običnim jednostranim t-testom. Zaključujemo da su η_T i η_R ekvivalentni ako

$$T_L = \frac{D - \theta_L}{s_d \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}} > t(\alpha, n_1 + n_2 - 2)$$

i

$$T_U = \frac{D - \theta_U}{s_d \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}} > -t(\alpha, n_1 + n_2 - 2) \tag{2.5}$$

Procedura dva jednostrana t testa je ekvivalentna pristupu klasičnih pouzdanih intervala, odnosno ako je klasični (1-2α)×100% pouzdan interval za $\eta_T - \eta_R$ unutar (θ_L, θ_U), tada su obje H_{01} i H_{02} odbačene na razini α od TOST procedure. Klasični (1-2α)×100% pouzdan interval je baziran na sljedećoj t statistici:

$$T = \frac{D - \eta_d}{s_d \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}}$$

Pod pretpostavkom normalnosti, T ima centralnu t distribuciju s $n_1 + n_2 - 2$ stupnjeva slobode. Nadalje, klasični (1-2α)×100% pouzdan interval za $\eta_T - \eta_R$ je:

$$L_1 = D - t(\alpha, n_1 + n_2 - 2)s_d \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}$$

te

$$U_1 = D + t(\alpha, n_1 + n_2 - 2)s_d \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}$$

Dijeljenjem toga s $\bar{Y}$ dobijemo (1-2α)×100% pouzdan interval za η_T/η_R, odnosno:

$$L_2 = (L_1/\bar{Y} + 1) \times 100\%$$
$$U_2 = (U_1/\bar{Y} + 1) \times 100\%$$

Ukoliko imamo nejednake varijance, odnosno slučaj da je testna grupa distribucije $(\eta_T, {\sigma_x}^2)$, a referentna $(\eta_R, {\sigma_y}^2)$, koristimo Satterthwaite aproksimaciju standardne pogreške (vidi [3]):

$$SE_s = \sqrt{\frac{{s_x}^2}{n_1} + \frac{{s_y}^2}{n_2}}$$

Broj stupnjeva slobode više nije $n_1 + n_2 - 2$, nego se računa sljedećom formulom:

$$df_s = \frac{(\frac{{s_x}^2}{n_1} + \frac{{s_y}^2}{n_2})^2}{\frac{1}{n_1-1}(\frac{{s_x}^2}{n_1})^2 \frac{1}{n_2-1}(\frac{{s_y}^2}{n_2})^2}$$

Satterthwaite (1-2α)×100% pouzdan interval za $\eta_T - \eta_R$ je dan s:

$$L_{1s} = D - t(\alpha, df_s)\, SE_s$$

te

$$U_{1s} = D + t(\alpha, df_s)\, SE_s$$

Neka su θ_L i θ_U redom donja i gornja granica ekvivalencije za razliku sredina te δ_L i δ_U redom donja i gornja granica ekvivalencije za omjer sredina grupa. Tada zaključujemo ekvivalenciju ako je

$$(L_1, U_1) \in (\theta_L, \theta_U)$$
$$\text{ili} \quad (L_2, U_2) \in (\delta_L, \delta_U)$$

Sam koncept (1-2α)×100% pouzdanog intervala za razliku $\eta_T - \eta_R$ je taj da ako, npr. B puta ponovimo studiju, tada njih (1-2α)×100% od B konstruiranih pouzdanih intervala će prekriti $\eta_T - \eta_R$. Drugim riječima, nakon puno ponavljanja, (1-2α)×100% pouzdani interval će imati najmanje 1-2α šanse da prekrije razliku (ili omjer) sredina jer pod pretpostavkom normalnosti, imamo:

$$\mathrm{P}\{\eta_T - \eta_R \in (L_1, U_1)\} = 1 - 2\alpha$$

no, to nam ne garantira da će vjerojatnost da (1-2α)×100% pouzdan interval bude unutar granica ekvivalencije biti barem 1-2α, odnosno vjerojatnost $\mathrm{P}\{(L_1, U_1) \in (\theta_L, \theta_U)\}$ ne mora nužno biti veća ili jednaka 1-2α.

Poglavlje 3

Istraživački problem

U istraživačkom prolemu Monte Carlo studijima ispitala sam utjecaj distribucije i varijance podataka na snagu TOST testa za testiranje hipoteze o bioekvivalenciji. *Snagu testa* definiramo kao vjerojatnost točnog odbacivanja H_0 kada je H_0 lažna, odnosno označimo li s β *pogrešku druge vrste*, što je vjerojatnost da ne odbacimo H_0 kada je H_0 lažna, onda je

$$Snaga = 1 - \beta = P(odbaciti\ H_0\ kada\ je\ H_0\ lažna).$$

Cijeli studij provela sam u statističkom programu SAS.

Za generiranje podataka po zadanoj distribuciji za zadanim koeficijentom asimetrije (*eng. skewness*, oznaka γ_1) i koeficijentom spljoštenosti (*eng. kurtosis*, oznaka γ_2) koristila sam Fleishmanovu metodu polinomijalne transformacije.

Definicija 3.0.1. *Koeficijent asimetrije je mjera simetrije, odnosno nedostatka simetrije. Za observaciju $Y_1, Y_2, ..., Y_N$ koeficijent asimetrije je:*

$$\gamma_1 = \frac{\sum_{k=1}^{N}(Y_k - \bar{Y})^3/N}{s^3},$$

gdje je N veličina uzorka, s standardna devijacija i $\bar{Y}$ sredina uzorka ([2]).

Definicija 3.0.2. *Koeficijent spljoštenosti za danu observaciju $Y_1, Y_2, ..., Y_N$ definiramo s:*

$$\gamma_2 = \frac{\sum_{k=1}^{N}(Y_k - \bar{Y})^4/N}{s^4},$$

gdje je N veličina uzorka, s standardna devijacija i $\bar{Y}$ sredina uzorka ([2]).

Fleishmanova metoda polinomijalne transformacije generira nenormalnu varijablu Y sa zadanim koeficijentom asimetrije i spljoštenosti na sljedeći način: Y=a+b*Z+c*Z^2+d*Z^3, gdje je Z standardna normalna varijabla, $Z \sim$ N(0,1) i a, b, c i d (a=-c) koeficijenti transformacije koje računam u macro varijabli *Fleishman* (vidi Appendix A).

Neka imamo dvije grupe, 1-testna grupa i 2-referentna grupa.
Neka su n_1 i n_2 redom veličine uzoraka testne i referentne grupe te σ_1 i σ_2 redom standardne devijacije grupa 1 i 2. Navedeni eksperiment provodim za sve moguće kombinacije sljedećih faktora:

1. Odnos veličina uzoraka: a) jednaki, b) nejednaki

   a) (n_1, n_2)=(10, 10), (20, 20), (30, 30) i (60, 60)
   b) (n_1, n_2)=(5, 15), (10, 30), (20, 40) i (40, 80)

2. Standardne devijacije: a) jednake, b) nejednake

   a) $(\sigma_1, \sigma_2) = (5, 5), (10, 10), (20, 20)$
   b) $(\sigma_1, \sigma_2) = (3, 6), (8, 12), (15, 24)$

3. Koeficijenti asimetrije i spljoštenosti:

   $$(\gamma_1, \gamma_2) = (0, 0), (2, 11)$$

4. Granice ekvivalencije:

   $$(\theta_L, \theta_U) = (0.85, 1.175)$$

Za svaku moguću kombinaciju izvela sam 500 replikacija i sprovela proceduru TTEST za paralelni dizajn s opcijama dist=lognormal i TOST. Hipotetski omjeri sredina $\frac{\mu_1}{\mu_2}$, gdje su μ_1 i μ_2 redom sredine prve i druge grupe, su od 0.80 do 1.25 s korakom 0.5.
Za prvu, testnu grupu generiramo brojeve sa sredinom $100 * \frac{\mu_1}{\mu_2}$, dok za drugu, referentnu grupu sa sredinom 100.
U tablicama ću za svaki par standardnih devijacija (*skraćeno*, std) i za svaki omjer sredina ispisati broj (i proporciju) uzoraka za koje je odbačena nulta hipoteza o neekvivalenciji na razini statističke značajnosti α=0.05.

3.1 Rezultati za $\gamma_1 = 0, \gamma_2 = 0$

Odnosi veličina grupa i varijanci jednaki

	0.80	**0.85**	**0.90**	**0.95**	**1.00**	**1.05**	**1.10**	**1.15**	**1.20**	**1.25**
(5, 5)	0	0	383	498	500	500	462	121	2	0
	(0)	(0)	(76.6)	(99.6)	(100)	(100)	(92.4)	(24.2)	(0.4)	(0)
(10, 10)	0	0	163	370	466	389	228	63	0	0
	(0)	(0)	(32.6)	(74)	(93.2)	(77.8)	(45.6)	(12.6)	(0)	(0)
(20, 20)	0	0	24	62	276	62	56	27	12	3
	(0)	(0)	(4.8)	(12.4)	(55.2)	(12.4)	(11.2)	(5.4)	(2.4)	(0.6)

Tablica 3.1: Broj (proporcija) uzoraka za koje je odbačena H_0 za (n_1, n_2)=(10, 10)

Iz tablice 3.1 možemo uočiti da što je dalje (i lijevo i desno) mean ratio od 1, to je za sve manje uzoraka odbačena nulta hipoteza o neekvivalenciji kod svih triju parova standardnih devijacija. Posebno to možemo uočiti kad su nam omjeri sredina ± 0.15 i više, od 1.00. Isto, kako je sve veća standardna devijacija, odnosno sve veća rasrpšenost podataka, to je za te ljevije i desnije omjere sredina od 1.00 sve manje uzoraka za koje je odbačena nulta hipoteza o neekvivalenciji. Vidimo da kad imamo svega 10 podataka po grupi, std ne smiju biti velike, odnosno za par std-a (20, 20) najveća jakost testa je svega oko 55%, dok za par (10, 10) uočavamo da samo za omjer sredina 1.00 imamo jakost iznad 80%. Drugim riječima, 10 podataka po grupi ipak nije baš pogodno za ispitivanje bioekvivalencije, eventualno za jako male standardne devijacije.

