

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	13
Outcome binaire en premier	15
Modèle avec les HR non-constant	18
tau = 0	18
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 : $T \sim C$

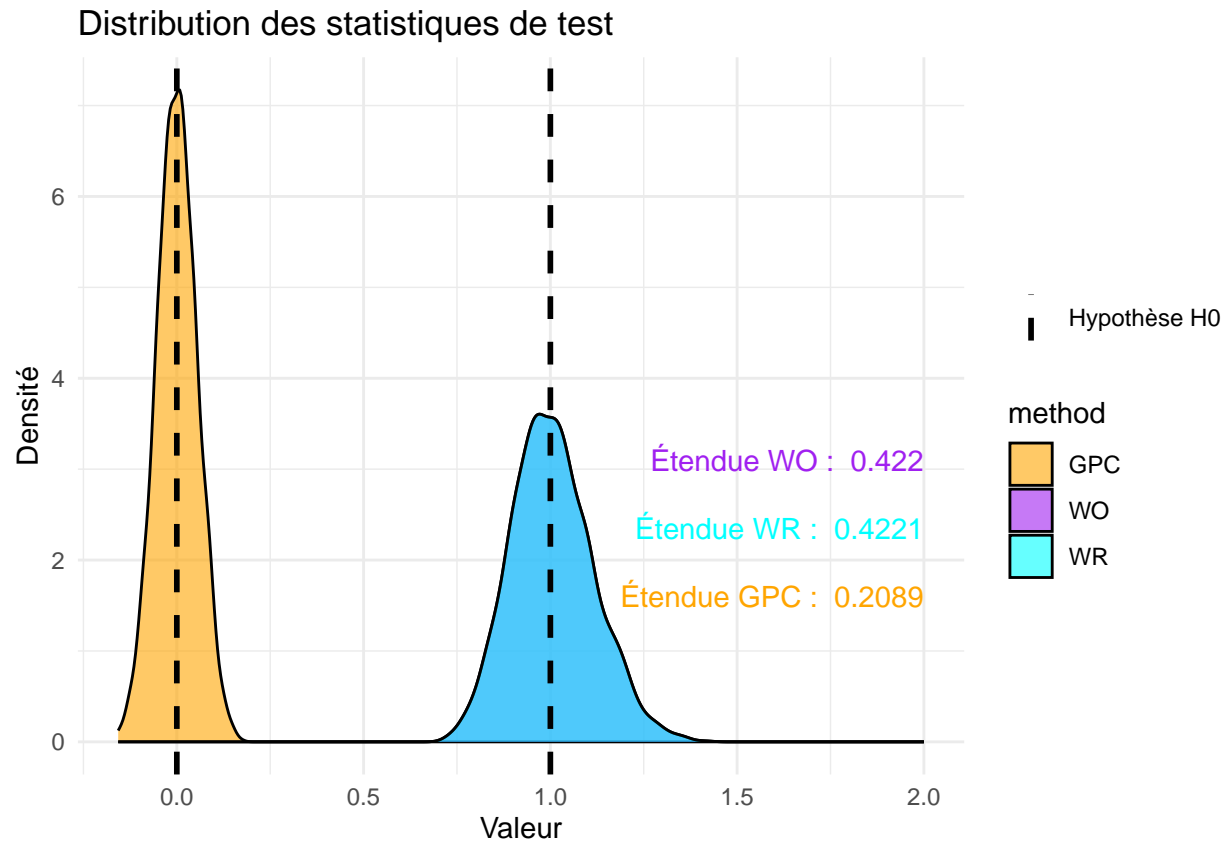
Paramètres :

- tte :
 $\lambda = 1$, $k = 0.5$, $\beta = 0$, la censure sera une distribution $\mathcal{W}(1, 2)$
- 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      GPC
## endpoint1 1244  1253 7502 0.99282 0.99820 -0.00090
## endpoint2 1878  1873 3752 1.00267 1.00133  0.00067
## endpoint3 1877  1874   1 1.00160 1.00160  0.00080
## overall   4999  5000   1 0.99980 0.99980 -0.00010
##
## $value_tte_cont_C
##           Y_1_C (tte) Y_3_C (continue)
## min           0.0038785           0.0375595
## median        0.5233442           3.0030080
## max           4.3853240           8.4683000
##
## $value_tte_cont_T
##           Y_1_T (tte) Y_3_T (Continue)
## min           0.0037470           0.038992
## median        0.5210525           3.010569
## max           4.4154610           8.473368
##
## $value_binary
##           C           T
## 1 0 99.9030 100.0970
## 2 1 99.8925 100.1075
##
## $censure_rate_T
## [1] 0.7495725
##
## $censure_rate_C
```

