

Simulations2

Arthur Tena

2025-05-15

Contents

Scénario 1 : $T \sim C$	2
tau = 0	2
tau = 2	4
Outcome discrèt de Poisson	5
Outcome binaire en premier	7
Scénario 2 : $T \gg C$	10
tau = 0	10
tau = 2	11
Outcome discret de poisson	14
Outcome binaire en premier	15
Modèle avec les HR non-constant	19
tau = 0	19
tau = 2	20
Distribution très différente	23
tau = 0	23
tau = 2	24
Distribution avec des résultats différents suivant les outcomes	27
Différents scénario dans le même tableau de donnée	27
Variation des ordres	34

Soit $U \sim \mathcal{U}([0, 1])$, on simulera nos lois tte avec HR constant comme ceci :

$$X = \frac{-\log(1 - U)}{\lambda (e^{\beta Z})^{1/k}}$$

Les paramètres λ , k et la loi de la censure seront précisés. La covariable Z correspond au traitement, $Z = 1$ si le patient est dans le groupe traité et 0 sinon.

Scénario 1 : $T \sim C$

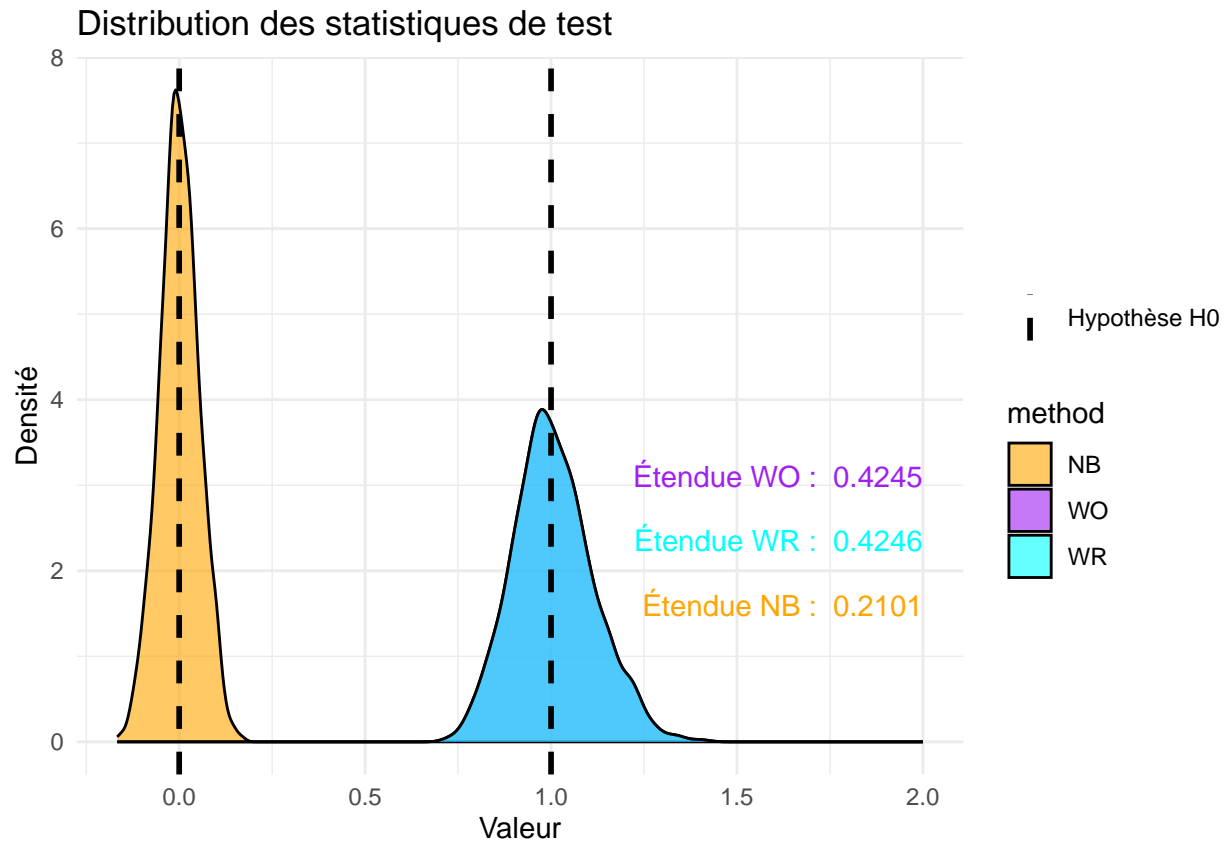
Paramètres :

- tte :
 $\lambda = 0.1$, $k = 2$, $\beta = 0$, la censure sera une distribution $\mathcal{W}(2, 20)$
- Continue :
 $\mathcal{N}_T(3, 2)$; $\mathcal{N}_C(3, 2)$
- Binaire :
 $\mathcal{B}_T(0.5)$; $\mathcal{B}_C(0.5)$

tau = 0

```
## $Count
##           Win Loose Tie      WR      WO      NB
## endpoint1  782   787 8431 0.99365 0.99900 -0.00050
## endpoint2 2110  2106 4215 1.00190 1.00095  0.00047
## endpoint3 2110  2105   1 1.00238 1.00237  0.00119
## overall   5002  4997   1 1.00100 1.00100  0.00050
##
## $value_tte_cont_C
##           Y_1_C (tte) Y_3_C (continue)
## min           0.051863           0.0375595
## median        6.055174           3.0030080
## max          32.068319           8.4683000
##
## $value_tte_cont_T
##           Y_1_T (tte) Y_3_T (Continue)
## min           0.048818           0.038992
## median        6.027064           3.010569
## max          32.089478           8.473368
##
## $value_binary
##           C           T
## 1 0 99.9030 100.0970
## 2 1 99.8925 100.1075
##
## $censure_rate_T
## [1] 0.2414675
##
## $censure_rate_C
```

```
## [1] 0.24173
##
## $p_val_NB
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour la NB: 0.046"
##
## $p_val_WR
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour le WR: 0.048"
##
## $p_val_WO
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour le WO: 0.048"
```

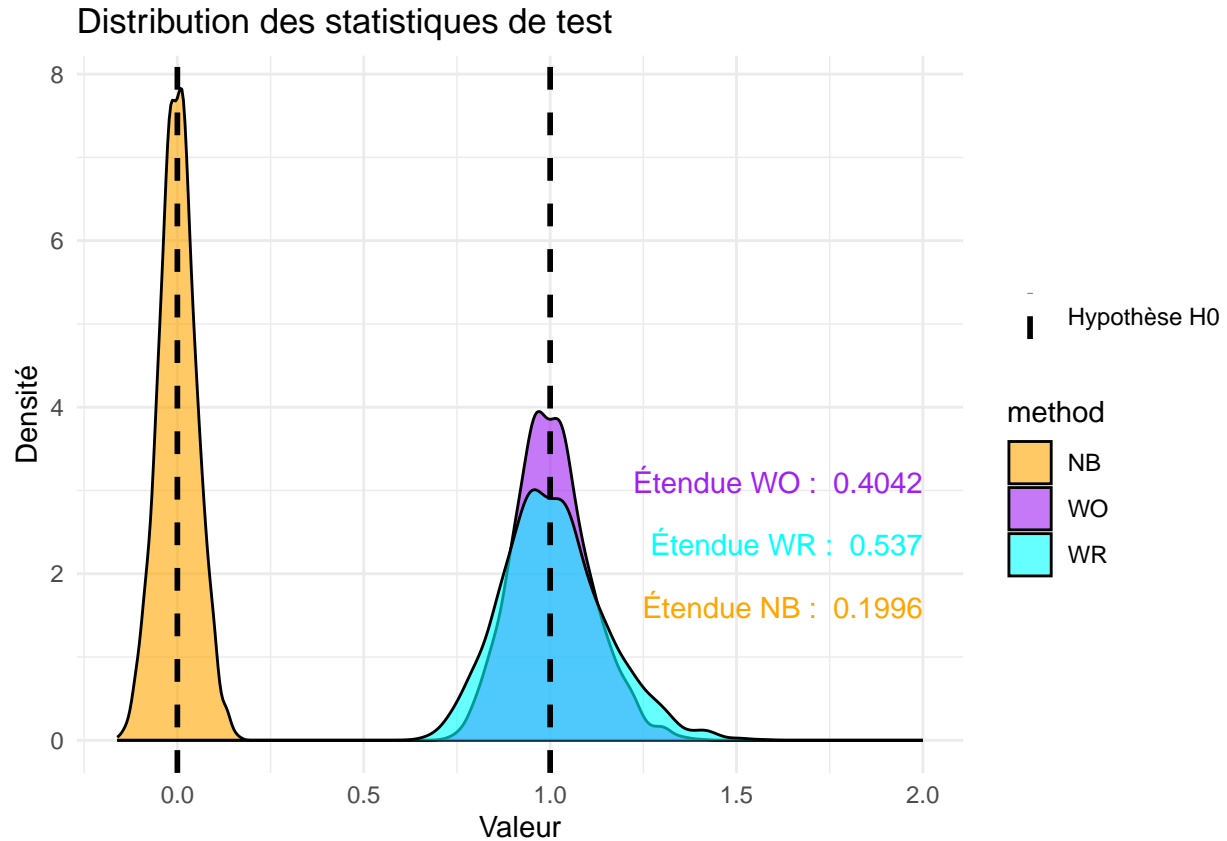


```
## Saving 6.5 x 4.5 in image
```

```
## # A tibble: 6 x 4
##   Stat      val_NB' ' val_WR' ' val_WO'
##   <chr>      <dbl>      <dbl>      <dbl>
## 1 Min.      -0.167      0.714      0.714
## 2 1st Qu.   -0.0344     0.934      0.934
## 3 Median    -0.0004     0.999      0.999
## 4 Mean       0.000457    1.01       1.01
## 5 3rd Qu.    0.0354     1.07       1.07
## 6 Max.       0.173      1.42       1.42
```

$\tau = 2$

```
## $Count
##      Win Loose Tie      WR      W0      NB
## endpoint1  593   596 8811 0.99497 0.99940 -0.00030
## endpoint2 2204  2201 5594 1.00136 1.00060  0.00030
## endpoint3  977   973 8049 1.00411 1.00080  0.00040
## overall   3775  3771 8049 1.00106 1.00051  0.00026
##
## $value_tte_cont_C
##      Y_1_C (tte) Y_3_C (continue)
## min      0.051863      0.0375595
## median    6.055174      3.0030080
## max     32.068319      8.4683000
##
## $value_tte_cont_T
##      Y_1_T (tte) Y_3_T (Continue)
## min      0.048818      0.038992
## median    6.027064      3.010569
## max     32.089478      8.473368
##
## $value_binary
##      C      T
## 1 0 99.9030 100.0970
## 2 1 99.8925 100.1075
##
## $censure_rate_T
## [1] 0.2414675
##
## $censure_rate_C
## [1] 0.24173
##
## $p_val_NB
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour la NB:  0.048"
##
## $p_val_WR
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour le WR:  0.0495"
##
## $p_val_W0
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour le W0:  0.0485"
```



```
## Saving 6.5 x 4.5 in image
```

L'étendue est plus importante pour le **WR** que pour le **WO** même avec des distributions similaires, il voudrait mieux prioriser le **WO** ou la **NB** suivant les besoins.

```
## # A tibble: 6 x 4
##   Stat      ' val_NB' ' val_WR' ' val_WO'
##   <chr>      <dbl>    <dbl>    <dbl>
## 1 Min.      -0.161      0.649      0.722
## 2 1st Qu.   -0.0327     0.917     0.937
## 3 Median    0.00015     1.00      1.00
## 4 Mean      0.000405    1.01      1.01
## 5 3rd Qu.    0.0324     1.09      1.07
## 6 Max.      0.168      1.57      1.40
```

On ne remarque pas de grosse différence au niveau de la **NB**. Le **WR** est plus étendu, on le voit par rapport au min et au max mais les médianes sont proches. Le **WO** n'a pas beaucoup bougé non plus.