	0.80	**0.85**	**0.90**	**0.95**	**1.00**	**1.05**	**1.10**	**1.15**	**1.20**	**1.25**
(5, 5)	0	16	476	500	500	500	500	224	0	0
	(0)	(3.2)	(95.2)	(100)	(100)	(100)	(100)	(44.8)	(0)	(0)
(10, 10)	0	23	238	475	500	483	339	82	2	0
	(0)	(4.6)	(47.6)	(95)	(100)	(96.6)	(67.8)	(16.4)	(0.4)	(0)
(20, 20)	3	21	83	186	263	268	143	48	0	0
	(0)	(4.2)	(16.6)	(37.2)	(52.6)	(46.4)	(28.6)	(9.6)	(0)	(0)

Tablica 3.2: Broj (proporcija) uzoraka za koje je odbačena H_0 za (n_1, n_2)=(20, 20)

Usporedimo li tablicu 3.2 s prethodnom tablicom, vidimo da su nam se povećali brojevi, pa tako i proporcije uzoraka kod kojih je odbačena H_0 za sve parove standardnih

devijacija. Pogledajmo tablice i za ostala dva para veličina uzoraka.

	0.80	**0.85**	**0.90**	**0.95**	**1.00**	**1.05**	**1.10**	**1.15**	**1.20**	**1.25**
(5, 5)	0	30	496	500	500	500	500	283	0	0
	(0)	(6)	(99.2)	(100)	(100)	(100)	(100)	(56.6)	(0)	(0)
(10, 10)	0	21	327	493	500	498	419	128	2	0
	(0)	(4.2)	(65.4)	(98.6)	(100)	(99.6)	(83.8)	(25.6)	(0.2)	(0)
(20, 20)	0	27	110	311	411	344	166	50	0	0
	(0)	(5.4)	(22)	(62.2)	(82.2)	(68.8)	(33.2)	(10)	(0)	(0)

Tablica 3.3: Broj (proporcija) uzoraka za koje je odbačena H_0 za (n_1, n_2)=(30, 30)

	0.80	**0.85**	**0.90**	**0.95**	**1.00**	**1.05**	**1.10**	**1.15**	**1.20**	**1.25**
(5, 5)	0	21	496	500	500	500	500	407	0	0
	(0)	(4.2)	(99.2)	(100)	(100)	(100)	(100)	(81.4)	(0)	(0)
(10, 10)	0	21	445	500	500	498	487	171	0	0
	(0)	(5.2)	(89)	(100)	(100)	(99.6)	(97.4)	(34.2)	(0)	(0)
(20, 20)	0	10	181	410	494	444	266	59	0	0
	(0)	(2)	(36.2)	(82)	(98)	(88.8)	(53.2)	(11.8)	(0)	(0)

Tablica 3.4: Broj (proporcija) uzoraka za koje je odbačena H_0 za (n_1, n_2)=(60, 60)

Uočimo iz zadnje dvije tablice da je za par std-a (20, 20) kod nekih omjera sredina jakost testa iznad 80%. Prema tome, možemo zaključiti da nam je najbolje imati između 30 i 60 podataka po grupi u slučaju da imamo jednake veličine grupa podataka i jednake varijance grupa, i to sa sve manjim razlikama u sredinama ukoliko nam se povećava raspršenost podataka.

Ove rezultate iz tablica 3.1 - 3.4 dobivene simulacijama usporedit ću s naredbom *proc power* iz SAS programa.

Pogledajmo prvo koliki je potreban broj podataka po grupi da bi jakost testa bila barem 0.8 za dani koeficijent varijacije i asimptotske mean-ove. Koeficijent varijacije (*skraćeno*, CV) je omjer standardne devijacije i očekivanja. Naše standardne devijacije su 5, 10 i 20, dok nam se sredine testne grupe mijenjaju, a kod referentne grupe ona iznosi 100. Prema tome, zbog jednostavnosti gledat ćemo samo koeficijente varijacije referentne grupe koji

će onda biti redom, 0.05, 0.1 i 0.2.

Computed N per Group			
Mean Ratio	**Actual Power**	**N per Group**	**Error**
0.80	.	.	Invalid input
0.85	.	.	Invalid input
0.90	0.828	11	
0.95	0.869	4	
1.00	0.887	3	
1.05	0.880	4	
1.10	0.815	8	
1.15	0.803	63	
1.20	.	.	Invalid input
1.25	.	.	Invalid input

Tablica 3.5: Potreban broj podataka po grupi za jakost testa >0.8 kada je std=5

Computed N per Group			
Mean Ratio	**Actual Power**	**N per Group**	**Error**
0.80	.	.	Invalid input
0.85	.	.	Invalid input
0.90	0.806	39	
0.95	0.810	11	
1.00	0.852	8	
1.05	0.822	11	
1.10	0.809	29	
1.15	0.800	247	
1.20	.	.	Invalid input
1.25	.	.	Invalid input

Tablica 3.6: Potreban broj podataka po grupi za jakost testa >0.8 kada je std=10

Uz granice ekvivalencije od 0.85 – 1.176, za normalnu distribuciju ($\gamma_1 = 0, \gamma_2 = 0$) standardne devijacije 10 i omjera sredina grupa 0.90, iz tablice 3.6 čitamo da nam je potrebno 39 podataka po grupi da bi jakost testa bila oko 0.8, odnosno da bi se kod barem

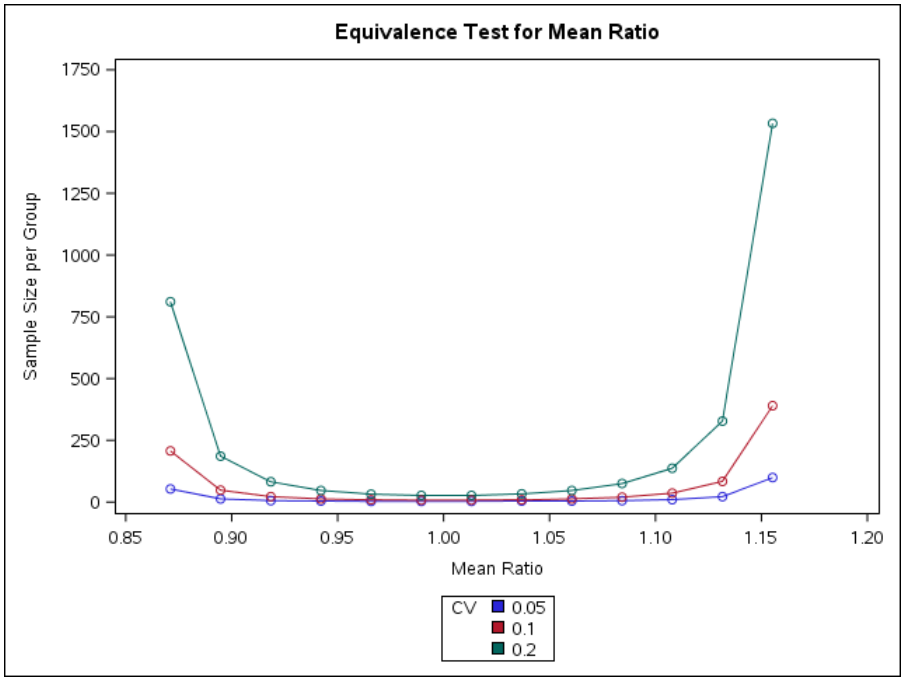
80% podataka odbacila nulta hipoteza o neekvivalenciji. Usporedimo li to s rezultatom iz tablica 3.1 - 3.4, tj. pogledamo li polja broja (i proporcije) gdje je par std-a (10, 10) i omjer sredina 0.90, vidimo da za (n_1, n_2)=(30, 30) imamo jakost oko 65%, dok za 60 podataka po grupi jakost iznosi 89%. Prema tome, i iz tablica 3.1 - 3.4 možemo zaključiti da nam je potrebno više od 30 i manje od 60 podataka po grupi, a procedura power nam je dala i točan broj.

Computed N per Group			
Mean Ratio	**Actual Power**	**N per Group**	**Error**
0.80	.	.	Invalid input
0.85	.	.	Invalid input
0.90	0.802	150	
0.95	0.800	40	
1.00	0.816	27	
1.05	0.804	39	
1.10	0.802	110	
1.15	0.800	971	
1.20	.	.	Invalid input
1.25	.	.	Invalid input

Tablica 3.7: Potreban broj podataka po grupi za jakost testa >0.8 kada je std=20

Iz svih triju tablica, 3.5 - 3.7 možemo zaključiti da je najveća jakost baš kada je omjer sredina 1.00 i tada je potrebno najmanje podataka da se odbaci H_0. Tako, potreban broj podataka po grupi se povećava da bi snaga testa bila barem 0.8 kako se omjer sredina odmiče od 1.00 (i lijevo i desno), što možemo zaista isčitati i iz tablica simulacija 3.1 - 3.4. Također, što smo još zaključili iz tablica 3.1 - 3.4, a vidimo i u ovim tablicama 3.5 - 3.7 je da se i povećanjem standardne devijacije povećava potreban broj podataka da bi jakost testa bila barem 0.8.