```
## [1] 0.749895
##
## $p_val_GPC
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour la GPC: 0.0465"
##
## $p_val_WR
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour le WR: 0.0465"
##
## $p_val_WO
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour le WO: 0.0465"
```

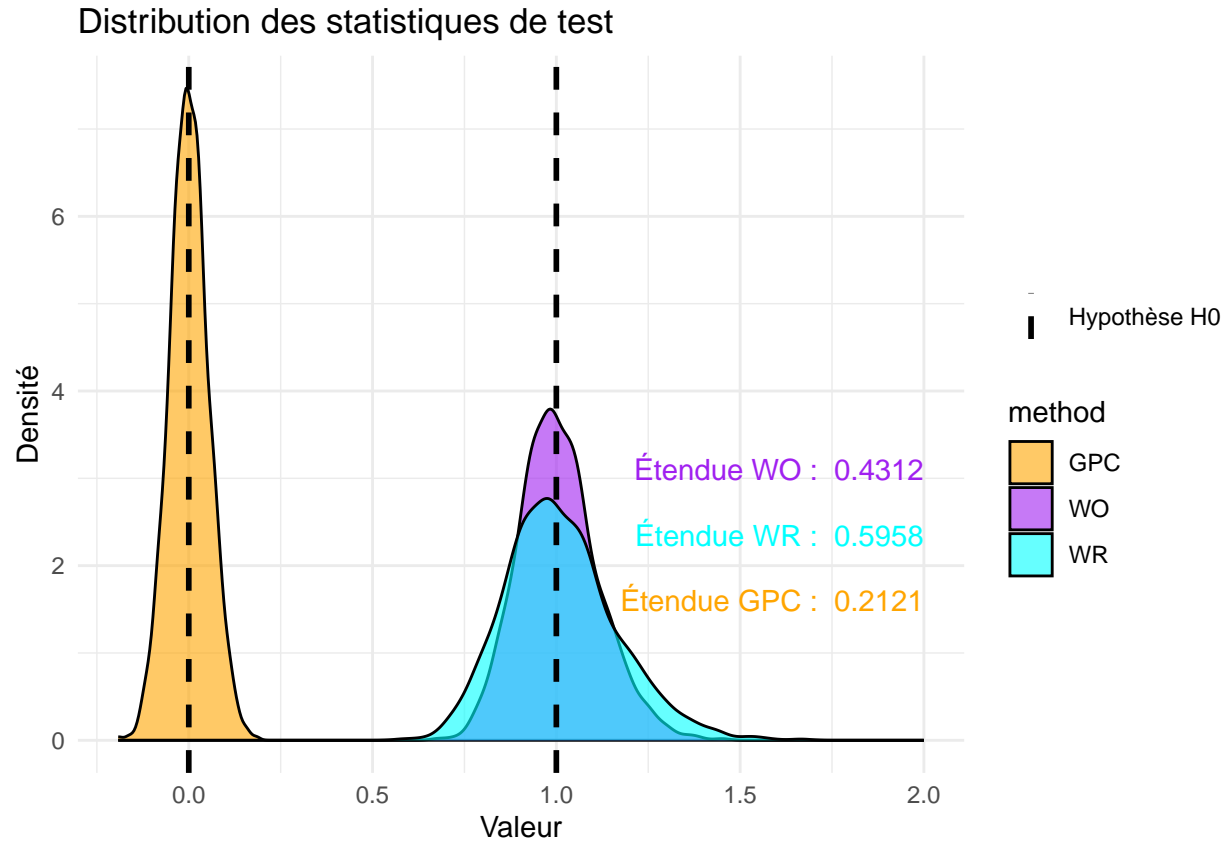


```
## Saving 6.5 x 4.5 in image
```

```
## # A tibble: 6 x 4
##   Stat   val_GPC'   val_WR'   val_WO'
##   <chr>   <dbl>   <dbl>   <dbl>
## 1 Min.    -0.157    0.729    0.729
## 2 1st Qu. -0.0359    0.931    0.931
## 3 Median  -0.00045   0.999    0.999
## 4 Mean    -0.0000775 1.01     1.01
## 5 3rd Qu.  0.0364    1.08     1.08
## 6 Max.     0.172    1.42     1.42
```

$\tau = 2$

```
## $Count
##      Win Loose Tie      WR      W0      GPC
## endpoint1   86   86 9828 1.00000 1.00000 0.00000
## endpoint2 2457 2457 5086 1.00000 1.00000 0.00000
## endpoint3 1090 1085 7824 1.00461 1.00100 0.00050
## overall   3633 3629 7824 1.00110 1.00053 0.00027
##
## $value_tte_cont_C
##      Y_1_C (tte) Y_3_C (continue)
## min      0.0038785      0.0375595
## median    0.5233442      3.0030080
## max      4.3853240      8.4683000
##
## $value_tte_cont_T
##      Y_1_T (tte) Y_3_T (Continue)
## min      0.0037470      0.038992
## median    0.5210525      3.010569
## max      4.4154610      8.473368
##
## $value_binary
##      C      T
## 1 0 99.9030 100.0970
## 2 1 99.8925 100.1075
##
## $censure_rate_T
## [1] 0.7495725
##
## $censure_rate_C
## [1] 0.749895
##
## $p_val_GPC
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour la GPC: 0.051"
##
## $p_val_WR
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour le WR: 0.053"
##
## $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
```

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 **GPC** suivant les besoins.