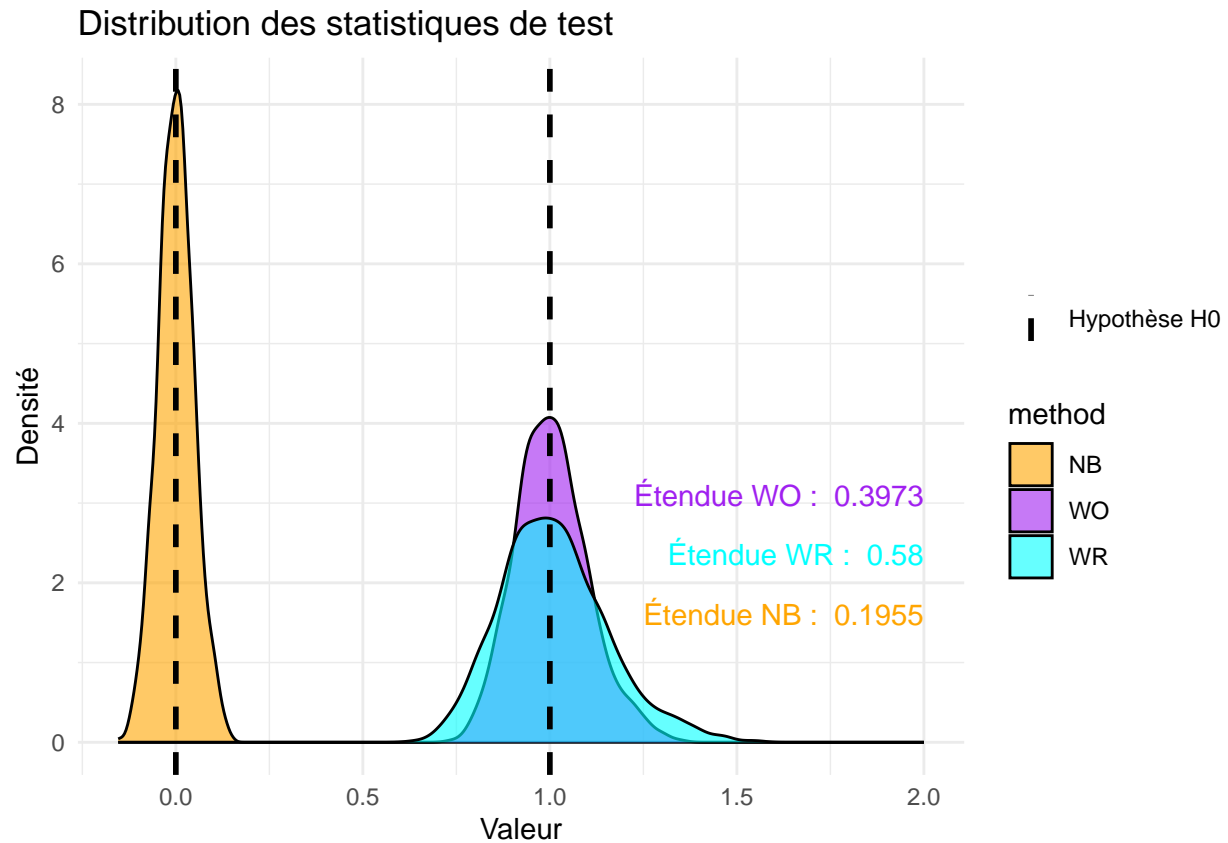
Outcome discret de Poisson

La distribution de Poisson est de paramètre $\lambda = 3$, le seuil est de 2. Les distributions des autres outcomes ne changent pas : $\mathcal{B}_T(0.5)$; $\mathcal{B}_C(0.5)$; $\lambda = 0.1$, $k = 2$, $\beta = 0$, la censure sera une distribution $\mathcal{W}(2, 20)$.

```

## $Count
##      Win Loose Tie      WR      W0      NB
## endpoint1  593   596 8811 0.99497 0.99940 -0.00030
## endpoint2 2204  2202 4404 1.00091 1.00045  0.00023
## endpoint3  656   651 3097 1.00768 1.00227  0.00114
## overall   3453  3449 3097 1.00116 1.00080  0.00040
##
## $value_tte_cont_C
##      Y_1_C (tte) Y_3_C (poisson)
## min      0.051863      0.000000
## median    6.055174      2.984367
## max     32.068319      8.687340
##
## $value_tte_cont_T
##      Y_1_T (tte) Y_3_T (poisson)
## min      0.048818      0.000000
## median    6.027064      2.987823
## max     32.089478      8.711314
##
## $value_binary
##      C      T
## 1 0 99.9030 100.0970
## 2 1 99.8925 100.1075
##
## $censure_rate_T
## [1] 0.2414675
##
## $censure_rate_C
## [1] 0.24173
##
## $p_val_NB
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour la NB:  0.0475"
##
## $p_val_WR
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour le WR:  0.049"
##
## $p_val_W0
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour le W0:  0.0485"

```



```
## Saving 6.5 x 4.5 in image
```

```
## # A tibble: 6 x 4
##   Stat      val_NB'   val_WR'   val_WO'
##   <chr>      <dbl>      <dbl>      <dbl>
## 1 Min.      -0.154       0.634       0.733
## 2 1st Qu.   -0.0325      0.911       0.937
## 3 Median    0.0002       1.00        1
## 4 Mean      0.000399     1.01        1.01
## 5 3rd Qu.   0.0315       1.10        1.06
## 6 Max.      0.152        1.56        1.36
```

Très peu de différence entre l'outcome continue normal et de poisson.

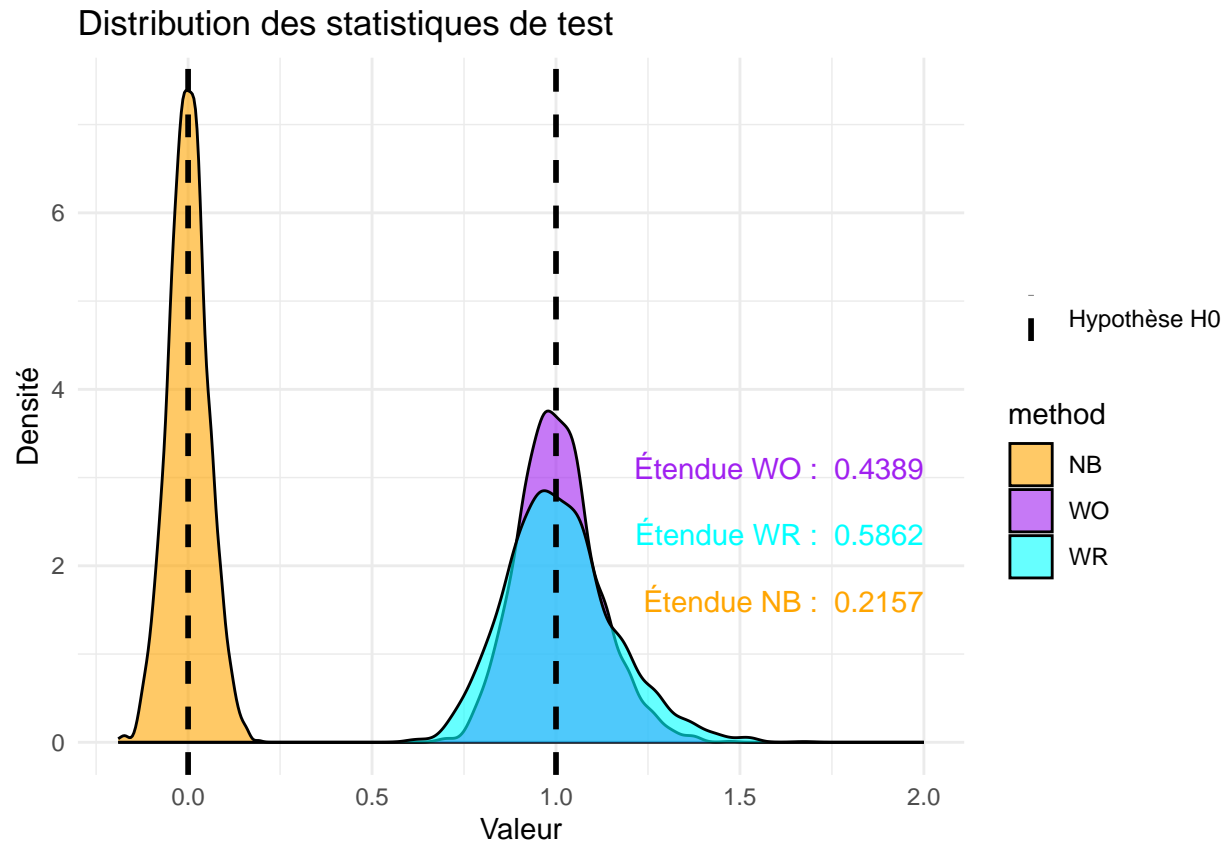
Outcome binaire en premier

```
## $Count
##      Win Loose Tie      WR      WO      NB
## endpoint1 2500 2500 5000 1.00000 1.00000 0.00000
## endpoint2 297  298 4405 0.99664 0.99960 -0.00020
## endpoint3 977  973 2455 1.00411 1.00182 0.00091
## overall  3774 3771 2455 1.00080 1.00060 0.00030
##
## $value_tte_cont_C
```

```

##          Y_2_C (tte) Y_3_C (continue)
## min      0.051863      0.0375595
## median    6.055174      3.0030080
## max      32.068319      8.4683000
##
## $value_tte_cont_T
##          Y_2_T (tte) Y_3_T (Continue)
## min      0.048818      0.038992
## median    6.027064      3.010569
## max      32.089478      8.473368
##
## $value_binary
##          C          T
## 1 0 99.9030 100.0970
## 2 1 99.8925 100.1075
##
## $censure_rate_T
## [1] 0.2414675
##
## $censure_rate_C
## [1] 0.24173
##
## $p_val_NB
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour la NB: 0.0525"
##
## $p_val_WR
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour le WR: 0.0535"
##
## $p_val_W0
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour le W0: 0.053"

```

```
## Saving 6.5 x 4.5 in image
```

Très peu de différence entre les étendues lorsque l'outcome tte est premier ou lorsque c'est l'outcome binaire.

Table 1: Comparaison de l'étendue entre les deux critères lorsque le seuil vaut 0

	Oucome tte	Outcome binaire
WO	0.4312	0.4393
WR	0.5958	0.6100
NB	0.2121	0.2156

```
## # A tibble: 6 x 4
##   Stat      val_NB      val_WR      val_WO
##   <chr>      <dbl>      <dbl>      <dbl>
## 1 Min.      -0.19      0.599      0.681
## 2 1st Qu.  -0.0352    0.911      0.932
## 3 Median    0.0001     1.00      1.00
## 4 Mean      0.000276   1.01      1.01
## 5 3rd Qu.   0.0342     1.09      1.07
## 6 Max.      0.192      1.67      1.47
```