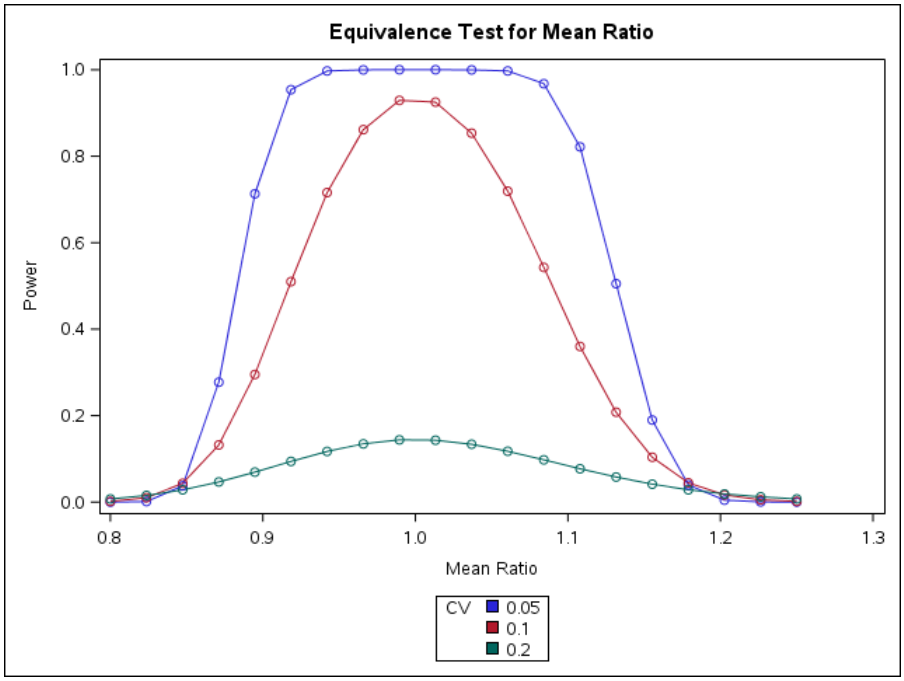
Slika 3.1 grafički prikazuje rezultate tablica 3.5 - 3.7, odnosno prikazane su krivulje potrebnih veličina grupa po CV-u da bi jakost testa bila barem 0.8.



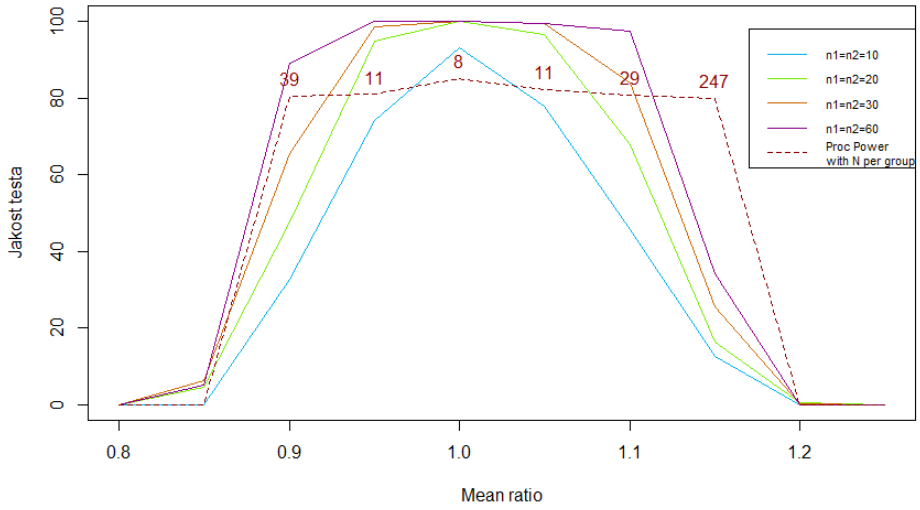
Slika 3.1: Krivulja broja podataka po CV za jakost testa >0.8

Na slici 3.2 vidimo da kad je veličina uzoraka po grupi 10, za standardnu devijaciju 20 snaga testa nikako ne može biti 80% i više, neovisno kakav je omjer sredina. To vidimo i iz tablica simulacija kao i iz tablice 3.7, jer za omjer sredina 1.00, da bi jakost bila barem 0.8 potrebno je 27 podataka po grupi, a lijevo i desno od 1.00 je taj broj sve veći.

Pogledamo li na slici 3.3 jakosti testa za standardnu devijaciju 10 dobivene simulacijama za sva četiri para jednakih veličina grupa i jakosti dobivene iz proc power za istu standardnu devijaciju (odnosno, 'actual power' dobivene u tablici 3.6) zajedno s potrebnim brojem podataka po grupi da bi jakost bila barem 0.8, vidimo da se rezultati zaista poklapaju. Na primjer, za omjer sredina 0.90, znamo da je potrebno 39 podataka po grupi da bi jakost bila barem 0.8. Zato je samo krivulja za (n_1, n_2)=(60, 60) iznad krivulje proc power-a za taj omjer, a ostale su ispod zbog nedovoljnog broja podataka.
Napomena: uočimo da u tablici 3.6 nemamo broj podataka po grupi za omjere sredina 0.80, 0.85, 1.20, 1.25, što znači da je nemoguće imati jakost barem 80% za te omjere sredina i standardnu devijaciju 10. Za potrebe crtanja slike 3.3 označila sam ta mjesta s 0.



Slika 3.2: Krivulje jakosti testa po CV za n_1=n_2=10



Slika 3.3: Krivulje jakosti testa za std=10

Jednake veličine grupa, nejednake varijance

	0.80	**0.85**	**0.90**	**0.95**	**1.00**	**1.05**	**1.10**	**1.15**	**1.20**	**1.25**
(3, 6)	2	33	178	409	472	386	208	53	0	0
	(0.4)	(6.6)	(35.6)	(81.8)	(94.4)	(77.2)	(41.6)	(10.6)	(0)	(0)
(8, 12)	0	6	18	41	51	60	14	17	0	0
	(0)	(1.2)	(3.6)	(8.2)	(10.6)	(12)	(2.8)	(3.4)	(0)	(0)
(15, 24)	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0
	(0)	(0)	(0)	(0.4)	(0.2)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)

Tablica 3.8: Broj (proporcija) uzoraka za koje je odbačena H_0 za (n_1, n_2)=(10, 10)

Usporedimo li ovu tablicu 3.8 s tablicom 3.1, vidimo da su rezultati puno lošiji kod nejednakih varijanci, no opet, ako već i imamo nejednake varijance, bolje je da su što manje kod obiju grupa.

	0.80	**0.85**	**0.90**	**0.95**	**1.00**	**1.05**	**1.10**	**1.15**	**1.20**	**1.25**
(3, 6)	0	36	307	495	500	473	320	16	2	0
	(0)	(7.2)	(61.4)	(99)	(100)	(94.6)	(64)	(3.2)	(0.2)	(0)
(8, 12)	7	23	82	202	249	179	89	29	9	0
	(1.4)	(4.6)	(16.4)	(40.4)	(49.8)	(35.8)	(17.8)	(5.8)	(1.8)	(0)
(15, 24)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)

Tablica 3.9: Broj (proporcija) uzoraka za koje je odbačena H_0 za (n_1, n_2)=(20, 20)

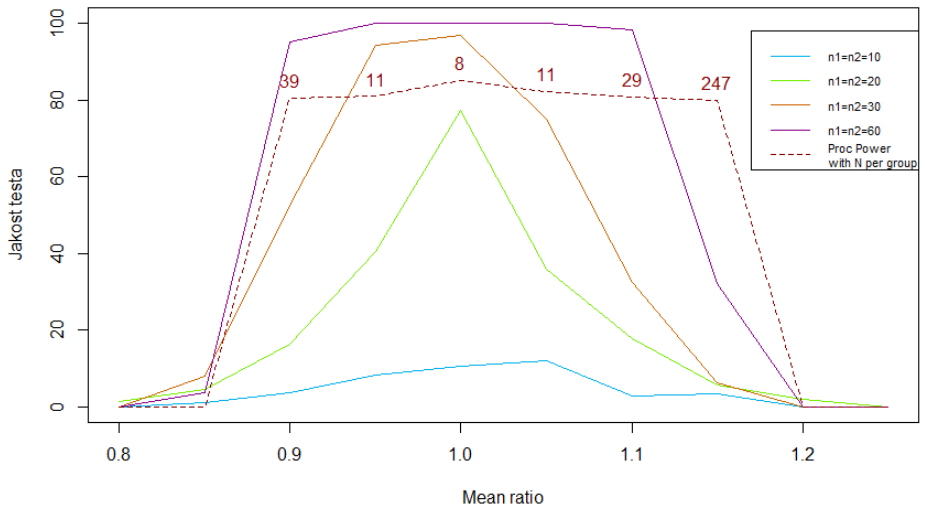
Kroz četiri tablice 3.8 - 3.11 vidimo da se povećanjem veličine uzoraka povećava i broj (i proporcija) podataka za koje je odbačena nulta hipoteza o neekvivalenciji za sve parove standardnih devijacija. Isto, vidimo da za par std-a (15, 24) nije dovoljno ni 60 podataka po grupi da bi bar za neke omjere sredina imali snagu testa 80%, dok npr. u prve četiri tablice simulacija vidimo da to imamo već za par (n_1, n_2)=(30, 30). Da bi najbolje vidjeli da su zaista bolji podaci onda kada imamo iste varijance, na slici 3.4 grafički su prikazane jakosti iz tablica 3.8 - 3.11 za par std-a (8, 12) zajedno s rezultatima iz proc power-a za jednake varijance (odnosno, iz tablice 3.6). Vidimo da su s krivuljom iz proc power-a puno bolja poklapanja na slici 3.3, npr. za omjer sredina 1.00, gdje nam je bilo dovoljno 8 podataka po grupi da bi jakost bila barem 0.8, ovdje nije dovoljno ni 20 podataka.