```
## # A tibble: 6 x 4
##   Stat      'val_GPC' 'val_WR' 'val_WO'
##   <chr>      <dbl>    <dbl>    <dbl>
## 1 Min.      -0.192     0.583     0.678
## 2 1st Qu.   -0.0351    0.908     0.932
## 3 Median    -0.00065   0.998     0.999
## 4 Mean       0.000460  1.01      1.01
## 5 3rd Qu.    0.0341    1.10      1.07
## 6 Max.       0.186     1.67      1.46
```

On ne remarque pas de grosse différence au niveau de la **GPC**. 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.

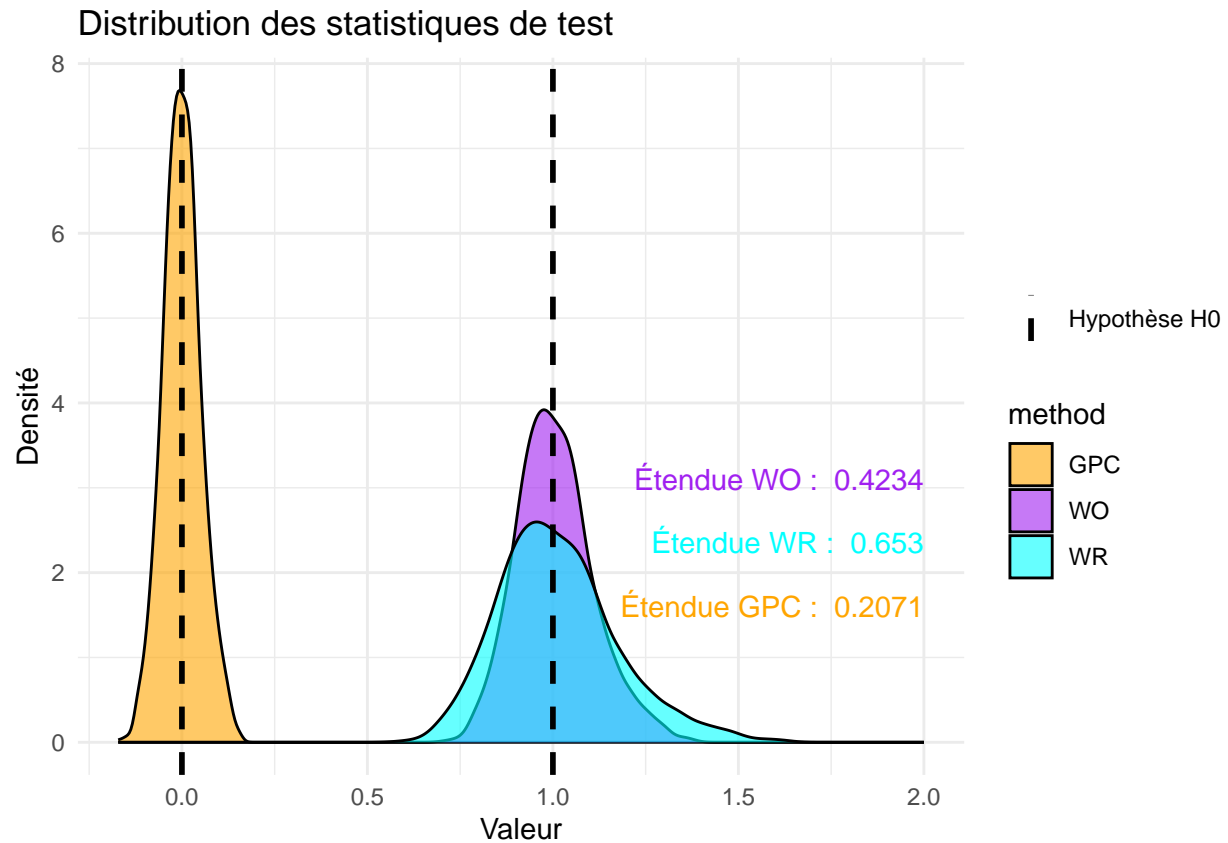
Outcome discret de Poisson

La distribution de Poisson est de paramètre $\lambda = 3$, le seuil est de 2. Les distributions des autres outcomes ne changent pas : $\mathcal{B}_T(0.5)$; $\mathcal{B}_C(0.5)$.

```

## $Count
##      Win Loose Tie      WR      W0      GPC
## endpoint1   86   86 9828 1.00000 1.00000 0.00000
## endpoint2 2457 2457 4913 1.00000 1.00000 0.00000
## endpoint3  731   727 3455 1.00550 1.00163 0.00081
## overall   3274 3270 3455 1.00122 1.00080 0.00040
##
## $value_tte_cont_C
##      Y_1_C (tte) Y_3_C (poisson)
## min      0.0038785      0.000000
## median    0.5233442      2.984367
## max      4.3853240      8.687340
##
## $value_tte_cont_T
##      Y_1_T (tte) Y_3_T (poisson)
## min      0.0037470      0.000000
## median    0.5210525      2.987823
## max      4.4154610      8.711314
##
## $value_binary
##      C      T
## 1 0 99.9030 100.0970
## 2 1 99.8925 100.1075
##
## $censure_rate_T
## [1] 0.7495725
##
## $censure_rate_C
## [1] 0.749895
##
## $p_val_GPC
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour la GPC:  0.0495"
##
## $p_val_WR
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour le WR:  0.0505"
##
## $p_val_W0
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour le W0:  0.0495"

```



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