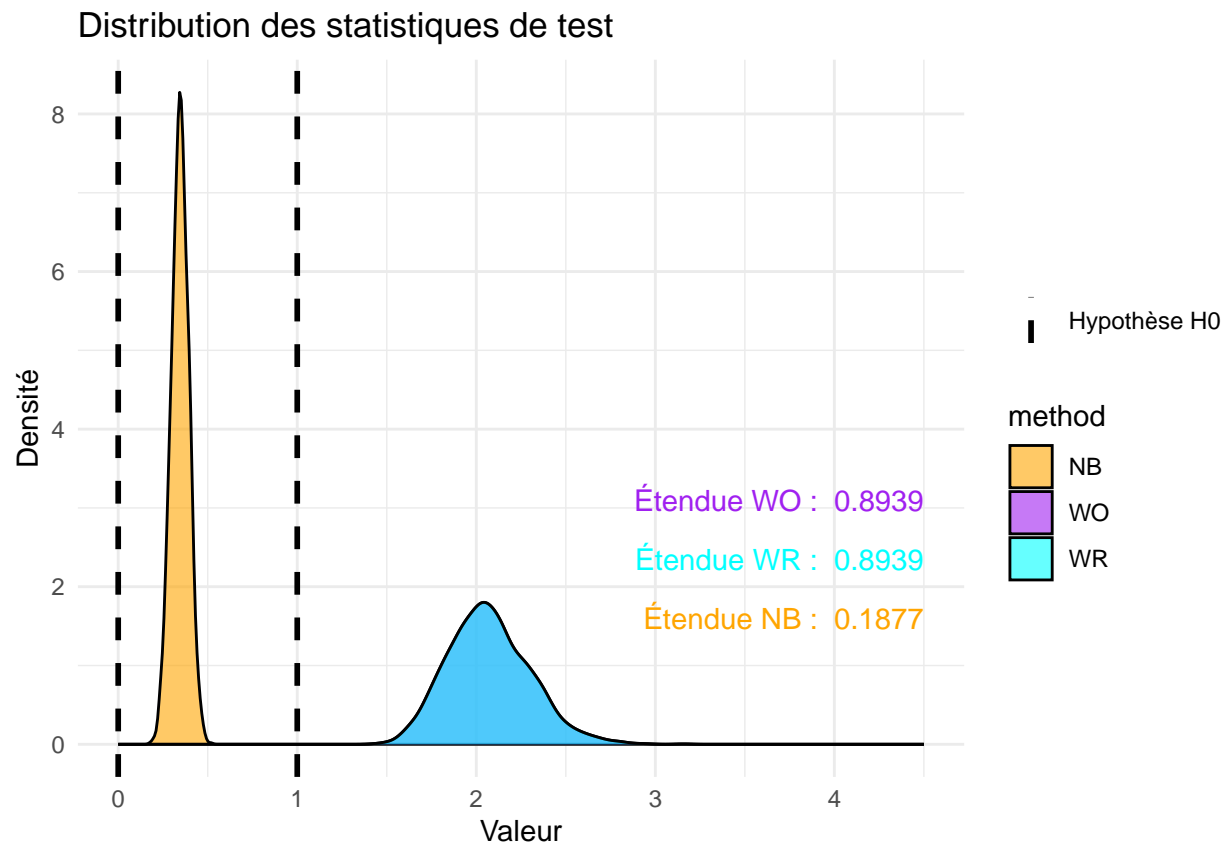
Scénario 2 : $T \gg C$

Paramètres :

- tte :
 $\lambda = 0.1, k = 2, \beta = -2$, la censure sera une distribution $\mathcal{W}(2, 20)$
- Continue :
 $\mathcal{N}_T(3, 2) ; \mathcal{N}_C(2, 2)$
- Binaire :
 $\mathcal{B}_T(0.65) ; \mathcal{B}_C(0.3)$

tau = 0

```
## $Count
##      Win Loose Tie      WR      WO      NB
## endpoint1 1253  1256 7491 0.99761 0.99940 -0.00030
## endpoint2 3399   791 3301 4.29709 2.06820  0.34815
## endpoint3 2073  1227   1 1.68949 1.68921  0.25629
## overall   6726  3274   1 2.05437 2.05421  0.34517
##
## $value_tte_cont_C
##      Y_1_C (tte) Y_3_C (continue)
## min      0.051863      0.021318
## median    6.055174      2.099368
## max     32.068319      7.468930
##
## $value_tte_cont_T
##      Y_1_T (tte) Y_3_T (Continue)
## min      0.1308225      0.038992
## median  10.8476055      3.010569
## max     41.3651930      8.473368
##
## $value_binary
##      C      T
## 1 0 139.8250  60.1750
## 2 1  70.1705 129.8295
##
## $censure_rate_T
## [1] 0.5487275
##
## $censure_rate_C
## [1] 0.24173
##
## $p_val_NB
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour la NB:  1"
##
## $p_val_WR
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour le WR:  1"
##
## $p_val_WO
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour le WO:  1"
```



```
## Saving 6.5 x 4.5 in image
```

```
## # A tibble: 6 x 4
##   Stat      val_NB      val_WR      val_WO
##   <chr>      <dbl>      <dbl>      <dbl>
## 1 Min.      0.180      1.44      1.44
## 2 1st Qu.   0.313      1.91      1.91
## 3 Median    0.346      2.06      2.06
## 4 Mean      0.345      2.07      2.07
## 5 3rd Qu.   0.378      2.22      2.22
## 6 Max.      0.519      3.16      3.16
```

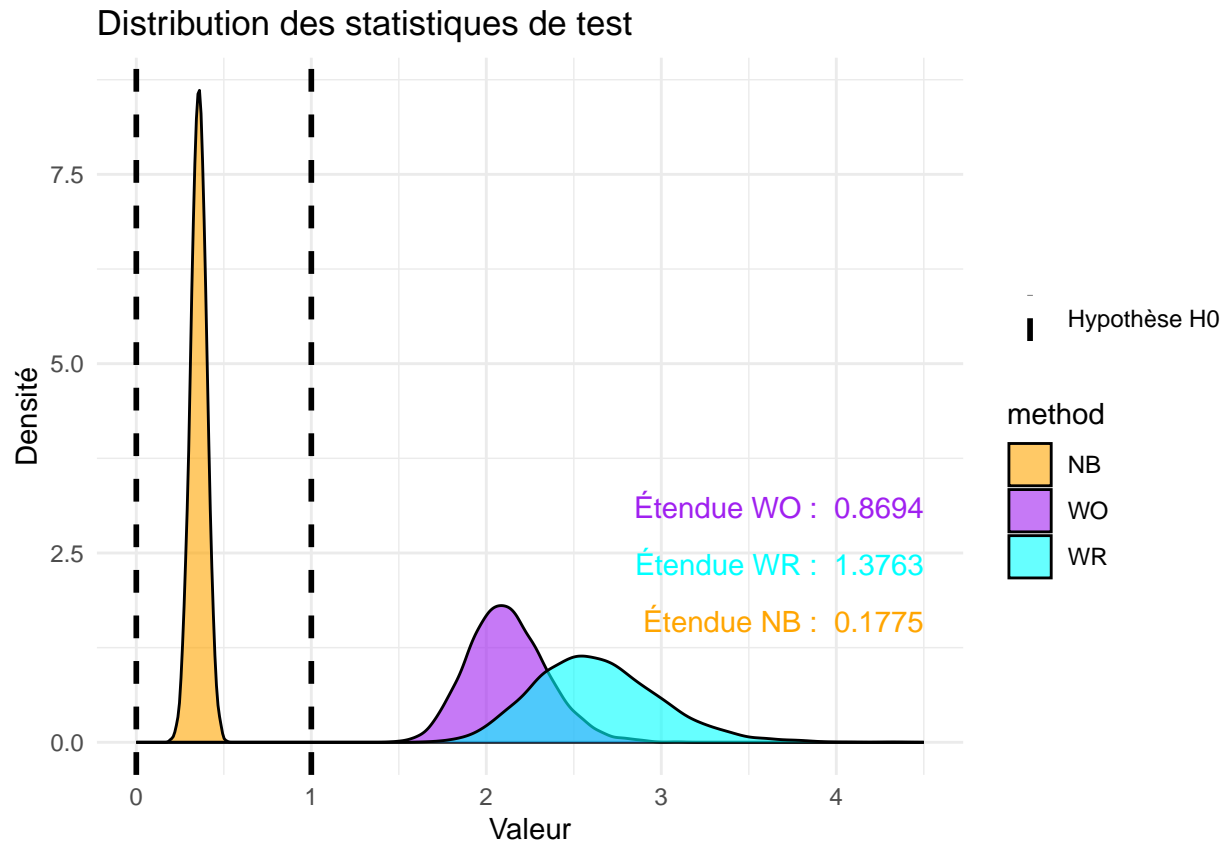
tau = 2

```
## $Count
##      Win Loose Tie      WR      WO      NB
## endpoint1 1064   939 7996 1.13312 1.02532 0.01250
## endpoint2 3629   844 3523 4.29976 2.06889 0.34830
## endpoint3 1096   442 1985 2.47964 1.45591 0.18564
## overall   5789  2226 1985 2.60063 2.10704 0.35630
##
## $value_tte_cont_C
##      Y_1_C (tte) Y_3_C (continue)
## min      0.051863      0.021318
## median    6.055174      2.099368
```

```

## max      32.068319      7.468930
##
## $value_tte_cont_T
##      Y_1_T (tte) Y_3_T (Continue)
## min      0.1308225      0.038992
## median   10.8476055      3.010569
## max      41.3651930      8.473368
##
## $value_binary
##      C      T
## 1 0 139.8250  60.1750
## 2 1  70.1705 129.8295
##
## $censure_rate_T
## [1] 0.5487275
##
## $censure_rate_C
## [1] 0.24173
##
## $p_val_NB
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour la NB:  1"
##
## $p_val_WR
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour le WR:  1"
##
## $p_val_WO
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour le WO:  1"

```



```
## Saving 6.5 x 4.5 in image
```

Grosse étendue pour le **WR** valant 2.33 alors qu'elle est aux alentours de 1.2 pour le **WO** et la **NB** par transformation. On y voit des valeurs plus disparates le premier endpoint est assez parlant, on y voit une valeur de 3.6 pour le WR, on pourrait penser que la p-valeur est très faible alors que pour le **WO** et la **NB** la p-valeur devrait être élevée.

Une petite différence est notable entre le moment où l'outcome principal est tte ou binaire

Table 2: Comparaison de l'étendue entre les deux critères lorsque le seuil vaut 2

	Outcome tte	Outcome binaire
WO	1.1513	1.2054
WR	2.3298	2.4251
NB	0.1780	0.1844

```
## # A tibble: 6 x 4
##   Stat      ' val_NB' ' val_WR' ' val_WO'
##   <chr>      <dbl>    <dbl>    <dbl>
## 1 Min.      0.200      1.68      1.5
## 2 1st Qu.   0.326      2.38      1.97
## 3 Median    0.356      2.60      2.11
## 4 Mean      0.356      2.63      2.12
## 5 3rd Qu.   0.388      2.86      2.27
## 6 Max.      0.511      4.32      3.09
```

Outcome discret de poisson

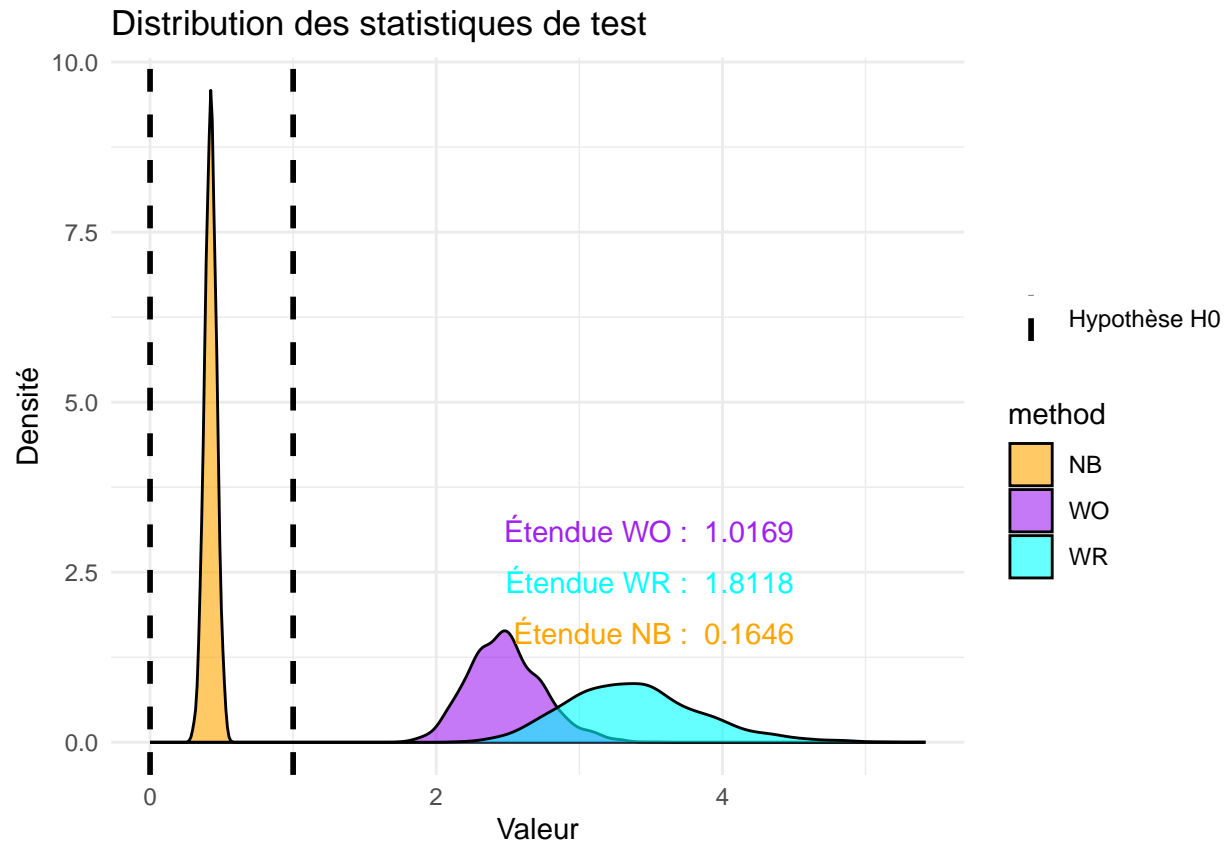
Ici, on aura un seuil de 2 et les 2 distribution de poisson seront les suivantes :