	0.80	**0.85**	**0.90**	**0.95**	**1.00**	**1.05**	**1.10**	**1.15**	**1.20**	**1.25**
(3, 6)	0	37	402	498	500	498	460	103	1	0
	(0)	(7.4)	(80.4)	(99.6)	(100)	(99.6)	(92)	(20.6)	(0.2)	(0)
(8, 12)	5	23	169	325	371	246	126	35	0	0
	(1)	(4.6)	(33.8)	(65)	(74.2)	(49.2)	(25.2)	(7)	(0)	(0)
(15, 24)	0	1	0	2	3	10	7	3	0	0
	(0)	(0.2)	(0)	(0.4)	(0.6)	(2)	(1.4)	(0.6)	(0)	(0)

Tablica 3.10: Broj (proporcija) uzoraka za koje je odbačena H_0 za (n_1, n_2)=(30, 30)

	0.80	**0.85**	**0.90**	**0.95**	**1.00**	**1.05**	**1.10**	**1.15**	**1.20**	**1.25**
(3, 6)	0	36	484	500	500	500	476	125	1	0
	(0)	(7.2)	(96.8)	(100)	(100)	(100)	(95.2)	(25)	(0.2)	(0)
(8, 12)	0	40	263	471	484	375	162	31	0	0
	(0)	(8)	(52.6)	(94.2)	(96.8)	(75)	(32.4)	(6.2)	(0)	(0)
(15, 24)	0	10	34	65	67	58	27	8	0	0
	(0)	(2)	(6.8)	(13)	(13.4)	(11.6)	(5.4)	(1.6)	(0)	(0)

Tablica 3.11: Broj (proporcija) uzoraka za koje je odbačena H_0 za (n_1, n_2)=(60, 60)



Slika 3.4: Krivulje jakosti testa za std=10 i (σ_1, σ_2)=(8, 12)

Nejednake veličine grupa, jednake varijance

	0.80	**0.85**	**0.90**	**0.95**	**1.00**	**1.05**	**1.10**	**1.15**	**1.20**	**1.25**
(5, 5)	1	42	279	485	500	498	400	111	3	0
	(0.2)	(8.4)	(55.8)	(97)	(100)	(99.6)	(80)	(22.2)	(0.6)	(0)
(10, 10)	4	27	126	295	369	318	167	49	7	0
	(0.8)	(5.4)	(25.2)	(59)	(73.8)	(63.6)	(33.4)	(9.8)	(1.4)	(0)
(20, 20)	0	8	23	31	34	29	24	10	7	0
	(0)	(1.6)	(4.9)	(6.2)	(6.8)	(5.8)	(4.8)	(2)	(1.4)	(0)

Tablica 3.12: Broj (proporcija) uzoraka za koje je odbačena H_0 za (n_1, n_2)=(5, 15)

	0.80	**0.85**	**0.90**	**0.95**	**1.00**	**1.05**	**1.10**	**1.15**	**1.20**	**1.25**
(5, 5)	0	21	434	499	500	500	493	190	2	0
	(0)	(4.2)	(86.8)	(99.8)	(100)	(100)	(98.6)	(38)	(0.4)	(0)
(10, 10)	0	21	188	416	497	464	291	87	0	0
	(0)	(4.2)	(37.6)	(83.2)	(99.4)	(92.8)	(58.2)	(17.4)	(0)	(0)
(20, 20)	0	26	64	126	177	145	87	28	8	0
	(0)	(5.2)	(12.8)	(25.2)	(35.4)	(29)	(17.4)	(5.6)	(1.6)	(0)

Tablica 3.13: Broj (proporcija) uzoraka za koje je odbačena H_0 za (n_1, n_2)=(10, 30)

	0.80	**0.85**	**0.90**	**0.95**	**1.00**	**1.05**	**1.10**	**1.15**	**1.20**	**1.25**
(5, 5)	0	31	492	500	500	500	500	259	0	0
	(0)	(6.2)	(98.4)	(100)	(100)	(100)	(100)	(51.8)	(0)	(0)
(10, 10)	0	29	299	491	500	500	404	99	2	0
	(0)	(5.8)	(59.8)	(98.2)	(100)	(100)	(80.8)	(19.8)	(0.4)	(0)
(20, 20)	0	35	111	286	363	299	148	46	0	0
	(0)	(7)	(22.2)	(57.2)	(72.6)	(59)	(29.6)	(9.2)	(0)	(0)

Tablica 3.14: Broj (proporcija) uzoraka za koje je odbačena H_0 za (n_1, n_2)=(20, 40)

	0.80	**0.85**	**0.90**	**0.95**	**1.00**	**1.05**	**1.10**	**1.15**	**1.20**	**1.25**
(5, 5)	0	25	500	500	500	500	500	299	0	0
	(0)	(5)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(78)	(0)	(0)
(10, 10)	0	21	417	500	500	500	493	164	0	0
	(0)	(4.2)	(83.4)	(100)	(100)	(100)	(98.6)	(32.8)	(0)	(0)
(20, 20)	0	20	170	411	484	440	260	52	0	0
	(0)	(4)	(34)	(82.2)	(96.8)	(88)	(52)	(10.4)	(0)	(0)

Tablica 3.15: Broj (proporcija) uzoraka za koje je odbačena H_0 za (n_1, n_2)=(40, 80)

Kod malih standardnih devijacija, kao što je (5, 5), već u prvoj tablici 3.12 vidimo da za omjere sredina od 0.95 do 1.10 imamo jakost testa barem 80%. No, to nije slučaj za velike std, (20, 20). Jakost od 80% javlja se tek za velike veličine grupa, (40, 80).

Usporedimo li tablice 3.12 - 3.15 s tablicama 3.1 - 3.4, potreban broj podataka da bi se odbacila nulta hipoteza o neekvivalenciji postaje sve sličniji s povećanjem veličina grupa. Drugim riječima, ukoliko imamo jednake varijance, neovisno o njihovoj veličini, i velike veličine grupa, bile jednake ili različite, možemo očekivati gotovo iste rezultate. Također, u prethodnoj podsekciji gdje smo imali jednake veličine grupa, a nejednake varijance, podaci su bili dosta lošiji od onih iz tablica 3.1 - 3.4, posebno kod većih varijanci. Iz toga možemo zaključiti, ukoliko možemo birati, puno je bolje odabrati grupe s jednakom varijancom, a nejednakom veličinom grupa, nego obrnuto.

Odnosi veličina grupa i varijanci nejednaki

Iz tablice 3.16 vidimo jako loše rezultate, odnosno jako male brojeve podataka kod kojih je odbačena H_0 i za par std-a (8, 12) i za (15, 24).

Tablica 3.17 pokazuje bolje rezultate za par standardnih devijacija (8, 12) od tablice 3.16, no s većim parom std-a to ipak nije slučaj, odnosno rezultati su isti bez obzira na veličinu grupa.

To je slučaj i kod tablice 3.18, a tek kod tablice 3.19 vidimo blago povećanje broja podataka (i proporcije) kod kojih je odbačena nulta hipoteza o neekvivalenciji, no to je i dalje premalo, svega 15%.

	0.80	**0.85**	**0.90**	**0.95**	**1.00**	**1.05**	**1.10**	**1.15**	**1.20**	**1.25**
(3, 6)	0	25	193	417	477	409	200	60	3	0
	(0)	(5)	(38.6)	(83.4)	(95.4)	(81.8)	(40)	(12)	(0.6)	(0)
(8, 12)	1	10	26	35	46	44	27	10	0	0
	(0)	(2)	(5.2)	(7)	(9.2)	(8.8)	(5.4)	(2)	(0)	(0)
(15, 24)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	(0)	(0)	(0)	(0.2)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)

Tablica 3.16: Broj (proporcija) uzoraka za koje je odbačena H_0 za (n_1, n_2)=(5, 15)

	0.80	**0.85**	**0.90**	**0.95**	**1.00**	**1.05**	**1.10**	**1.15**	**1.20**	**1.25**
(3, 6)	0	31	338	495	500	487	337	76	0	0
	(0)	(6.2)	(67.6)	(99)	(100)	(97.4)	(67.4)	(15.2)	(0)	(0)
(8, 12)	5	33	107	168	221	148	76	27	8	0
	(1)	(6.6)	(21.4)	(37.6)	(44.2)	(29.6)	(15.2)	(5.4)	(1.6)	(0)
(15, 24)	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
	(0)	(0)	(0.2)	(0)	(0.2)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)

Tablica 3.17: Broj (proporcija) uzoraka za koje je odbačena H_0 za (n_1, n_2)=(10, 30)