```
## # A tibble: 6 x 4
##   Stat      val_GPC      val_WR      val_WO
##   <chr>      <dbl>      <dbl>      <dbl>
## 1 Min.      -0.172      0.582      0.707
## 2 1st Qu.   -0.0344     0.900      0.934
## 3 Median    -0.00105    0.997      0.998
## 4 Mean       0.000427    1.01       1.01
## 5 3rd Qu.    0.0334     1.11       1.07
## 6 Max.       0.160      1.63       1.38
```

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

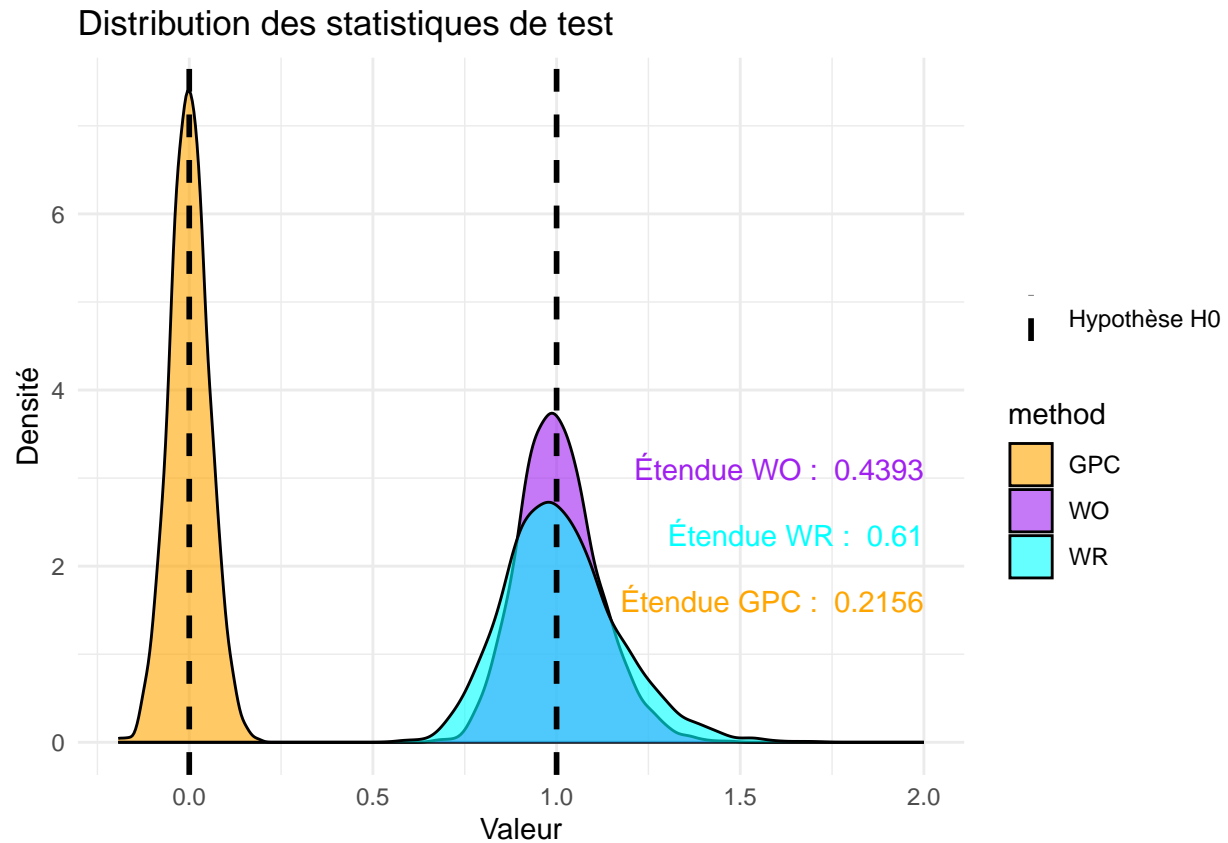
Outcome binaire en premier

```
## $Count
##      Win Loose Tie      WR      WO      GPC
## endpoint1 2500 2500 5000 1.00000 1.00000 0.00000
## endpoint2  43   43 4914 1.00000 1.00000 0.00000
## endpoint3 1090 1085 2738 1.00461 1.00204 0.00102
## overall  3634 3628 2738 1.00165 1.00120 0.00060
##
## $value_tte_cont_C
```

```

##          Y_2_C (tte) Y_3_C (continue)
## min      0.0038785      0.0375595
## median    0.5233442      3.0030080
## max      4.3853240      8.4683000
##
## $value_tte_cont_T
##          Y_2_T (tte) Y_3_T (Continue)
## min      0.0037470      0.038992
## median    0.5210525      3.010569
## max      4.4154610      8.473368
##
## $value_binary
##          C          T
## 1 0 99.9030 100.0970
## 2 1 99.8925 100.1075
##
## $censure_rate_T
## [1] 0.7495725
##
## $censure_rate_C
## [1] 0.749895
##
## $p_val_GPC
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour la GPC: 0.052"
##
## $p_val_WR
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour le WR: 0.0525"
##
## $p_val_W0
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour le W0: 0.0525"

```

```
## 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
GPC	0.2121	0.2156

```
## # A tibble: 6 x 4
##   Stat      ' val_GPC' '   val_WR' '   val_WO'
##   <chr>      <dbl>      <dbl>      <dbl>
## 1 Min.      -0.193      0.580      0.676
## 2 1st Qu.   -0.0356     0.906      0.931
## 3 Median    -0.00055    0.998      0.999
## 4 Mean       0.000531   1.01       1.01
## 5 3rd Qu.    0.035      1.10       1.07
## 6 Max.       0.192      1.70       1.47
```