$$\mathcal{P}_T(3) \quad ; \quad \mathcal{P}_C(1)$$

Les autres distributions seront identiques :

$$\mathcal{B}_T(0.65) ; \mathcal{B}_C(0.3) ; \mathcal{N}_T(3, 2) ; \mathcal{N}_C(2, 2)$$

```
## $Count
##           Win Loose Tie           WR           WO           NB
## endpoint1 1065    939 7995   1.13419 1.02552 0.01260
## endpoint2 3628    844 5528   4.29858 1.77162 0.27840
## endpoint3 1349     27 8624  49.96296 1.30468 0.13220
## overall   6042   1811 8624   3.33628 1.69100 0.25678
##
## $value_tte_cont_C
##           Y_1_C (tte) Y_3_C (poisson)
## min           0.051863           0.000000
## median        6.055174           1.000000
## max          32.068319           4.614712
##
## $value_tte_cont_T
##           Y_1_T (tte) Y_3_T (poisson)
## min           0.1308225           0.000000
## median       10.8476055           2.987823
## max          41.3651930           8.711314
##
## $value_binary
##           C           T
## 1 0 139.8250  60.1750
## 2 1  70.1705 129.8295
##
## $censure_rate_T
## [1] 0.5487275
##
## $censure_rate_C
## [1] 0.24173
##
## $p_val_NB
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour la NB:  1"
##
## $p_val_WR
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour le WR:  1"
##
## $p_val_WO
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour le WO:  1"
```



```
## Saving 6.5 x 4.5 in image
```

```
## # A tibble: 6 x 4
##   Stat      val_NB      val_WR      val_WO
##   <chr>    <dbl>    <dbl>    <dbl>
## 1 Min.      0.280      2.16      1.78
## 2 1st Qu.    0.395      3.05      2.31
## 3 Median    0.424      3.35      2.47
## 4 Mean      0.423      3.38      2.48
## 5 3rd Qu.    0.452      3.66      2.65
## 6 Max.      0.559      5.42      3.54
```

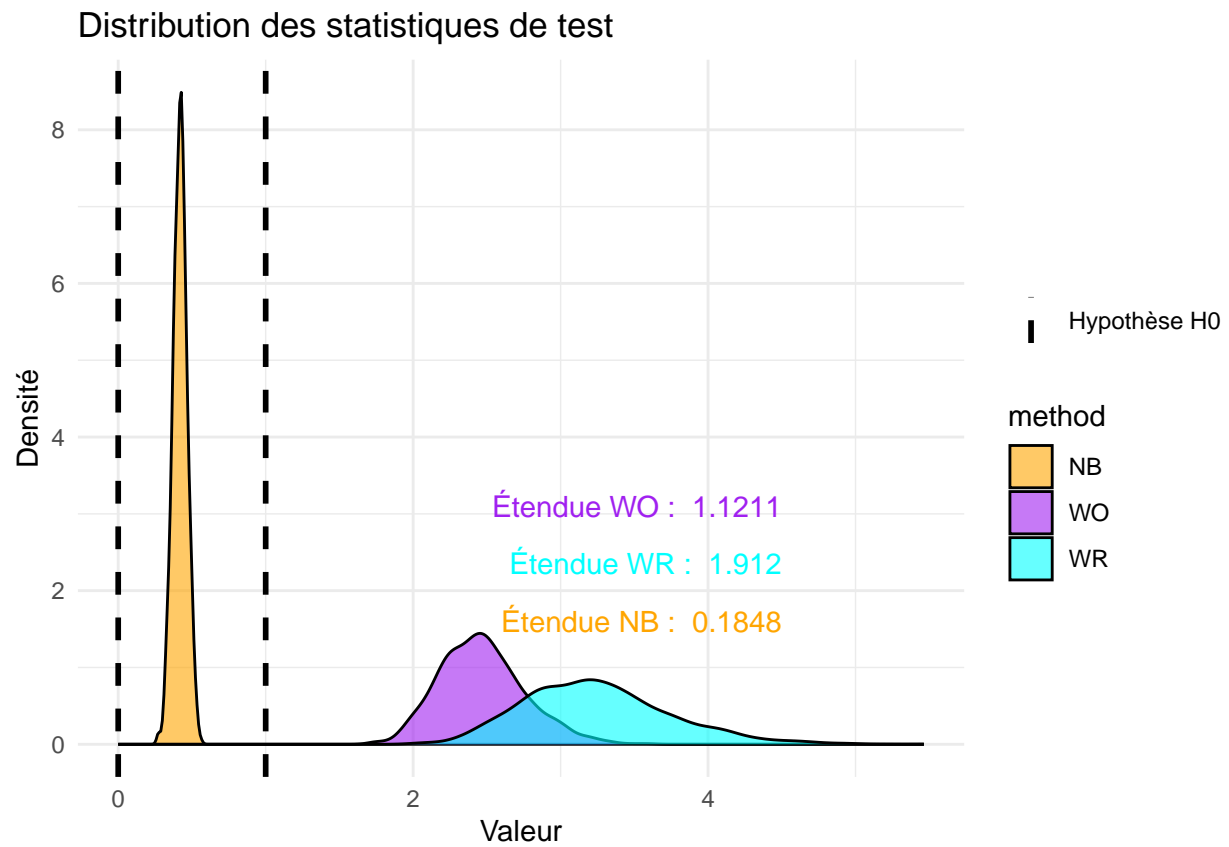
Outcome binaire en premier

```
## $Count
##      Win Loose Tie      WR      WO      NB
## endpoint1 4538   414 4406 10.96135 2.57585 0.44069
## endpoint2  470   414 3523  1.13527 1.02574 0.01271
## endpoint3 1096   442 1985  2.47964 1.45591 0.18564
## overall   6104  1269 1985  4.81009 3.13796 0.51667
##
## $value_tte_cont_C
##      Y_2_C (tte) Y_3_C (continue)
## min      0.051863      0.021318
## median    6.055174      2.099368
```

```

## max      32.068319      7.468930
##
## $value_tte_cont_T
##      Y_2_T (tte) Y_3_T (Continue)
## min      0.1308225      0.038992
## median   10.8476055      3.010569
## max      41.3651930      8.473368
##
## $value_binary
##      C      T
## 1 0 139.8250  60.1750
## 2 1  70.1705 129.8295
##
## $censure_rate_T
## [1] 0.5487275
##
## $censure_rate_C
## [1] 0.24173
##
## $p_val_NB
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour la NB:  1"
##
## $p_val_WR
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour le WR:  1"
##
## $p_val_WO
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour le WO:  1"

```

Saving 6.5 x 4.5 in image

Résumé – Cox, tau=2

Stat	val_NB	val_WR	val_WO
Min.	0.2643	2.045	1.718
1st Qu.	0.3867	2.889	2.261
Median	0.4204	3.203	2.451
Mean	0.4192	3.245	2.467
3rd Qu.	0.4504	3.534	2.639
Max.	0.5651	5.464	3.599

Résumé – Cox, binaire

	val_NB	val_WR	val_WO
1	0.2001	1.682	1.5
2	0.326	2.38	1.967
3	0.3563	2.605	2.107
4	0.3563	2.632	2.123
5	0.3876	2.855	2.266
6	0.5109	4.324	3.089

Modèle avec les HR non-constant

On travaille avec un modèle AFT où les HR ne sont pas constant. Le seuil τ vaut 2 pour les outcomes 1 (tte) et 3 (continue). La formule pour de simulation pour le modèle AFT est la suivante :

$$(\frac{1}{1-U} - 1) \times \lambda^{-1/k} \times e^{Z\beta}$$

Où $U \sim \mathcal{U}([0,1])$, Z la covariable valant 1 si le patient suit le traitement et 0 s'il suit le contrôle. Les paramètres λ et k vaudront respectivement 0.12 et 0.9, et $\beta = 2.5$ et la censure suivra une loi de Weibull $\mathcal{W}(1.5, 5.5)$.

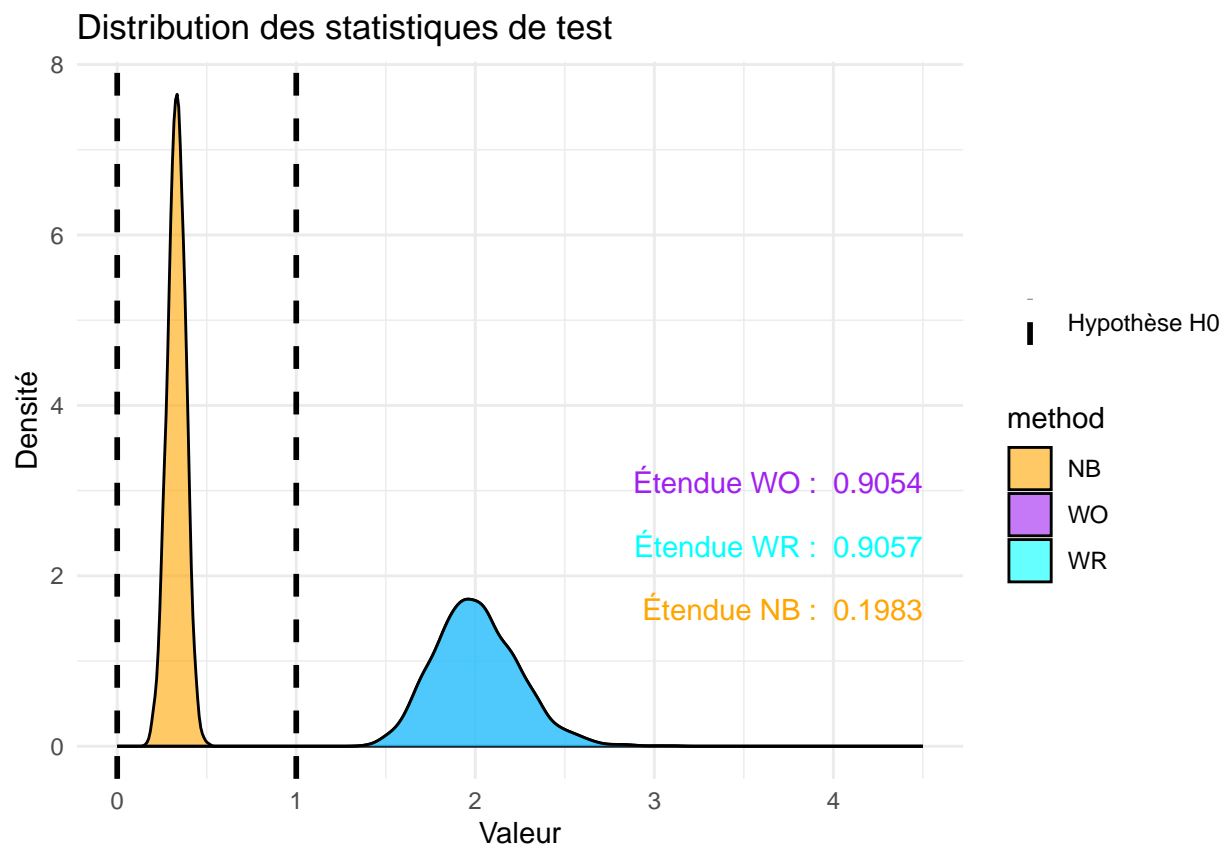
Les distributions des outcomes binaire et continue sont les suivantes :