	0.80	**0.85**	**0.90**	**0.95**	**1.00**	**1.05**	**1.10**	**1.15**	**1.20**	**1.25**
(3, 6)	0	57	402	500	500	500	411	98	3	0
	(0)	(11.4)	(80.4)	(100)	(100)	(100)	(82.2)	(19.6)	(0.6)	(0)
(8, 12)	3	41	186	311	387	279	116	26	4	0
	(0.6)	(8.2)	(37.2)	(66.2)	(77)	(55.8)	(23.2)	(5.2)	(0.8)	(0)
(15, 24)	0	1	0	1	6	3	4	1	0	0
	(0)	(0.2)	(0)	(0.2)	(1.2)	(0.6)	(0.8)	(0.2)	(0)	(0)

Tablica 3.18: Broj (proporcija) uzoraka za koje je odbačena H_0 za (n_1, n_2)=(20, 40)

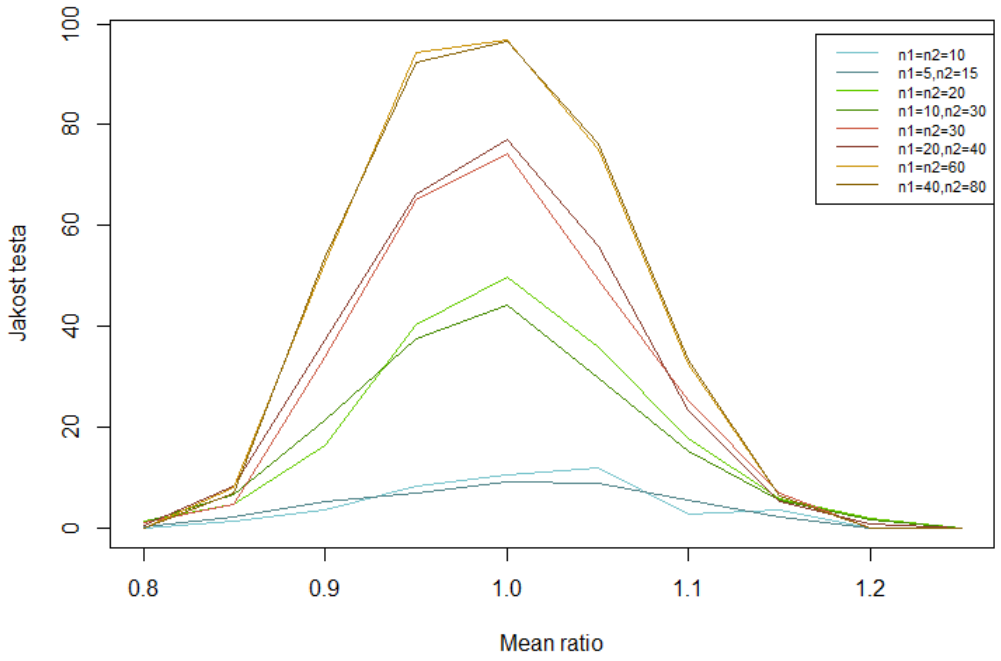
Dakle, ovakav slučaj nije nikako povoljan ukoliko imamo velike varijance, a ako i nisu baš velike, opet nam je potrebna velika veličina uzoraka po grupi kako bi jakost bila barem 80%.

Zanimljivo je, usporedimo li tablice 3.16 - 3.19 s tablicama 3.8 - 3.11, kada smo imali nejednake varijance, ali jednake veličine po grupama, vidimo da su rezultati jako slični.

	0.80	**0.85**	**0.90**	**0.95**	**1.00**	**1.05**	**1.10**	**1.15**	**1.20**	**1.25**
(3, 6)	0	41	483	500	500	500	489	135	0	0
	(0)	(8.2)	(96.6)	(100)	(100)	(100)	(97.8)	(27)	(0)	(0)
(8, 12)	0	34	269	462	483	381	166	31	0	0
	(0)	(6.8)	(53.8)	(92.4)	(96.6)	(76.2)	(33.2)	(6.2)	(0)	(0)
(15, 24)	1	24	42	54	79	44	23	3	0	0
	(0.2)	(4.8)	(8.4)	(10.8)	(15.8)	(8.8)	(4.6)	(0.6)	(0)	(0)

Tablica 3.19: Broj (proporcija) uzoraka za koje je odbačena H_0 za (n_1, n_2)=(40, 80)

Na slici 3.5 to najbolje vidimo za primjer standardnih devijacija (8, 12).



Slika 3.5: Krivulje jakosti testa za jednake i nejednake veličine grupa i (σ_1, σ_2)=(8, 12)

3.2 Rezultati za $\gamma_1 = 2, \gamma_2 = 11$

Odnosi veličina grupa i varijanci jednaki

	0.80	**0.85**	**0.90**	**0.95**	**1.00**	**1.05**	**1.10**	**1.15**	**1.20**	**1.25**
(5, 5)	0	27	470	500	500	500	500	30	0	0
	(0)	(4.4)	(94)	(100)	(100)	(100)	(100)	(6)	(0)	(0)
(10, 10)	0	28	158	360	470	406	193	64	6	0
	(0)	(5.6)	(31.6)	(72)	(94)	(81.8)	(38.6)	(12.8)	(1.6)	(0)
(20, 20)	4	9	22	54	75	57	3	0	0	0
	(0.8)	(1.8)	(4.4)	(10.8)	(15)	(11.4)	(0.6)	(0)	(0)	(0)

Tablica 3.20: Broj (proporcija) uzoraka za koje je odbačena H_0 za (n_1, n_2)=(10, 10)

I kod nenormalne distribucije možemo uočiti smanjenje broja (i proporcije) podataka kod kojih je odbačena nulta hipoteza o neekvivalenciji kako raste standardna devijacija. Isto, sve veće smanjenje je i kako se povećava, odnosno smanjuje omjer sredina od 1.00.

	0.80	**0.85**	**0.90**	**0.95**	**1.00**	**1.05**	**1.10**	**1.15**	**1.20**	**1.25**
(5, 5)	0	29	475	500	500	500	496	207	0	0
	(0)	(5.8)	(95)	(100)	(100)	(100)	(99.2)	(41.4)	(0)	(0)
(10, 10)	0	24	236	472	500	485	336	86	5	0
	(0)	(4.8)	(47.2)	(94.4)	(100)	(97)	(67.2)	(17.2)	(1)	(0)
(20, 20)	4	23	84	216	253	238	128	45	5	0
	(0.8)	(4.6)	(16.8)	(43.2)	(50.6)	(47.6)	(25.6)	(9)	(1)	(0)

Tablica 3.21: Broj (proporcija) uzoraka za koje je odbačena H_0 za (n_1, n_2)=(20, 20)

Iz tablica 3.20 - 3.23 vidimo isto ponašanje kao i kod normalne distribuje. Naime, povećanjem veličina grupa sve je veći broj onih podataka kod kojih je odbačena H_0. Isto, za svaki par veličina grupa imamo slučaj da se povećanjem varijance smanjuje broj podataka kod kojih je odbačena nulta hipoteza o neekvivalenciji.

	0.80	**0.85**	**0.90**	**0.95**	**1.00**	**1.05**	**1.10**	**1.15**	**1.20**	**1.25**
(5, 5)	0	23	496	500	500	500	500	270	0	0
	(0)	(4.6)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(54)	(0)	(0)
(10, 10)	0	29	333	496	500	498	500	105	4	0
	(0)	(5.8)	(66)	(99.2)	(100)	(99.6)	(100)	(21)	(0.8)	(0)
(20, 20)	0	18	123	315	402	331	158	49	6	0
	(0)	(3.6)	(24.6)	(63)	(80.4)	(66.2)	(31.6)	(9.8)	(1.2)	(0)

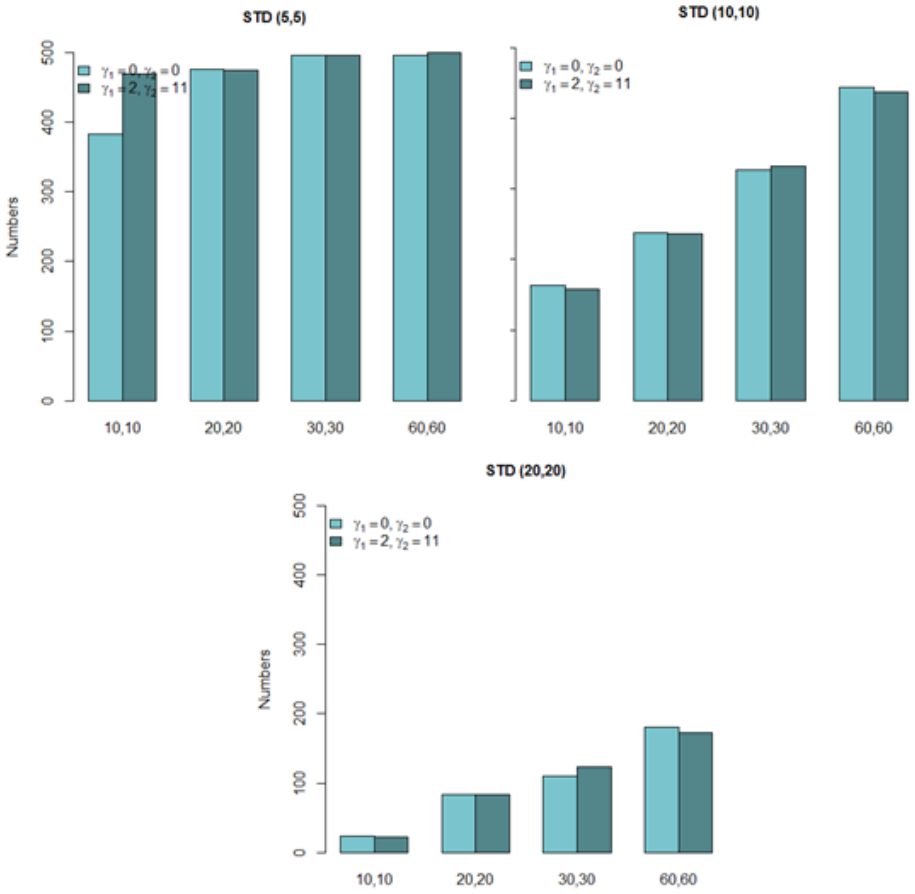
Tablica 3.22: Broj (proporcija) uzoraka za koje je odbačena H_0 za (n_1, n_2)=(30, 30)