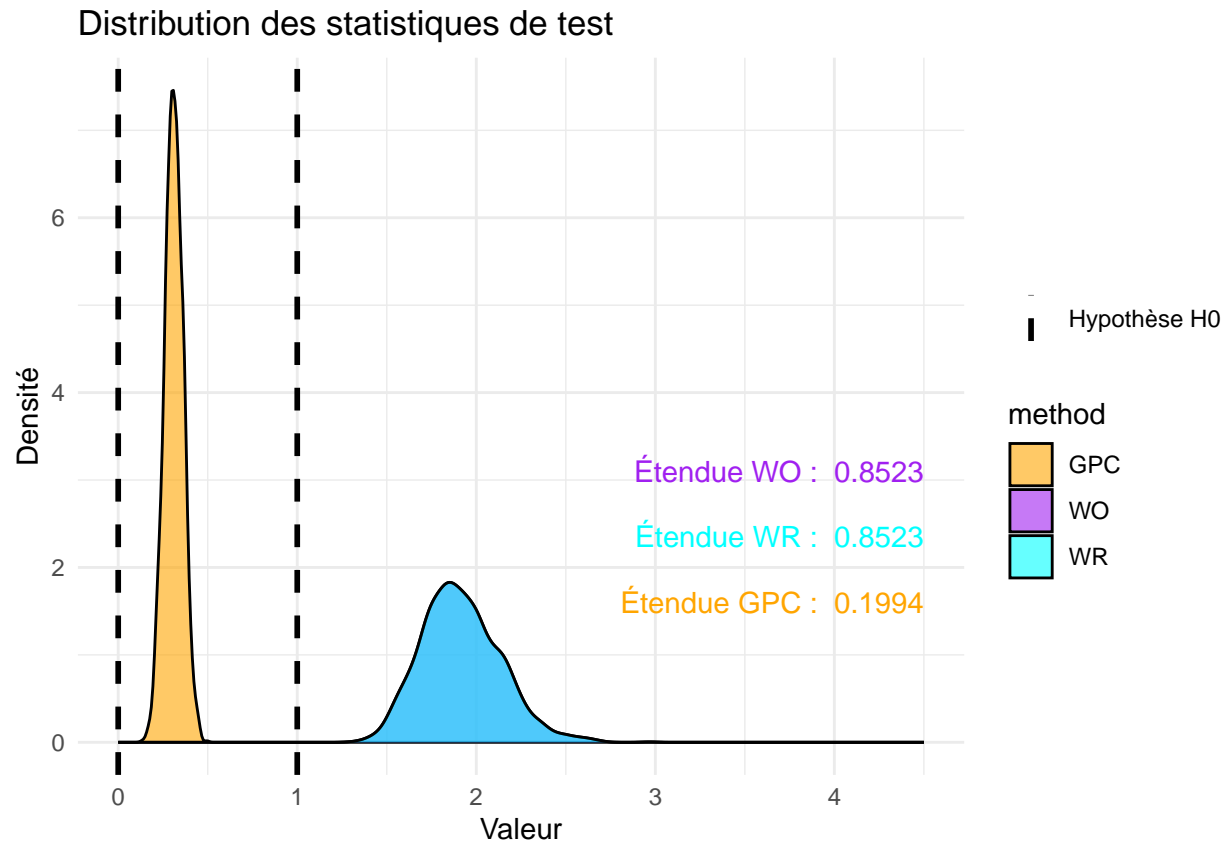
Scénario 2 : $T \gg C$

Paramètres :

- tte :
 $\lambda = 1, k = 2, \beta = -2$, la censure sera une distribution $\mathcal{W}(1, 3)$
- 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      GPC
## endpoint1 1635  1637 6728 0.99878 0.99960 -0.00020
## endpoint2 3055   710 2964 4.30282 2.06980  0.34849
## endpoint3 1861  1102   0 1.68875 1.68875  0.25616
## overall   6551  3449   0 1.89939 1.89939  0.31020
##
## $value_tte_cont_C
##      Y_1_C (tte) Y_3_C (continue)
## min      0.0038785      0.021318
## median   0.5233442      2.099368
## max      4.3853240      7.468930
##
## $value_tte_cont_T
##      Y_1_T (tte) Y_3_T (Continue)
## min      0.0070515      0.038992
## median   0.9908997      3.010569
## max      8.3155135      8.473368
##
## $value_binary
##      C      T
## 1 0 139.8250 60.1750
## 2 1  70.1705 129.8295
##
## $censure_rate_T
## [1] 0.5251875
##
## $censure_rate_C
## [1] 0.749895
##
## $p_val_GPC
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour la GPC:  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"
```

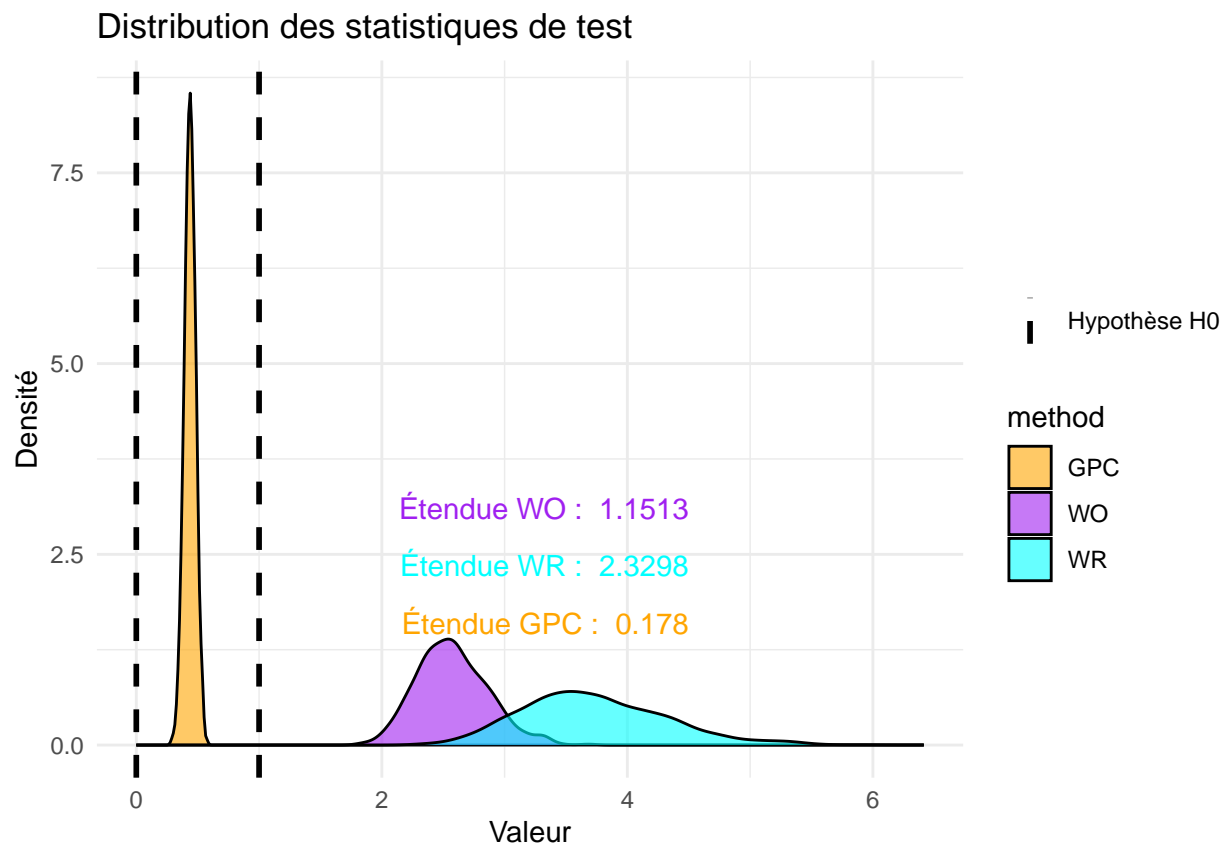