$$\mathcal{B}_T(0.65) \quad ; \quad \mathcal{B}_C(0.3) \quad ; \quad \mathcal{N}_T(3,2) \quad ; \quad \mathcal{N}_C(2,2)$$

tau = 0

```
## $Count
##           Win Loose Tie      WR      WO      NB
## endpoint1 1426  1423 7151 1.00211 1.00060 0.00030
## endpoint2 3255   749 3146 4.34579 2.07924 0.35049
## endpoint3 1975  1171   1 1.68659 1.68630 0.25548
## overall   6656  3344   1 1.99043 1.99028 0.33117
##
## $value_tte_cont_C
##           Y_1_C (tte) Y_3_C (continue)
## min           0.179599           0.0203785
## median         1.086118           2.1003005
## max           3.008904           7.5090995
##
## $value_tte_cont_T
##           Y_1_T (tte) Y_3_T (Continue)
## min           0.1860195           0.0375595
## median         2.1898135           3.0030080
## max           5.3210340           8.4683000
##
## $value_binary
##           C      T
## 1 0 140.184  59.816
## 2 1  70.101 129.899
##
## $censure_rate_T
## [1] 0.651075
##
## $censure_rate_C
## [1] 0.16429
##
## $p_val_NB
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour la NB:  1"
##
## $p_val_WR
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour le WR:  1"
```

```
##
## $p_val_W0
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour le W0: 1"
```



```
## Saving 6.5 x 4.5 in image
```

On remarque, en comparant avec le scénario 2 où les distributions continue et binaire ont les mêmes lois que dans cette section que le résultat est similaire par rapport aux p-valeurs malgré le fait qu'ici le premier endpoint ne départage pas le groupe traité du groupe contrôle.

```
## # A tibble: 6 x 4
##   Stat      ' val_NB' '   val_WR' '   val_W0'
##   <chr>      <dbl>      <dbl>      <dbl>
## 1 Min.      0.163      1.39      1.39
## 2 1st Qu.   0.298      1.85      1.85
## 3 Median    0.332      1.99      1.99
## 4 Mean      0.331      2.01      2.01
## 5 3rd Qu.   0.367      2.16      2.16
## 6 Max.      0.513      3.11      3.11
```

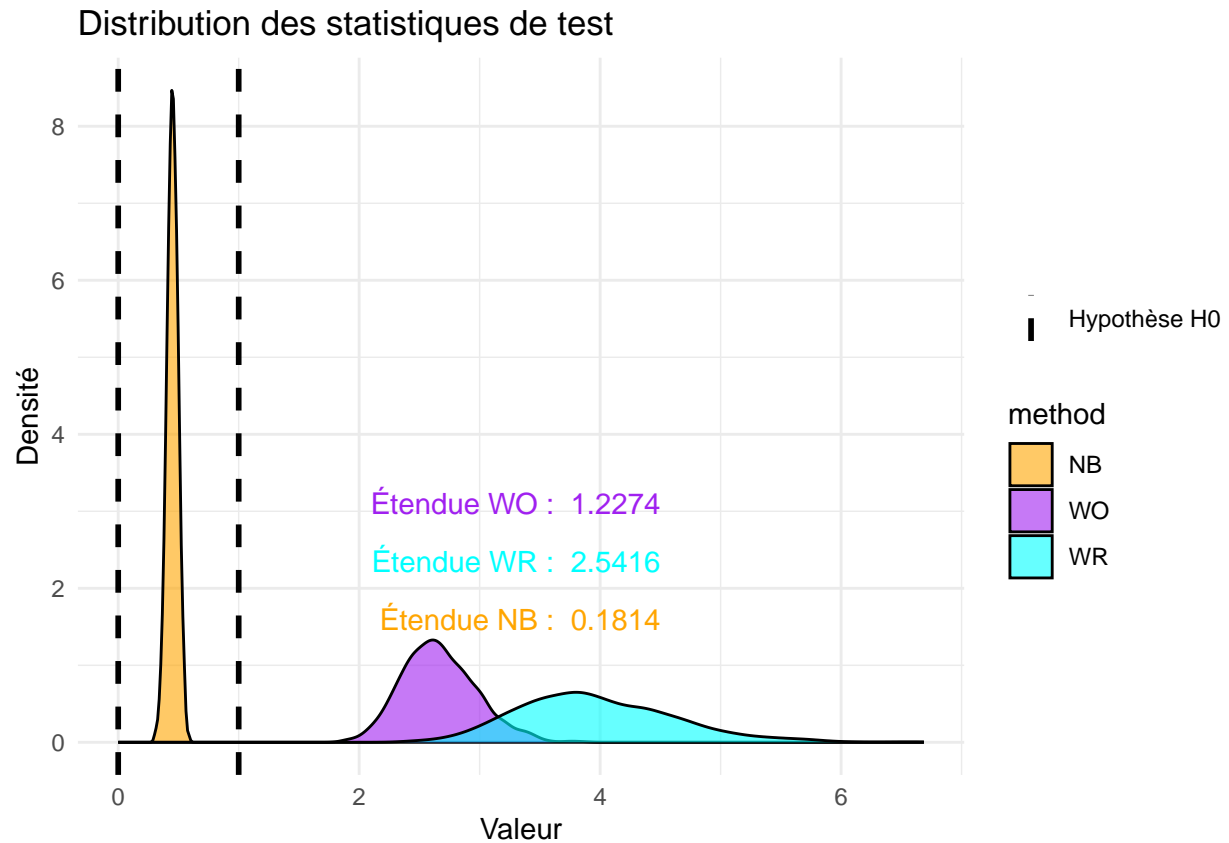
tau = 2

```
## $Count
##      Win Loose Tie      WR      W0      NB
```

```

## endpoint1 388      11 9601 35.27273 1.07835 0.03770
## endpoint2 4357 1013 4230  4.30109 2.06905 0.34833
## endpoint3 1316   531 2383  2.47834 1.45573 0.18558
## overall   6061 1556 2383  3.89524 2.63967 0.45050
##
## $value_tte_cont_C
##      Y_1_C (tte) Y_3_C (continue)
## min      0.186312      0.021318
## median    1.086928      2.099368
## max      3.037360      7.468930
##
## $value_tte_cont_T
##      Y_1_T (tte) Y_3_T (Continue)
## min      0.188059      0.038992
## median    2.194880      3.010569
## max      5.288051      8.473368
##
## $value_binary
##      C      T
## 1 0 139.8250  60.1750
## 2 1  70.1705 129.8295
##
## $censure_rate_T
## [1] 0.6486
##
## $censure_rate_C
## [1] 0.1639
##
## $p_val_NB
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour la NB:  1"
##
## $p_val_WR
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour le WR:  1"
##
## $p_val_WO
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour le WO:  1"

```



```
## Saving 6.5 x 4.5 in image
```

```
## # A tibble: 6 x 4
##   Stat      ' val_NB' ' val_WR' ' val_WO'
##   <chr>      <dbl>   <dbl>   <dbl>
## 1 Min.      0.303    2.42    1.87
## 2 1st Qu.   0.420    3.51    2.45
## 3 Median    0.451    3.89    2.64
## 4 Mean      0.450    3.97    2.66
## 5 3rd Qu.   0.482    4.38    2.86
## 6 Max.      0.589    6.69    3.87
```

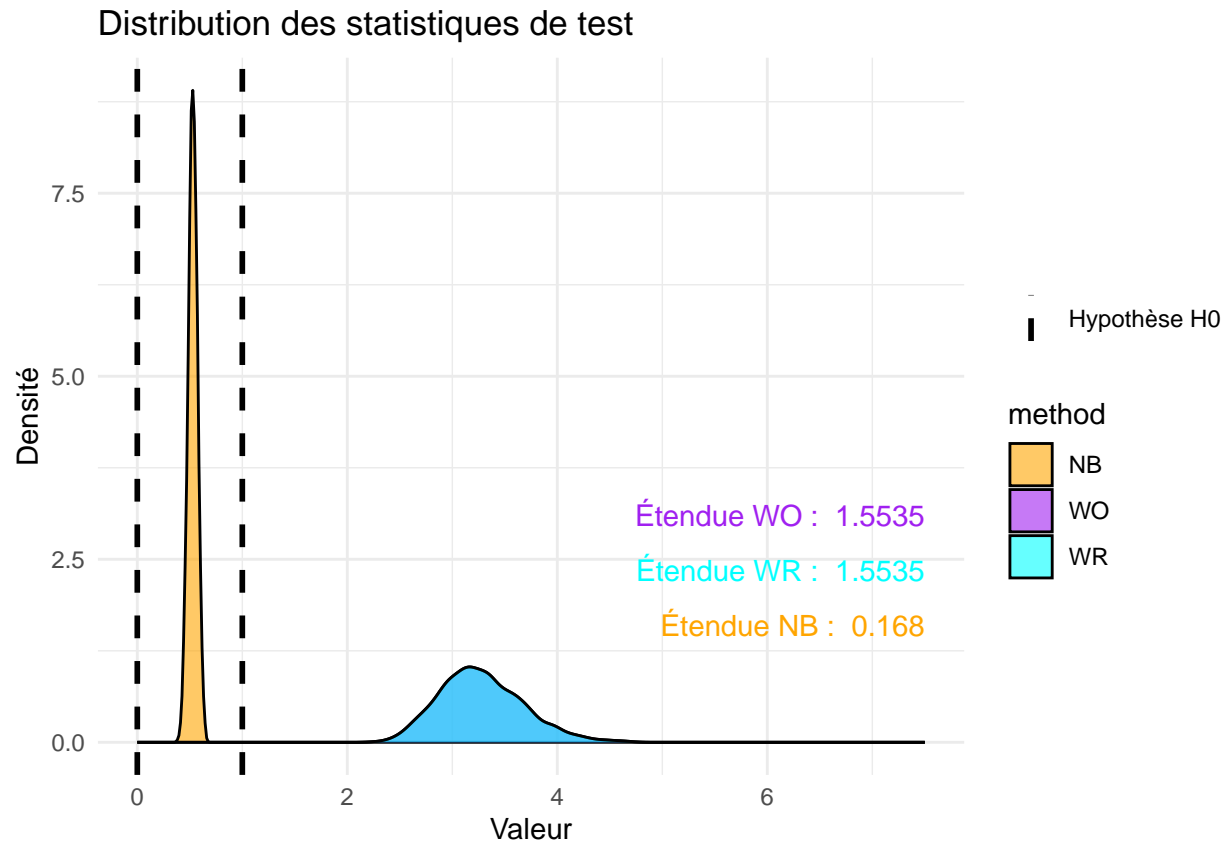
Distribution très différente

Ici les paramètres seront les suivant :