	0.80	**0.85**	**0.90**	**0.95**	**1.00**	**1.05**	**1.10**	**1.15**	**1.20**	**1.25**
(5, 5)	0	18	500	500	500	500	500	413	0	0
	(0)	(3.6)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(82.6)	(0)	(0)
(10, 10)	0	25	438	500	500	500	500	170	0	0
	(0)	(5)	(87.6)	(100)	(100)	(100)	(100)	(34)	(0)	(0)
(20, 20)	0	11	173	430	492	444	259	71	2	0
	(0)	(2.2)	(34.6)	(86)	(98.4)	(88.8)	(51.8)	(14.2)	(0.4)	(0)

Tablica 3.23: Broj (proporcija) uzoraka za koje je odbačena H_0 za (n_1, n_2)=(60, 60)

Kako bismo vizualno usporedili ove podatke s podacima jednakih veličina i varijanci normalne distribucije, odnosno s tablicama 3.1 - 3.4, slika barplot-ova 3.6 prikazuje broj uzoraka kod kojih je odbačena nulta hipoteza za omjer sredina 0.90 za sva tri para standardnih devijacija i za sve parove veličina grupa. Vidimo da i nema neke veće razlike među rezultatima.

Stoga, ako bismo i ovdje htjeli odrediti potrebnu veličinu uzoraka da bi se nulta hipoteza o neekvivalenciji uz granice ekvivalencije od 0.85 – 1.176 odbacila na razini statističke značajnosti α =0.05, ako pretpostavimo da je omjer sredina grupa 0.90, standardne devijacije 10 (tj. koeficijent varijabiliteta 10%), uzorci iste veličine, uz snagu testa od otprilike 0.80 (ili više), dovoljno je otprilike isto podataka kao i kod normalne, između 30 i 60.



Slika 3.6: Odnos broja podataka kod kojih je odbačena H_0 za omjer sredina 0.90 dviju distribucija za jednake veličine grupa

Jednake veličina grupa, nejednake varijance

Iz tablica 3.24 - 3.27 vidimo da velike nejednake varijance nisu pogodne, neovisno o veličini grupa. Također, i za srednje strandardne devijacije, jakost od 80% nalazimo tek kada imamo 60 podataka po grupi. Sve skupa, varijanca jako utječe na snagu TOST-a i kod nenormalne distribuje. Na primjer, kod tablice 3.20 gdje imamo svega 10 podataka po grupi, već za srednji par standardnih devijacija imamo jakost 0.8 i više. Kod nenormalne je ta jakost tek oko 15%.

	0.80	**0.85**	**0.90**	**0.95**	**1.00**	**1.05**	**1.10**	**1.15**	**1.20**	**1.25**
(3, 6)	0	1	188	487	495	375	181	63	0	0
	(0)	(0.2)	(37.6)	(97.4)	(99)	(75)	(36.2)	(13.6)	(0)	(0)
(8, 12)	0	6	21	30	46	74	38	19	1	0
	(0)	(1.2)	(4.2)	(6)	(9.2)	(14.8)	(7.6)	(3.8)	(0.2)	(0)
(15, 24)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)

Tablica 3.24: Broj (proporcija) uzoraka za koje je odbačena H_0 za (n_1, n_2)=(10, 10)

Usporedimo li tablice iz ove podsekcije s tablicama iz normalne distribuje, 3.8 - 3.11, kao i u prethodnoj podsekviciji zaključujemo da nemamo velikih razlika u brojevima podataka kod kojih je odbačena nulta hipoteza o neekvivalenciji.

	0.80	**0.85**	**0.90**	**0.95**	**1.00**	**1.05**	**1.10**	**1.15**	**1.20**	**1.25**
(3, 6)	0	22	303	490	500	478	325	22	0	0
	(0)	(4.4)	(60.6)	(98)	(100)	(95.6)	(65)	(4.4)	(0)	(0)
(8, 12)	0	0	98	221	394	161	94	3	0	0
	(0)	(0)	(19.6)	(44.2)	(78.8)	(32.2)	(18.8)	(0.6)	(0)	(0)
(15, 24)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	(0)	(0)	(0)	(0)	(0.2)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)

Tablica 3.25: Broj (proporcija) uzoraka za koje je odbačena H_0 za (n_1, n_2)=(20, 20)

	0.80	**0.85**	**0.90**	**0.95**	**1.00**	**1.05**	**1.10**	**1.15**	**1.20**	**1.25**
(3, 6)	0	41	485	499	500	500	387	78	2	0
	(0)	(8.2)	(97)	(99.8)	(100)	(100)	(75.6)	(15.6)	(0.2)	(0)
(8, 12)	0	0	167	329	384	240	37	0	0	0
	(0)	(0)	(33.4)	(65.8)	(76.8)	(48)	(7.4)	(0)	(0)	(0)
(15, 24)	0	0	0	0	3	3	0	0	0	0
	(0)	(0)	(0)	(0)	(0.6)	(0.6)	(0)	(0)	(0)	(0)

Tablica 3.26: Broj (proporcija) uzoraka za koje je odbačena H_0 za (n_1, n_2)=(30, 30)

	0.80	**0.85**	**0.90**	**0.95**	**1.00**	**1.05**	**1.10**	**1.15**	**1.20**	**1.25**
(3, 6)	0	46	500	500	500	500	478	132	0	0
	(0)	(9.2)	(100)	(100)	(100)	(100)	(95.2)	(26.4)	(0)	(0)
(8, 12)	0	46	286	470	471	376	178	0	0	0
	(0)	(9.2)	(57.2)	(94)	(94.2)	(75.2)	(35.6)	(0)	(0)	(0)
(15, 24)	0	5	31	52	69	50	1	10	0	0
	(0)	(1)	(6.2)	(10.4)	(13.8)	(10)	(0.2)	(2)	(0)	(0)

Tablica 3.27: Broj (proporcija) uzoraka za koje je odbačena H_0 za (n_1, n_2)=(60, 60)

Nejednake veličine grupa, jednake varijance

	0.80	**0.85**	**0.90**	**0.95**	**1.00**	**1.05**	**1.10**	**1.15**	**1.20**	**1.25**
(5, 5)	0	31	327	494	500	498	403	112	1	0
	(0)	(6.2)	(65.4)	(98.8)	(100)	(99.6)	(80.6)	(22.4)	(0.2)	(0)
(10, 10)	0	37	125	309	409	327	175	48	0	0
	(0)	(7.4)	(25)	(61.8)	(81.6)	(65.4)	(35)	(9.6)	(0)	(0)
(20, 20)	0	12	5	18	21	19	13	11	2	0
	(0)	(2.4)	(1)	(3.6)	(4.2)	(3.6)	(2.6)	(2)	(0.4)	(0)

Tablica 3.28: Broj (proporcija) uzoraka za koje je odbačena H_0 za (n_1, n_2)=(5, 15)

	0.80	**0.85**	**0.90**	**0.95**	**1.00**	**1.05**	**1.10**	**1.15**	**1.20**	**1.25**
(5, 5)	0	34	445	500	500	500	493	145	1	0
	(0)	(6.8)	(89)	(100)	(100)	(100)	(98.6)	(29)	(0.2)	(0)
(10, 10)	0	30	207	440	497	461	293	54	0	0
	(0)	(6)	(41.4)	(88)	(99.4)	(92.2)	(58.6)	(11.4)	(0)	(0)
(20, 20)	0	21	63	130	185	146	70	36	1	0
	(0)	(4.2)	(12.6)	(26)	(37)	(29.2)	(14)	(7.2)	(0.2)	(0)

Tablica 3.29: Broj (proporcija) uzoraka za koje je odbačena H_0 za (n_1, n_2)=(10, 30)

Kako smo već zaključili, imati jednake varijance je puno bolje od nejednakih. Sama veličina grupa utjeće na broj podataka kod kojih će se odbaciti nulta hipoteza o neekvivalenciji, to taj utjecaj je sve manji kako se povećava njihova veličina.