```
## # A tibble: 6 x 4
##   Stat      val_GPC      val_WR      val_WO
##   <chr>      <dbl>      <dbl>      <dbl>
## 1 Min.      0.134      1.31      1.31
## 2 1st Qu.   0.275      1.76      1.76
## 3 Median    0.310      1.90      1.90
## 4 Mean      0.310      1.92      1.92
## 5 3rd Qu.   0.346      2.06      2.06
## 6 Max.      0.496      2.97      2.97
```

tau = 2

```
## $Count
##      Win Loose Tie      WR      WO      GPC
## endpoint1  403  112 9485 3.59821 1.05994 0.02910
## endpoint2 4305 1001 4179 4.30070 2.06908 0.34834
## endpoint3 1300  525 2354 2.47619 1.45535 0.18545
## overall  6008 1638 2354 3.66789 2.55240 0.43700
##
## $value_tte_cont_C
##      Y_1_C (tte) Y_3_C (continue)
## min      0.0038785      0.021318
## median    0.5233442      2.099368
## max      4.3853240      7.468930
##
```

```
## $value_tte_cont_T
##      Y_1_T (tte) Y_3_T (Continue)
## min      0.0070515      0.038992
## median    0.9908997      3.010569
## max      8.3155135      8.473368
##
## $value_binary
##      C      T
## 1 0 139.8250 60.1750
## 2 1  70.1705 129.8295
##
## $censure_rate_T
## [1] 0.5251875
##
## $censure_rate_C
## [1] 0.749895
##
## $p_val_GPC
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour la GPC:  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 **GPC** 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 **GPC** 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

	Oucome tte	Outcome binaire
WO	1.1513	1.2054
WR	2.3298	2.4251
GPC	0.1780	0.1844

```
## # A tibble: 6 x 4
##   Stat      ' val_GPC' '   val_WR' '   val_WO'
##   <chr>      <dbl>      <dbl>      <dbl>
## 1 Min.         0.284         2.27         1.79
## 2 1st Qu.       0.406         3.32         2.37
## 3 Median        0.438         3.68         2.56
## 4 Mean          0.437         3.73         2.58
## 5 3rd Qu.       0.468         4.1          2.76
## 6 Max.         0.576         6.42         3.71
```

Outcome discret de poisson

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

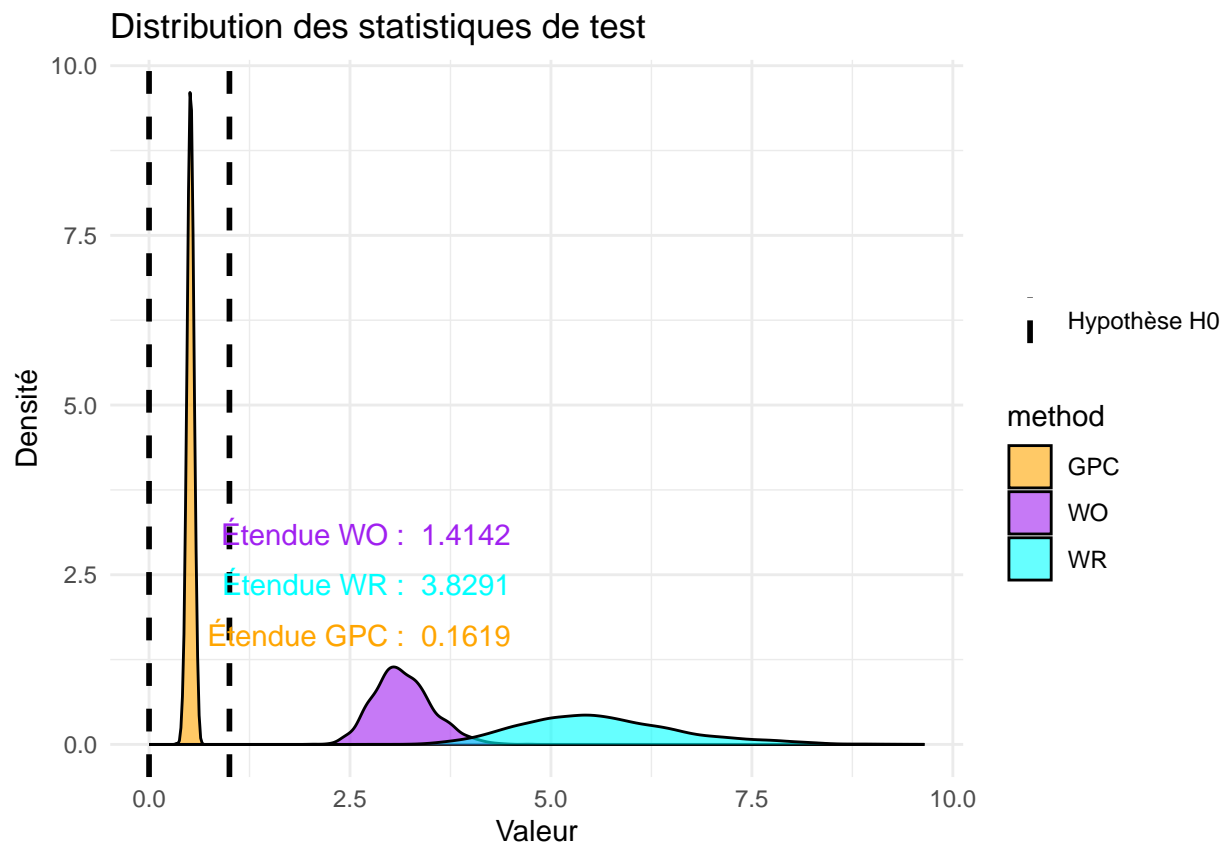
$$\mathcal{P}_T(3) \quad ; \quad \mathcal{P}_C(1)$$