- Outcome tte : $\lambda = 0.1$; $k = 5$, $\beta = -4$ et la censure sera une loi $\mathcal{W}(2, 25)$
- Outcome binaire : $\mathcal{B}_T(0.7)$; $\mathcal{B}_C(0.3)$
- Outcome continue : $\mathcal{N}_T(3, 2)$; $\mathcal{N}_C(1.3, 1)$

tau = 0

```
## $Count
##           Win Loose Tie      WR      WO      NB
## endpoint1  895   897 8208 0.99777 0.99960 -0.00020
## endpoint2 4013   742 3453 5.40836 2.32510  0.39851
## endpoint3 2735   718   1 3.80919 3.80724  0.58396
## overall   7643  2357   1 3.24268 3.24221  0.52855
##
## $value_tte_cont_C
##           Y_1_C (tte) Y_3_C (continue)
## min           0.051934           0.014032
## median        6.328748           1.309817
## max          36.427617           4.034159
##
## $value_tte_cont_T
##           Y_1_T (tte) Y_3_T (Continue)
## min           0.1078405           0.038992
## median       11.0693670           3.010569
## max          47.4928570           8.473368
##
## $value_binary
##           C           T
## 1 0 139.8250  60.1750
## 2 1  60.1165 139.8835
##
## $censure_rate_T
## [1] 0.415915
##
## $censure_rate_C
## [1] 0.18513
##
## $p_val_NB
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour la NB:  1"
##
## $p_val_WR
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour le WR:  1"
##
## $p_val_WO
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour le WO:  1"
```



```
## Saving 6.5 x 4.5 in image
```

```
## # A tibble: 6 x 4
##   Stat      val_NB      val_WR      val_WO
##   <chr>      <dbl>      <dbl>      <dbl>
## 1 Min.      0.386      2.26      2.26
## 2 1st Qu.   0.500      3.00      3.00
## 3 Median    0.529      3.24      3.24
## 4 Mean      0.529      3.28      3.28
## 5 3rd Qu.   0.559      3.54      3.54
## 6 Max.      0.651      4.72      4.72
```

```
tau = 2
```

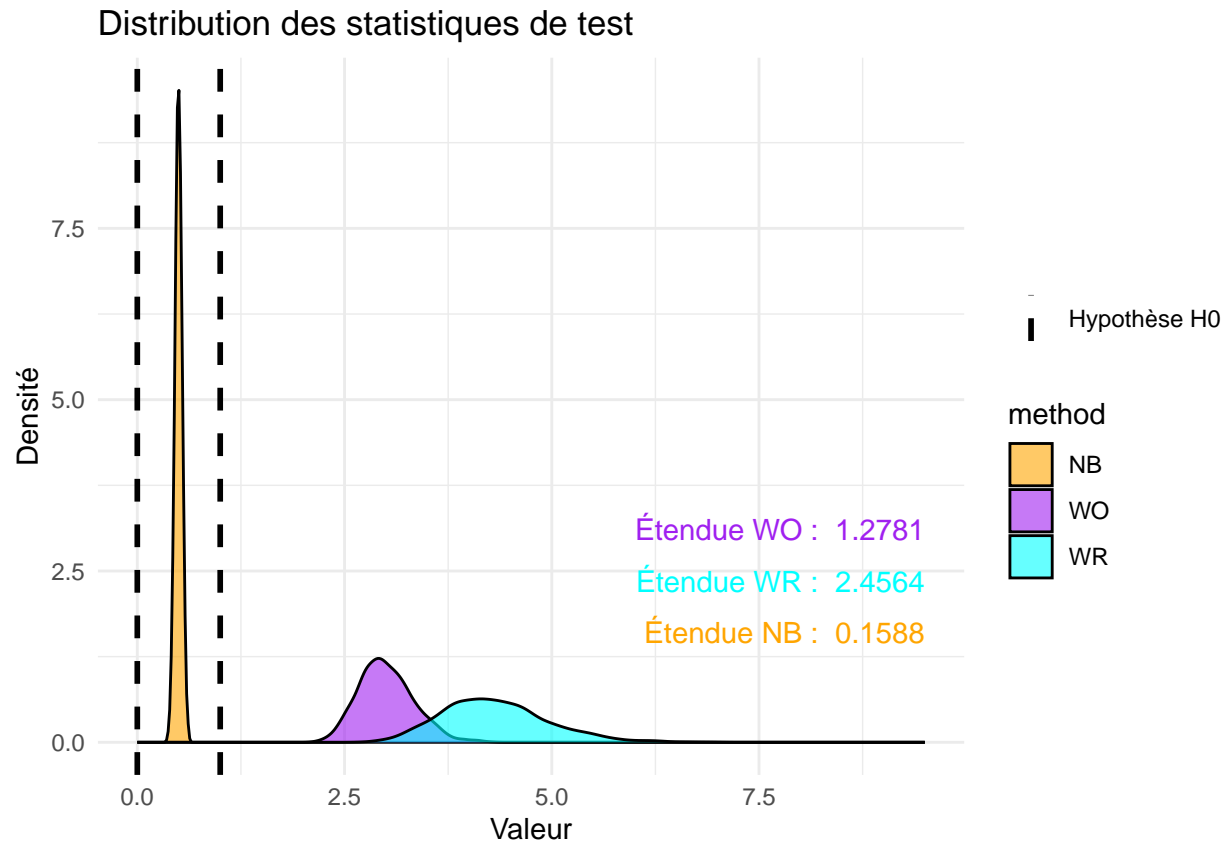
```
## $Count
##      Win Loose Tie      WR      WO      NB
## endpoint1  768  689 8543  1.11466 1.01593 0.00790
## endpoint2 4177  772 3594  5.41062 2.32542 0.39857
## endpoint3 1557   70 1967 22.24286 2.41149 0.41375
## overall  6502 1531 1967  4.24690 2.97693 0.49710
##
## $value_tte_cont_C
##      Y_1_C (tte) Y_3_C (continue)
## min      0.051934      0.014032
## median   6.328748      1.309817
```



```

## max      36.427617      4.034159
##
## $value_tte_cont_T
##      Y_1_T (tte) Y_3_T (Continue)
## min      0.1078405      0.038992
## median   11.0693670      3.010569
## max      47.4928570      8.473368
##
## $value_binary
##      C      T
## 1 0 139.8250  60.1750
## 2 1  60.1165 139.8835
##
## $censure_rate_T
## [1] 0.415915
##
## $censure_rate_C
## [1] 0.18513
##
## $p_val_NB
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour la NB:  1"
##
## $p_val_WR
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour le WR:  1"
##
## $p_val_WO
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour le WO:  1"

```



```
## Saving 6.5 x 4.5 in image
```

```
## # A tibble: 6 x 4
##   Stat      ' val_NB' ' val_WR' ' val_WO'
##   <chr>      <dbl>   <dbl>   <dbl>
## 1 Min.      0.366    2.72    2.15
## 2 1st Qu.   0.469    3.86    2.77
## 3 Median    0.497    4.26    2.97
## 4 Mean      0.497    4.31    3.00
## 5 3rd Qu.   0.525    4.69    3.21
## 6 Max.      0.622    6.96    4.28
```

Distribution avec des résultats différents suivant les outcomes

Dans cette partie, nous allons dans un premier temps choisir des distributions de façon à ce que l'outcome principal soit en faveur de T et les 2 autres en faveur de C.

Dans un second temps nous ferons varier l'ordre des outcome pour voir s'il y a des différences significatives entre les statistiques en fonction de leur ordre.

Dans tous ces cas, les distributions continues seront des lois normales dont les paramètres seront précisés. Les seuils τ seront toujours égaux à 2 pour les distributions continue et tte.

Différents scénario dans le même tableau de donnée

Les paramètres des distributions tte changeront et seront précisées mais les paramètres des 2 autres lois ne changeront pas et seront :

- Continue :
 $\mathcal{N}_T(2, 1)$; $\mathcal{N}_C(4, 2)$
- Binaire :
 $\mathcal{B}_T(0.65)$; $\mathcal{B}_C(0.3)$

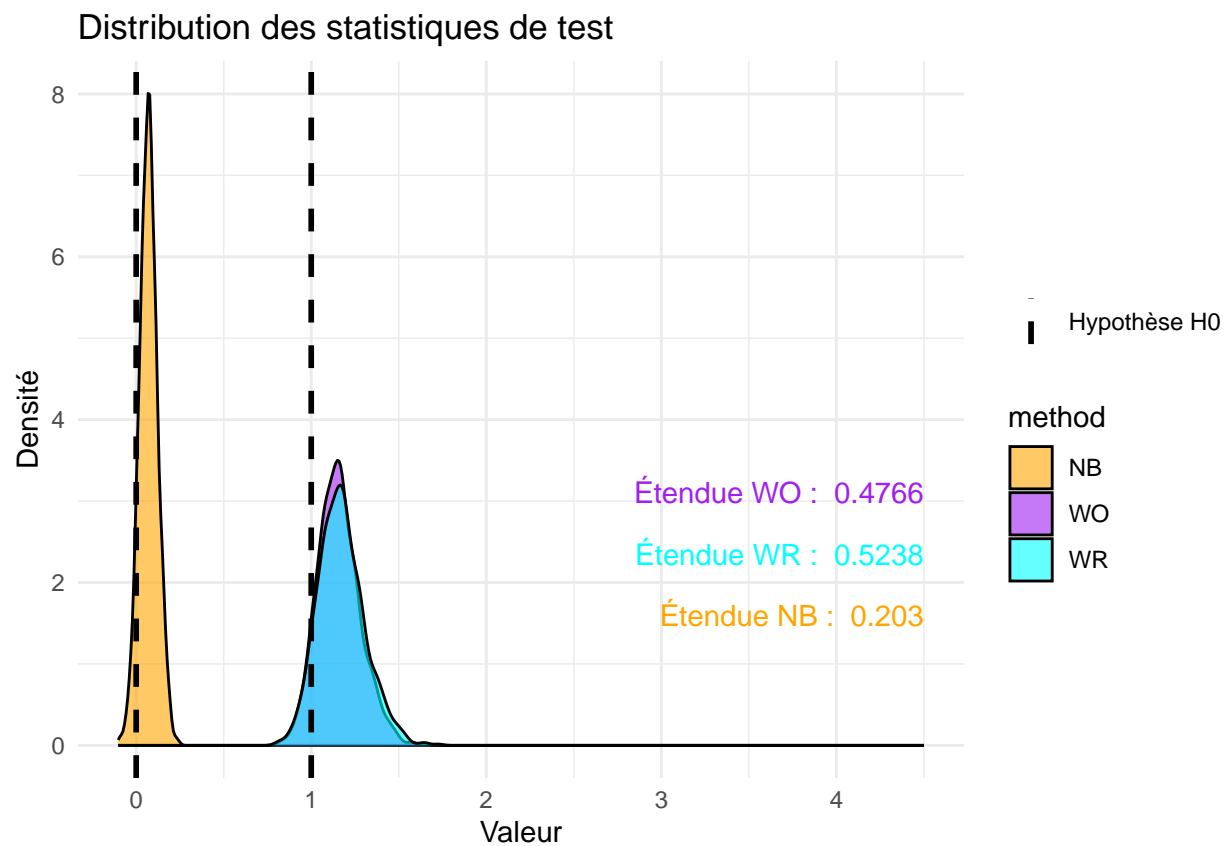
HR constant (modèle de Cox)

Ici, l'outcome principal tte sera beaucoup censuré avec des distributions plus ou moins en faveur du traitement, l'outcome binaire sera en faveur du traitement, l'outcome continue en faveur du contrôle.

La distribution tte sera de paramètre : $\lambda = 0.1$, $k = 4$, $\beta = -3$, la censure sera une distribution $\mathcal{W}(3, 10)$

```
## $Count
##      Win Loose Tie      WR      WO      NB
## endpoint1 1559  1476 6965 1.05623 1.01674 0.00830
## endpoint2 3161   735 3069 4.30068 2.06896 0.34831
## endpoint3  252  2063  754 0.12215 0.25779 -0.59009
## overall   4972  4274  754 1.16331 1.15008 0.06980
##
## $value_tte_cont_C
##      Y_1_C (tte) Y_3_C (continue)
## min           0.052065           0.089874
## median        5.390024           3.995337
## max           16.075522           9.468300
##
## $value_tte_cont_T
##      Y_1_T (tte) Y_3_T (Continue)
## min           0.103402           0.0460605
## median        7.094596           2.0018215
## max           17.078804           4.7366825
##
## $value_binary
##      C      T
## 1 0 139.8250  60.1750
## 2 1  70.1705 129.8295
##
```

```
## $censure_rate_T
## [1] 0.6629975
##
## $censure_rate_C
## [1] 0.431645
##
## $p_val_NB
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour la NB: 0.248"
##
## $p_val_WR
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour le WR: 0.252"
##
## $p_val_WO
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour le WO: 0.251"
```



Résumé – Cox, outcome continue C>>T, tau=2

Résumé – Cox, tau=2

Stat	val_NB	val_WR	val_WO		val_NB	val_WR	val_WO
Min.	-0.10270	0.8003	0.8137	1	0.2001	1.682	1.5
1st Qu.	0.03555	1.0799	1.0737	2	0.326	2.38	1.967
Median	0.07005	1.1642	1.1507	3	0.3563	2.605	2.107
Mean	0.06982	1.1712	1.1568	4	0.3563	2.632	2.123
3rd Qu.	0.10433	1.2530	1.2330	5	0.3876	2.855	2.266
Max.	0.24520	1.7301	1.6497	6	0.5109	4.324	3.089

Ici, nous ferons la comparaison avec la section *Scénario 2 : $T \gg C$, $2\text{-tau} = 2$* où la différence se fait sur la distribution continue. On remarque directement une grosse différence de valeur entre T et C pour l'outcome continue. Ce que l'on peut noter c'est qu'il y a moins de variation sur les 3 statistiques ce qui est d'autant plus criant sur le WR qui passe d'une étendue de 2.3298 lorsque nous sommes dans le cas où tous les outcome sont en faveur de T mais baisse à 1.1962 ici.