	0.80	**0.85**	**0.90**	**0.95**	**1.00**	**1.05**	**1.10**	**1.15**	**1.20**	**1.25**
(5, 5)	0	31	327	494	500	498	403	112	1	0
	(0)	(6.2)	(65.4)	(98.8)	(100)	(99.6)	(80.6)	(22.4)	(0.2)	(0)
(10, 10)	0	37	125	309	408	327	175	48	0	0
	(0)	(7.4)	(25)	(61.8)	(81.6)	(65.4)	(35)	(9.6)	(0)	(0)
(20, 20)	0	21	118	307	329	200	63	24	2	0
	(0)	(2.4)	(23.6)	(61.4)	(65.8)	(40)	(16.6)	(4.8)	(0.4)	(0)

Tablica 3.30: Broj (proporcija) uzoraka za koje je odbačena H_0 za (n_1, n_2)=(20, 40)

	0.80	**0.85**	**0.90**	**0.95**	**1.00**	**1.05**	**1.10**	**1.15**	**1.20**	**1.25**
(5, 5)	0	22	499	500	500	500	500	403	0	0
	(0)	(4.4)	(99.8)	(100)	(100)	(100)	(100)	(80.6)	(0)	(0)
(10, 10)	0	23	424	500	500	500	484	152	0	0
	(0)	(4.6)	(84.8)	(100)	(100)	(100)	(96.8)	(30.4)	(0)	(0)
(20, 20)	0	20	191	409	492	439	240	49	0	0
	(0)	(4)	(38.2)	(81.8)	(98.4)	(87.8)	(48)	(9.8)	(0)	(0)

Tablica 3.31: Broj (proporcija) uzoraka za koje je odbačena H_0 za (n_1, n_2)=(40, 80)

Odnosi veličina grupa i varijanci nejednaki

	0.80	**0.85**	**0.90**	**0.95**	**1.00**	**1.05**	**1.10**	**1.15**	**1.20**	**1.25**
(3, 6)	0	27	195	413	479	397	242	45	5	0
	(0)	(5.4)	(39)	(82.6)	(95.8)	(79.4)	(48.4)	(9)	(1)	(0)
(8, 12)	0	11	27	47	46	31	26	13	0	0
	(0)	(2.2)	(5.2)	(5.4)	(9.4)	(6.2)	(5.2)	(2.6)	(0)	(0)
(15, 24)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)

Tablica 3.32: Broj (proporcija) uzoraka za koje je odbačena H_0 za (n_1, n_2)=(5, 15)

Sve u svemu, iz slike 3.7 vidimo da varijanca jako utječe na snagu testa. Njezinim povećanjem, potrebno je sve više podataka da bi se povećala jakost testa, odnosno da bi se kod što više podataka odbacila nulta hipoteza o neekvivalenciji.

	0.80	**0.85**	**0.90**	**0.95**	**1.00**	**1.05**	**1.10**	**1.15**	**1.20**	**1.25**
(3, 6)	0	38	291	493	500	485	346	79	3	0
	(0)	(7.6)	(58.2)	(98.6)	(100)	(97)	(69.2)	(15.8)	(0.6)	(0)
(8, 12)	11	36	102	183	210	154	61	31	7	0
	(0)	(7.2)	(20.4)	(36.6)	(42)	(30.8)	(12.2)	(6.2)	(1.4)	(0)
(15, 24)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)

Tablica 3.33: Broj (proporcija) uzoraka za koje je odbačena H_0 za (n_1, n_2)=(10, 30)

	0.80	**0.85**	**0.90**	**0.95**	**1.00**	**1.05**	**1.10**	**1.15**	**1.20**	**1.25**
(3, 6)	0	33	404	498	500	499	418	83	2	0
	(0)	(6.6)	(80.8)	(99.6)	(95.8)	(99.8)	(83.6)	(16.6)	(0.4)	(0)
(8, 12)	0	37	175	318	394	262	112	18	0	0
	(0)	(7.4)	(35)	(63.6)	(78.8)	(52.4)	(22.4)	(3.6)	(0)	(0)
(15, 24)	0	1	1	3	4	1	0	0	0	0
	(0)	(0.2)	(0.2)	(0.6)	(0.8)	(0.2)	(0)	(0)	(0)	(0)

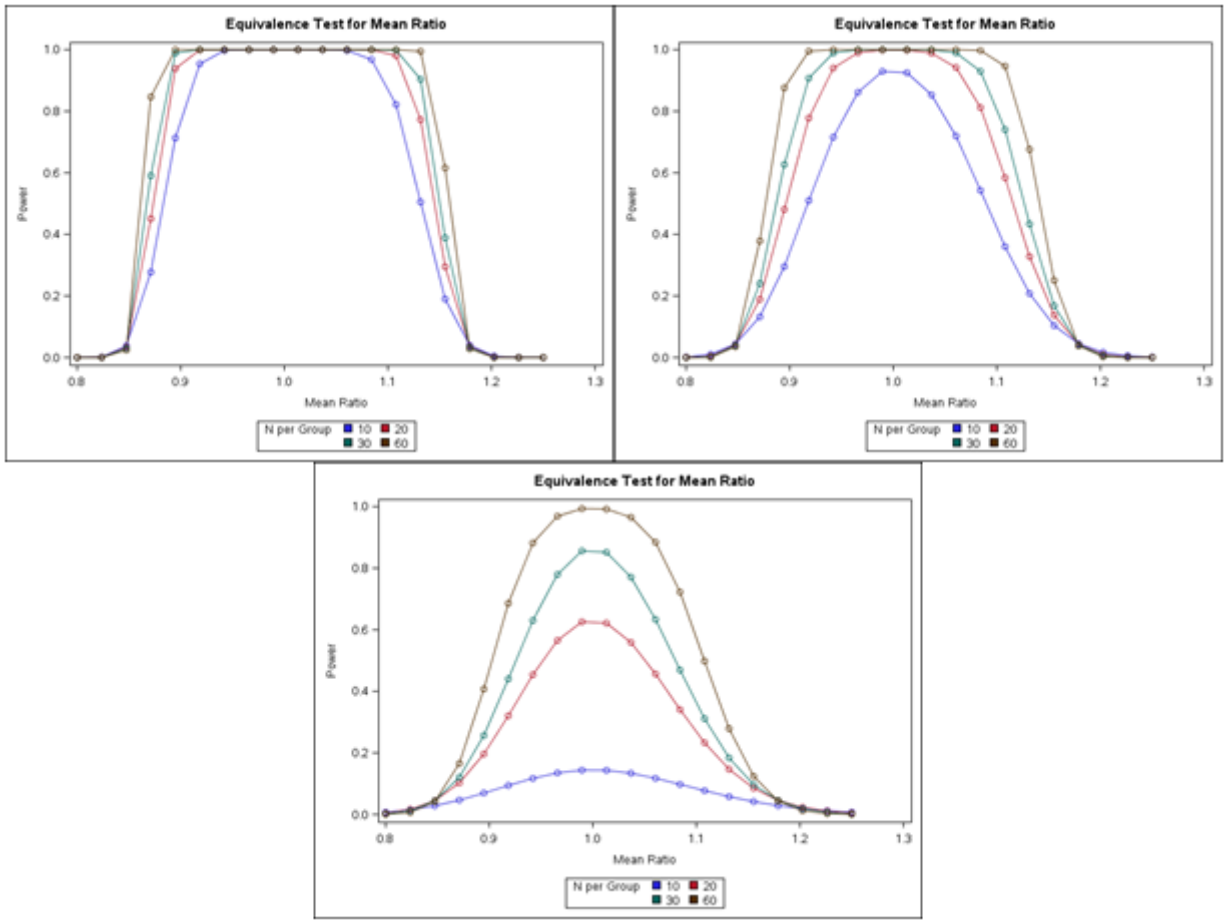
Tablica 3.34: Broj (proporcija) uzoraka za koje je odbačena H_0 za (n_1, n_2)=(20, 40)

	0.80	**0.85**	**0.90**	**0.95**	**1.00**	**1.05**	**1.10**	**1.15**	**1.20**	**1.25**
(3, 6)	0	48	490	500	500	500	492	122	0	0
	(0)	(9.6)	(98)	(100)	(100)	(100)	(98.4)	(24.4)	(0)	(0)
(8, 12)	0	44	269	476	482	386	177	22	0	0
	(0)	(8.8)	(53.8)	(95.2)	(96.4)	(77.2)	(35.4)	(4.4)	(0)	(0)
(15, 24)	0	14	49	76	77	51	22	6	0	0
	(0)	(2.8)	(9.8)	(15.2)	(15.4)	(10.2)	(4.4)	(1.2)	(0)	(0)

Tablica 3.35: Broj (proporcija) uzoraka za koje je odbačena H_0 za (n_1, n_2)=(40, 80)

Općenito, sama distribucija ima puno veći utjecaj ukoliko imamo malo podataka po grupi, no ukoliko povećavamo taj broj, tako se i smanjuje razlika utjecaja distribucije na broj podataka kod kojih se odbacuje nulta hipoteza o neekvivalenciji, odnosno sve su manje razlike među tim brojevima.

Možemo uočiti da omjer sredina također utječe na jakost testa. Što se više smanjuje, ali i povećava omjer sredina od 1, to je potrebno više podataka da imamo što veću proporciju uzoraka kod kojih je odbačena nulta hipoteza o neekvivalenciji.



Slika 3.7: Krivulje jakosti testa po CV (lijevo 0.05, desno 0.1, dolje 0.2)

Bibliografija

[1] *Example 92.5 Equivalence Testing with Lognormal Data*, https://support.sas.com/documentation/cdl/en/statug/63033/HTML/default/viewer.htm#statug_ttest_sect013.htm.

[2] *Measures of Skewness and Kurtosis*, http://www.itl.nist.gov/div898/handbook/eda/section3/eda35b.htm.

[3] *Two-Independent-Sample Design*, http://support.sas.com/documentation/cdl/en/statug/63033/HTML/default/viewer.htm#statug_ttest_a0000000126.htm.