Les autres distributions seront identiques :

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

```
## $Count
##           Win Loose Tie           WR           WO           GPC
## endpoint1  402   113 9485  3.55752 1.05952 0.02890
## endpoint2 4304  1001 4694  4.29970 1.98656 0.33033
## endpoint3 1599    32 8369 49.96875 1.37164 0.15670
## overall   6306  1146 8369  5.50262 1.96801 0.32615
##
## $value_tte_cont_C
##           Y_1_C (tte) Y_3_C (poisson)
## min           0.0038785           0.000000
## median        0.5233442           1.000000
## max           4.3853240           4.614712
##
## $value_tte_cont_T
##           Y_1_T (tte) Y_3_T (poisson)
## min           0.0070515           0.000000
```

```
## median    0.9908997      2.987823
## max       8.3155135      8.711314
##
## $value_binary
##          C          T
## 1 0 139.8250  60.1750
## 2 1  70.1705 129.8295
##
## $censure_rate_T
## [1] 0.5251875
##
## $censure_rate_C
## [1] 0.749895
##
## $p_val_GPC
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour la GPC:  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"
```

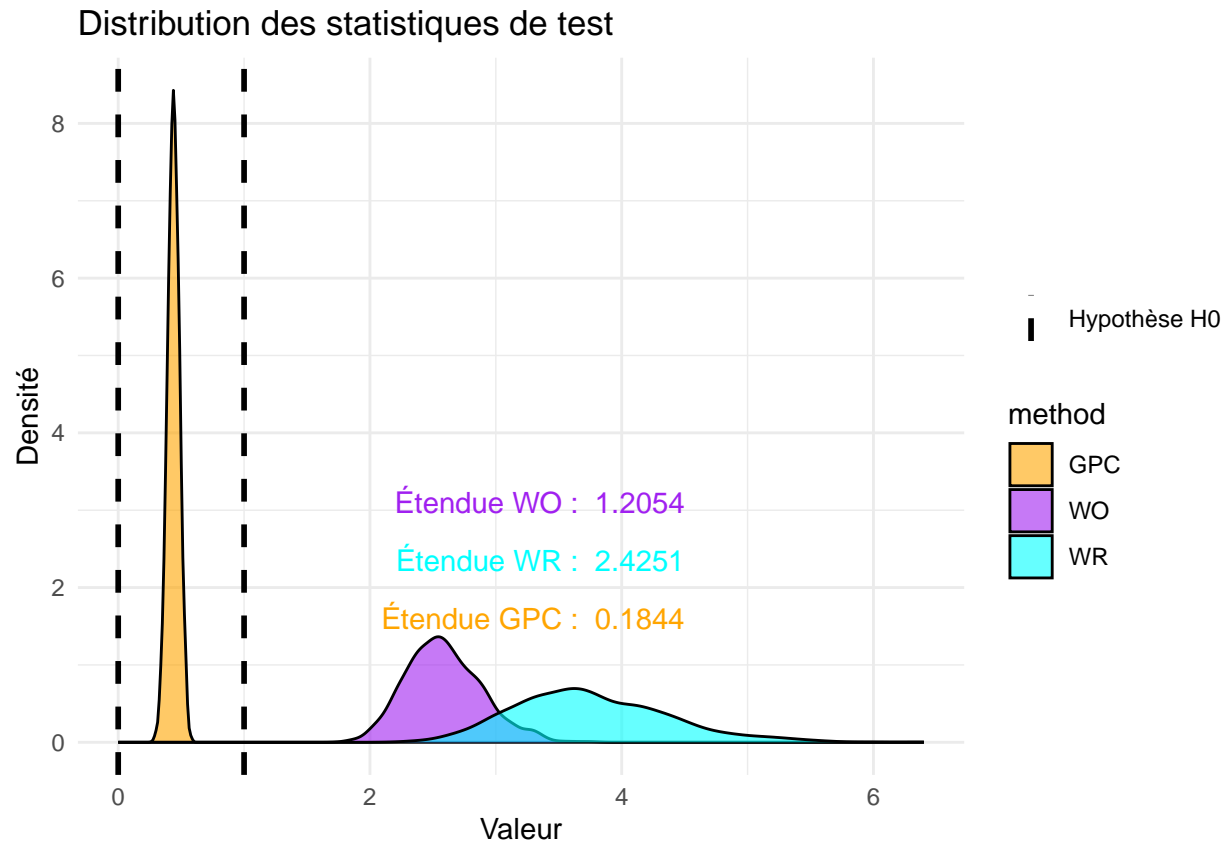


```
## # A tibble: 6 x 4
##   Stat      val_GPC      val_WR      val_WO
```

##	<chr>	<dbl>	<dbl>	<dbl>
## 1	Min.	0.344	2.85	2.05
## 2	1st Qu.	0.489	4.94	2.92
## 3	Median	0.516	5.52	3.13
## 4	Mean	0.516	5.62	3.16
## 5	3rd Qu.	0.544	6.21	3.39
## 6	Max.	0.650	9.65	4.72