Nous notons aussi que le max des **WR** ici est du 3.37 alors que cela correspond à la médiane dans l'autre section et au max du **WO**.

On remarque bien un fort effet de l'outcome continue sur le résultat. Il faudrait voir ce que cela donne en mettant cet outcome comme étant de prioritaire.

HR non-constant (modèle AFT)

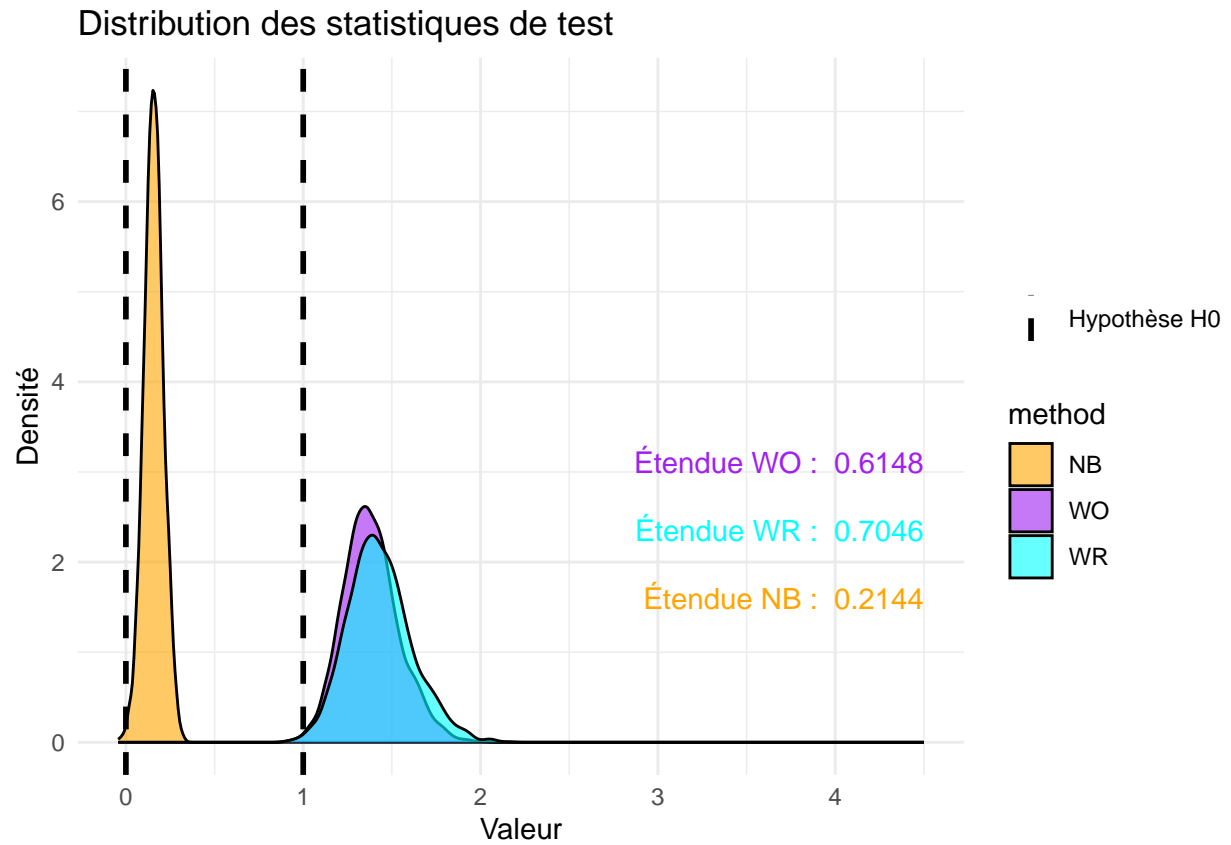
Ici les paramètres λ et k voudront respectivement 0.12 et 0.9, la loi de la censure sera une $\mathcal{W}(1.5, 5.5)$.

```
## $Count
##           Win Loose Tie      WR      WO      NB
## endpoint1  948   169 8883 5.60947 1.16896 0.07790
## endpoint2 4031   938 3914 4.29744 2.06839 0.34819
## endpoint3  322  2630  962 0.12243 0.25812 -0.58968
## overall   5302  3737  962 1.41879 1.37103 0.15648
##
## $value_tte_cont_C
##           Y_1_C (tte) Y_3_C (continue)
## min           0.186312           0.089874
```

```

## median      1.086928      3.995337
## max         3.037360      9.468300
##
## $value_tte_cont_T
##           Y_1_T (tte) Y_3_T (Continue)
## min         0.188059      0.0460605
## median      2.194880      2.0018215
## max         5.288051      4.7366825
##
## $value_binary
##           C           T
## 1 0 139.8250  60.1750
## 2 1  70.1705 129.8295
##
## $censure_rate_T
## [1] 0.6486
##
## $censure_rate_C
## [1] 0.1639
##
## $p_val_NB
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour la NB:  0.7935"
##
## $p_val_WR
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour le WR:  0.7995"
##
## $p_val_WO
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour le WO:  0.7995"

```



Saving 6.5 x 4.5 in image

Imé – AFT, tau=2, outcome continue C>>T

Résumé – AFT, tau=2

Stat	val_NB	val_WR	val_WO		val_NB	val_WR	val_WO
Min.	-0.0433	0.9074	0.917	1	0.3034	2.419	1.871
st Qu.	0.1205	1.3092	1.274	2	0.4199	3.513	2.447
Median	0.1556	1.4157	1.369	3	0.4508	3.892	2.642
Mean	0.1565	1.4319	1.381	4	0.4505	3.969	2.665
3rd Qu.	0.1923	1.5406	1.476	5	0.4822	4.384	2.862
Max.	0.3343	2.1604	2.004	6	0.5892	6.687	3.869

On remarque légèrement plus de variation dans le modèle AFT que dans le modèle de Cox.

Variations très extrême

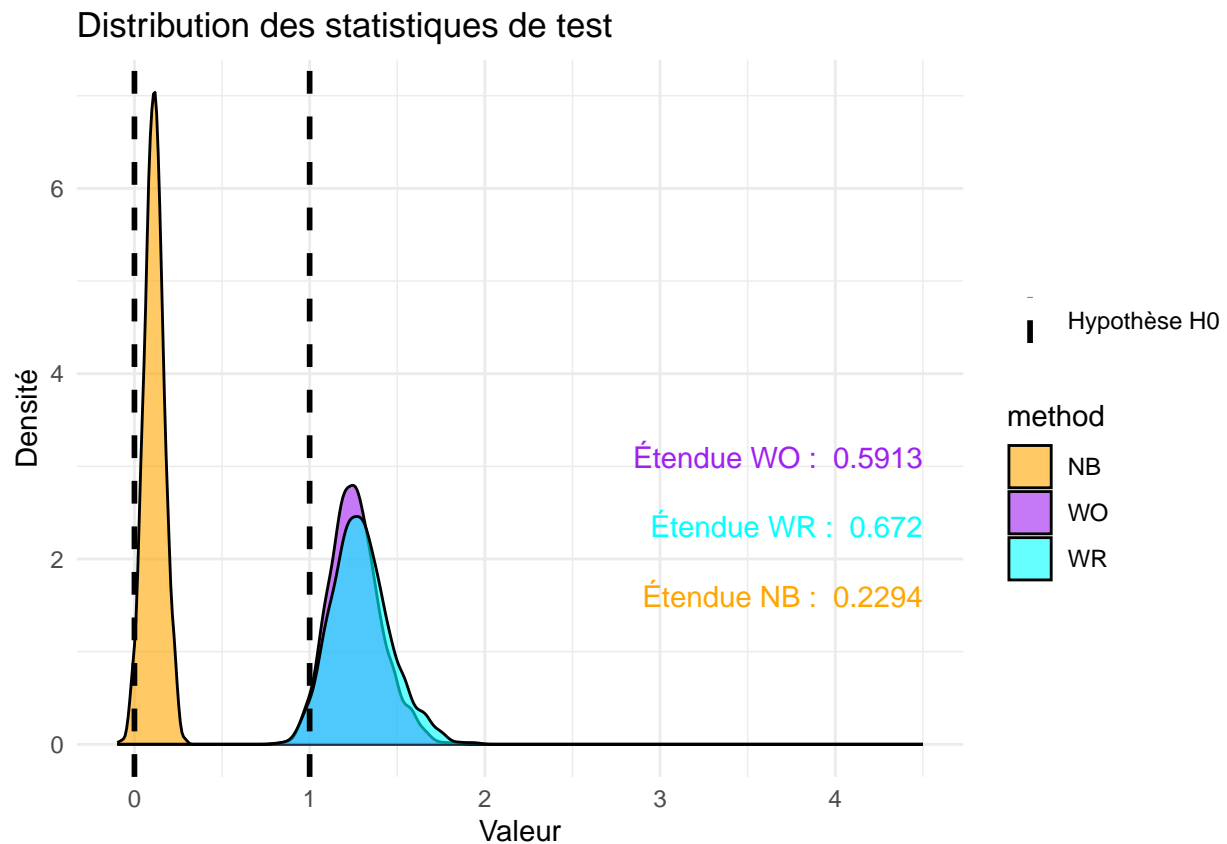
Ici nous avons un endpoint principal en faveur du groupe traité, dont les distributions sont $\mathcal{B}_T(0.65)$; $\mathcal{B}_C(0.3)$ alors que les 2 autres endpoint sont en faveur du groupe contrôle, la distribution tte est la même que précédemment mais avec $\beta = 4$ pour favoriser le groupe C alors que la distribution continue est bien en faveur du contrôle : $\mathcal{N}_T(2, 1)$; $\mathcal{N}_C(4, 2)$.

Le seuil sera fixé à 1 pour diminuer le nombre d'égalité

```
## $Count
##      Win Loose Tie      WR      WO      NB
## endpoint1 4538 1056 4406 4.29735 2.06843 0.34820
## endpoint2  200   218 3988 0.91743 0.99186 -0.00409
## endpoint3  329  2679  980 0.12281 0.25844 -0.58927
## overall   5067  3952  980 1.28214 1.25101 0.11151
##
## $value_tte_cont_C
##      Y_1_C (tte) Y_3_C (continue)
## min           0.10415           0.089874
## median        10.78005           3.995337
## max           32.15109           9.468300
##
## $value_tte_cont_T
##      Y_1_T (tte) Y_3_T (Continue)
```



```
## min      0.036141      0.0460605
## median   4.987430      2.0018215
## max      26.076190      4.7366825
##
## $value_binary
##          C          T
## 1 0 139.8250  60.1750
## 2 1  70.1705 129.8295
##
## $censure_rate_T
## [1] 0.1265
##
## $censure_rate_C
## [1] 0.4316425
##
## $p_val_NB
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour la NB:  0.4605"
##
## $p_val_WR
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour le WR:  0.465"
##
## $p_val_WO
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour le WO:  0.465"
```



```
## Saving 6.5 x 4.5 in image
```

Résumé – Cox, tau=2, double otc C>>T

Résumé – Cox, tau=2, otc continue C>>

Stat	val_NB	val_WR	val_WO		val_NB	val_WR	val_WO
Min.	-0.0983	0.8011	0.821	1	-0.1027	0.8003	0.8137
st Qu.	0.0743	1.1802	1.161	2	0.03555	1.0799	1.0737
Median	0.1122	1.2833	1.253	3	0.07005	1.1642	1.1507
Mean	0.1115	1.2939	1.260	4	0.06982	1.1712	1.1568
3rd Qu.	0.1483	1.3944	1.348	5	0.10433	1.253	1.233
Max.	0.2997	1.9634	1.856	6	0.2452	1.7301	1.6497

Variation des ordres

Dans un premier temps, nous avons vu des outcomes tte et binaire en outcome principaux, maintenant, nous allons voir l'outcome continue étant en faveur du contrôle comme outcome principal d'abord en simulant nos données tte suivant un modèle de Cox et ensuite avec un modèle AFT où les HR ne seront pas constant.