[4] L. Jen pei C. Shein-Chung, *Design and analysis of bioavailability and bioequivalence studies*, Marcel Dekker, Inc., 2000.

[5] Felsovalyi A. Sivo S.A. Keenan S.C Fan, X., *SAS for Monte Carlo Studies: A Guide for Quantitative Researchers*, 2002.

[6] Narodne novine, *Pravilnik o ispitivanju bioraspoloživosti i bioekvivalenciji lijekova*, 1999, http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/1999_07_71_1305.html.

[7] Jason C. Hsu Roger L. Berger, *Bioequivalence Trials, Intersection-Union Tests and Equivalence Confidence Sets*, Statistical Science **11** (1996), br. 4, 283–319.

Sažetak

Analizom bioekvivalencije utvrđuje se jesu li dva lijeka ekvivalentna, odnosno imaju li isti terapeutski učinak. Za ispitivanje se koriste dva dizajna, paralelni i cross-over, bazirani na dva jednostrana testa (TOST-u). Za dane granice ekvivalencije, koje kod paralelnog dizajna (kojeg sam i koristila u istraživanju) iznose 0.85 i 1.175, testira se na statističkoj razini značajnosti α =0.05 da li je cijeli 90% pouzdani interval omjera sredina grupa sadržan unutar granica ekvivalencije. Ukoliko je, tada imamo ekvivalenciju.
Ispitivanjem utjecaja veličine i varijanci grupa na snagu TOST-a za dvije distribucije, normalne (skewness=0, kurtosis=0) i nenormalne (skewness=2 i kurtosis=11) zaključili smo da nije dobro imati premale(prevelike) varijance (npr. 25(400)) niti pak premale veličine grupa, kao npr. 10 ili 20 podataka po grupi. Sama distribucija za razumne veličine grupa i varijanci nema velikog utjecaja na snagu testa.

Summary

Bioequivalence analysis is used to determine if two drugs are equivalent, i.e. if they have the same therapeutic effect. There are two designs in use, parallel and cross-over design. Both of them are based on two one-sided test (abbr. TOST) where we test if 90% confident interval of mean ratio is within bioequivalence limits 0.85 and 1.175, which are for parallel design, as I used it in my research.
By examining the influence of sizes and variances of two groups on power of TOST test for normal (skewness=0, kurtosis=0) and non-normal (skewness=2 i kurtosis=11) distribution, we conclude it is not good to have too small/high variances (e.g. 25(400)) or small number of subjects per group, like 10 od 20. Distribution doesn't have too much influences on power if sizes and variances of groups are reasonable.

Dodatak A

SAS kod

Za istraživački problem koristila sam SAS kod u ovom dodatku. Za generiranje podataka iz nenormalne distribucije koeficijenata asimetrije i spljoštenosti 2 i 11, koristila sam macro varijablu fleishman (preuzeto iz [5]). Kod normalne distribucije potrebno je samo kreirati dataset fleishman. Ostali komentari nalaze se u samom kodu.

```
%macro fleishman;
PROC IML;

 use skewkurt;
 read all var{skewness kurtosis} into skewkurt;

START NEWTON;
   RUN FUN;
   DO ITER = 1 TO MAXITER
   WHILE(MAX(ABS(F))>CONVERGE);
           RUN DERIV;
           DELTA=-SOLVE(J,F);
           COEF=COEF+DELTA;
           RUN FUN;
   END;
FINISH NEWTON;
MAXITER=25;
CONVERGE=.000001;
START FUN;
   X1=COEF[1];
   X2=COEF[2];
   X3=COEF[3];
   F=(X1**2+6*X1*X3+2*X2**2+15*X3**2-1)//
```

```
      (2*X2*(X1**2+24*X1*X3+105*X3**2+2)-SKEWNESS)//
      (24*(X1*X3+X2**2*(1+X1**2+28*X1*X3)+X3**2*
        (12+48*X1*X3+141*X2**2+225*X3**2))-KURTOSIS);
FINISH FUN;
START DERIV;
   J=((2*X1+6*X3)||(4*X2)||(6*X1+30*X3))//
      ((4*X2*(X1+12*X3))||(2*(X1**2+24*X1*X3+105*X3**2+2))
       ||(4*X2*(12*X1+105*X3)))//
      ((24*(X3+X2**2*(2*X1+28*X3)+48*X3**3))||
       (48*X2*(1+X1**2+28*X1*X3+141*X3**2))||
       (24*(X1+28*X1*X2**2+2*X3*(12+48*X1*X3+141*X2**2+225*X3**2)

       +X3**2*(48*X1+450*X3))));
FINISH DERIV;
DO;
NUM = NROW(SKEWKURT);
DO VAR=1 TO NUM;
   SKEWNESS=SKEWKURT[VAR,1];
   KURTOSIS=SKEWKURT[VAR,2];
   COEF={1.0, 0.0, 0.0};
   RUN NEWTON;
   COEF=COEF';
   SK_KUR=SKEWKURT[VAR,];
   COMBINE=SK_KUR || COEF;
   IF VAR=1 THEN RESULT=COMBINE;
   ELSE IF VAR>1 THEN RESULT=RESULT // COMBINE;
END;
   PRINT "COEFFICEINTS OF B, C, D FOR FLEISHMAN'S POWER TRANSFORMATION";
   PRINT "Y = A + BX + CX^2 + DX^3";
   PRINT " A = -C";
   MATTRIB RESULT COLNAME={SKEWNESS KURTOSIS B C D}
                  FORMAT=12.9;
   PRINT RESULT;
END;
  create fleishman from result[colname={SKEWNESS KURTOSIS B C D}];
    append from result;

QUIT;

%mend fleishman;

*****************************************************************************;
```

```
data skewkurt;
 input skewness kurtosis;
 datalines;
 0  0              * for non-normal: 2 11;
;
run;

%fleishman;         * calling for macro variable fleishman, but only for
                      non-normal data;


                    * Fleishman coefficients for data shapes
                      non-equal size data (aa=2), equal size data (aa=1);
                      unequal variances (b=2), equal variances (b=1);

data fleishman;
 set fleishman;
 aa=1; b=1; c=0; d=0; SKEWNESS=0; KURTOSIS=0; output;
run;

*****************************************************************************;

%MACRO BIOEQ;
%DO A=1 %TO 1;       * A=1: equal size data,  A=2: non-equal size data;
%DO B=1 %TO 2;       * B=1: equal variance,  B=1: unequal variance;
%LET ALPHA=0.05;     * nominal Type I error rate

                     * generate data for group T;
data groupT;
merge fleishman(where=(aa=&a)) meanvar(where=(aa=&a and bb=&b and group=1));
*meanvar is our basic dataset with datas we need; missing ;;
a=-c;
DO REP=1 TO 500; * 500 replications in each cell;
do i=1 to n;
x=RANNOR(0);
x=a + b*x + c* x**2 + d*x**3;
x=mean + sqrt(var)* x;
output;
end;
end;
run;
```

```
                    * generate data for group R;
data groupR;
merge fleishman(where=(aa=&a)) meanvar(where=(aa=&a and bb=&b and group=2));
a=-c;
DO REP=1 TO 500; * 500 replications in each cell;
do i=1 to n;
x=RANNOR(0);
x=a + b*x + c* x**2 + d*x**3;
x=mean + sqrt(var)* x;
output;
end;
end;
run;

                    * combine 2 groups data, vertical concatenation;
data dataall;
set groupT groupR;
run;
proc sort data=dataall;
by rep group;
run;


ods graphics off;
ods html close;
ods rtf close;
ods listing;


      * run TTEST analysis, and output TTEST results for 90% CL Mean of
      equivalence analysis to a SAS working data 'TTESTOUT';

PROC TTEST DATA=dataall dist=lognormal TOST(0.85, 1.176);
 CLASS GROUP;
 VAR X;
 by rep;
 ods output EquivLimits=TTESTOUT;
RUN;


ods graphics on;
ods html;
```

```
        /* proc datasets library=work; delete dataall group1 group2 aa ab;
           run; quit; */

PROC APPEND BASE=&resultsdata; RUN;
%END;
%END;
%MEND BIOEQ;

%let resultsdata=n10all;


        /* this data meanvar is for equal size data, but unequal variances,
           where mean for each group is 100, std for 1st group is 8, and
           for 2nd is 12, and each group have 20 subjects */

data meanvar;
input Aa Bb group mean var n;
datalines;
1 2 1 100 64 20
1 2 2 100 144 20
;
run;


%bioeq;


              * we use method='Satterthwaite' for unequal variance;
              * for equal variances, method='Pooled';
data equiv;
set work.Ttestout;
if (Assessment="Equivalent" & Method="Satterthwaite") then do; bio=1; end;
else if (Assessment="Not equivalent" & Method="Satterthwaite") then do; bio=
keep bio;
run;


proc freq data=equiv;
tables bio;
run;
```

Životopis

Rođena sam 26. rujna 1992. godine u Nürnbergu, Republika Njemačka, a odrasla sam u Zagrebu, Republika Hrvatska, gdje i sada živim. Završila sam Osnovnu školu Sesvetski Kraljevec u Sesvetskom Kraljevcu te 2007. u Zagrebu upisala prirodoslovno-matematičku XV. gimnaziju, poznatiju kao MIOC. Po završetku srednje škole, 2011. godine sam u istom gradu upisala Prirodoslovno-matematički fakultet, smjer Matematika, te 2015. godine stekla titulu univ. bacc. math. Nakon toga upisala sam diplomski studij Matematička statistika na istom fakultetu.