HR constant

Les distributions seront les suivantes :

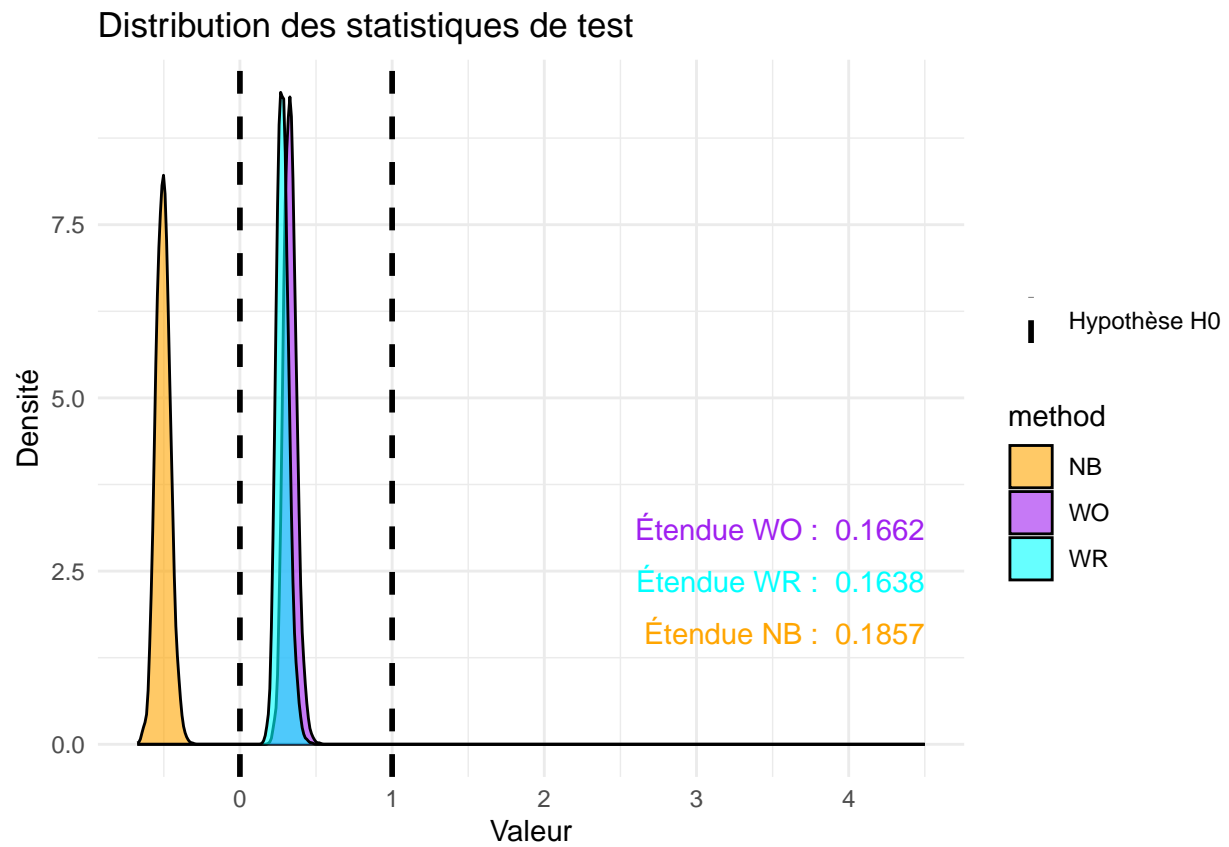
- tte :
 $\lambda = 0.1, k = 2, \beta = 2$, la censure sera une distribution $\mathcal{W}(2, 20)$
- Continue :
 $\mathcal{N}_T(2, 1) ; \mathcal{N}_C(4, 2)$
- Binaire :
 $\mathcal{B}_T(0.65) ; \mathcal{B}_C(0.3)$

```
## $Count
##           Win Loose Tie      WR      WO      NB
## endpoint1  825   6717 2458 0.12282 0.25849 -0.58920
## endpoint2 1114    260 1083 4.28462 2.06550  0.34758
```

```

## endpoint3    24    29 1030 0.82759 0.99081 -0.00462
## overall    1964   7006 1030 0.28033 0.32961 -0.50420
##
## $value_tte_cont_C
##      Y_3_C (tte) Y_1_C (continue)
## min      0.051863      0.089874
## median    6.055174      3.995337
## max     32.068319      9.468300
##
## $value_tte_cont_T
##      Y_3_T (tte) Y_1_T (continue)
## min      0.018017      0.0460605
## median    2.494191      2.0018215
## max     18.439975      4.7366825
##
## $value_binary
##      C      T
## 1 0 139.8250  60.1750
## 2 1  70.1705 129.8295
##
## $censure_rate_T
## [1] 0.0571775
##
## $censure_rate_C
## [1] 0.24173
##
## $p_val_NB
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour la NB:  1"
##
## $p_val_WR
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour le WR:  1"
##
## $p_val_WO
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour le WO:  1"

```



Saving 6.5 x 4.5 in image

- Cox, tau=2, outcome principal continue C>>T

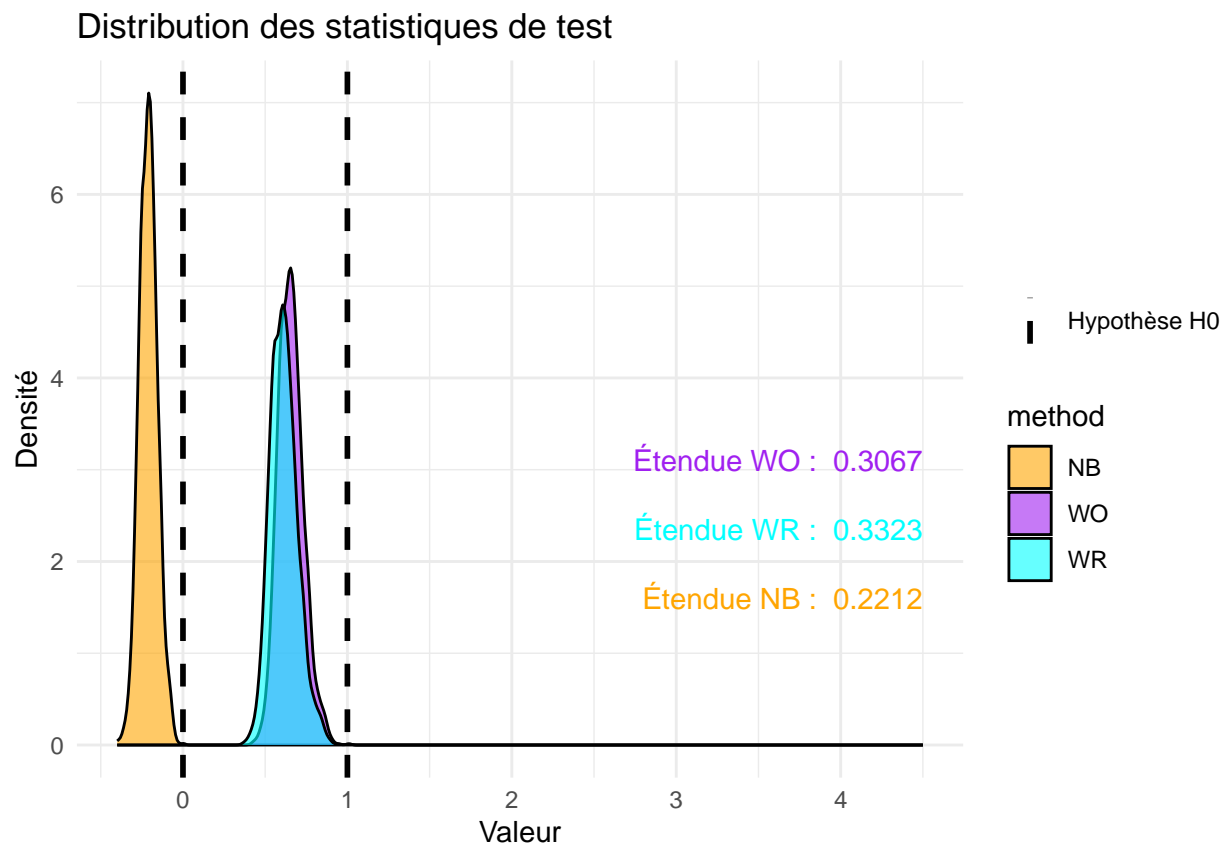
Stat	val_NB	val_WR	val_WO		val_NB	val_WR	val_WO
Min.	-0.6742	0.1545	0.1946	1	-0.1027	0.8003	0.8137
1st Qu.	-0.5372	0.2529	0.3011	2	0.03555	1.0799	1.0737
Median	-0.5052	0.2793	0.3287	3	0.07005	1.1642	1.1507
Mean	-0.5042	0.2818	0.3310	4	0.06982	1.1712	1.1568
3rd Qu.	-0.4737	0.3073	0.3572	5	0.10433	1.253	1.233
Max.	-0.3140	0.4721	0.5221	6	0.2452	1.7301	1.6497

HR non-constant (modèle AFT)

Ici les paramètres λ et k voudront respectivement 0.12 et 0.9, et $\beta = 2.5$.

```
## $Count
##           Win Loose Tie      WR      WO      NB
## endpoint1 142    25 9833 5.68000 1.02368 0.01170
## endpoint2 1538   358 7937 4.29609 1.27274 0.12000
## endpoint3 1605  5005 1328 0.32068 0.40025 -0.42832
## overall   3285  5387 9833 0.60980 0.79599 -0.11359
##
## $value_tte_cont_C
##           Y_3_C (tte) Y_1_C (continue)
## min           0.186312           0.0375595
## median        1.086928           3.0030080
## max           3.037360           8.4683000
##
## $value_tte_cont_T
##           Y_3_T (tte) Y_1_T (continue)
## min           0.188059           0.0460605
## median        2.194880           2.0018215
## max           5.288051           4.7366825
##
## $value_binary
##           C           T
```

```
## 1 0 139.8250 60.1750
## 2 1 70.1705 129.8295
##
## $censure_rate_T
## [1] 0.6486
##
## $censure_rate_C
## [1] 0.1639
##
## $p_val_NB
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour la NB: 0.956"
##
## $p_val_WR
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour le WR: 0.9575"
##
## $p_val_WO
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour le WO: 0.9575"
```



```
## Saving 6.5 x 4.5 in image
```

- AFT, tau=2, outcome principal continuous > TAFT, tau=2, outcome continue C>>T

Stat	val_NB	val_WR	val_WO		val_NB	val_WR	val_WO
Min.	-0.3999	0.3714	0.4287	1	-0.0433	0.9074	0.917
1st Qu.	-0.2490	0.5541	0.6013	2	0.1205	1.3092	1.274
Median	-0.2114	0.6081	0.6511	3	0.1556	1.4157	1.369
Mean	-0.2103	0.6141	0.6560	4	0.1565	1.4319	1.381
3rd Qu.	-0.1736	0.6661	0.7042	5	0.1923	1.5406	1.476
Max.	0.0042	1.0098	1.0084	6	0.3343	2.1604	2.004