Outcome binaire en premier

```
## $Count
##      Win Loose Tie      WR      WO      GPC
## endpoint1 4538   49 4406 92.61224 2.99334 0.49917
## endpoint2  178   49 4179  3.63265 1.06032 0.02928
## endpoint3 1300  525 2354  2.47619 1.45535 0.18545
## overall   6016  623 2354  9.65650 3.99611 0.59969
##
## $value_tte_cont_C
##      Y_2_C (tte) Y_3_C (continue)
## min      0.0038785      0.021318
## median   0.5233442      2.099368
## max      4.3853240      7.468930
##
## $value_tte_cont_T
##      Y_2_T (tte) Y_3_T (Continue)
## min      0.0070515      0.038992
## median   0.9908997      3.010569
## max      8.3155135      8.473368
##
## $value_binary
##      C      T
## 1 0 139.8250 60.1750
## 2 1  70.1705 129.8295
##
## $censure_rate_T
## [1] 0.5251875
##
## $censure_rate_C
## [1] 0.749895
##
## $p_val_GPC
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour la GPC:  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_GPC	val_WR	val_WO
Min.	0.2766	2.217	1.765
1st Qu.	0.4077	3.328	2.377
Median	0.4391	3.695	2.566
Mean	0.4387	3.760	2.587
3rd Qu.	0.4708	4.144	2.779
Max.	0.5818	6.401	3.782

Résumé – Cox, binaire

	val_GPC	val_WR	val_WO
1	0.2842	2.272	1.794
2	0.4064	3.316	2.369
3	0.4375	3.676	2.556
4	0.4369	3.731	2.575
5	0.4679	4.1	2.759
6	0.5756	6.415	3.713

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 $\beta = 2.5$.

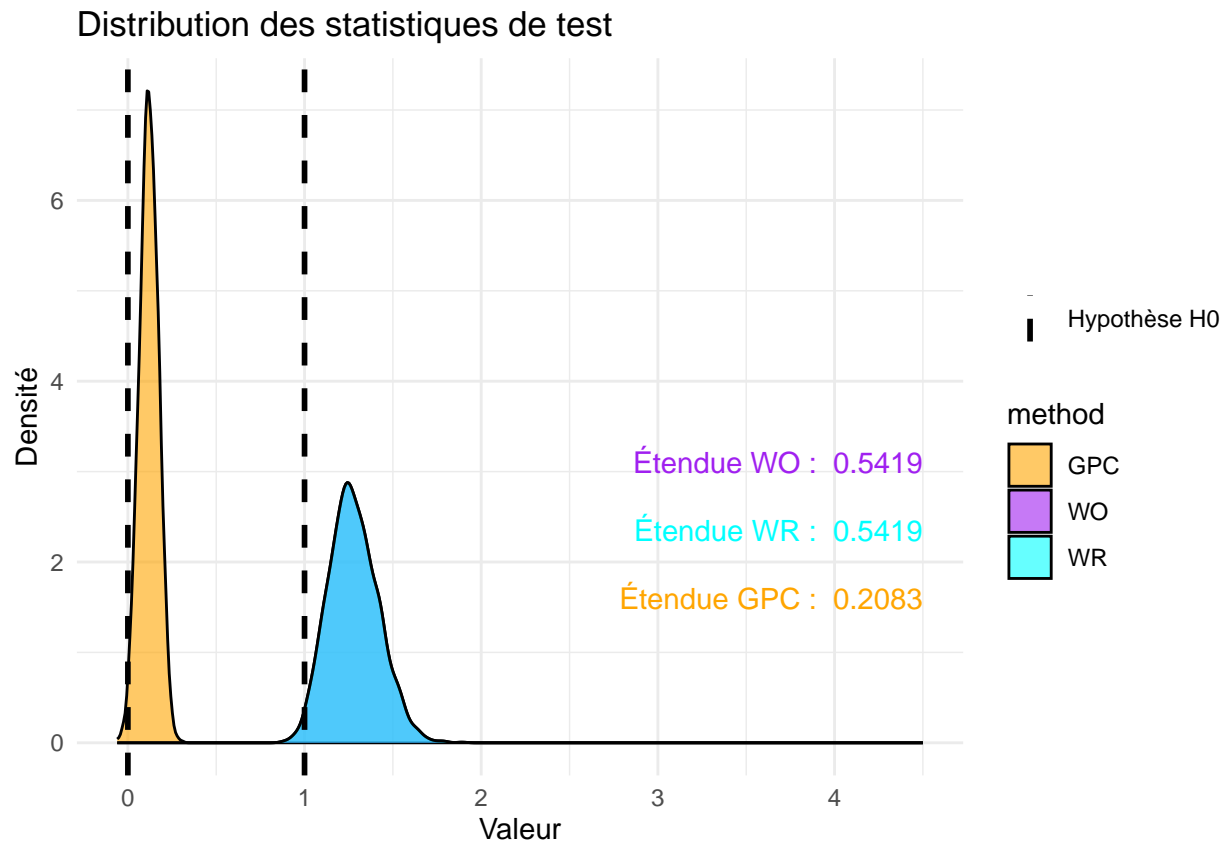
Les distributions des outcomes binaire et continue sont les suivantes :

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

tau = 0

```
## $Count
##           Win Loose Tie      WR      WO      GPC
## endpoint1 3735  3720 2545 1.00403 1.00300 0.00150
## endpoint2 1156   268 1120 4.31343 2.07246 0.34906
## endpoint3  702   417   0 1.68345 1.68345 0.25469
## overall   5594  4406   0 1.26963 1.26963 0.11880
##
## $value_tte_cont_C
##           Y_1_C (tte) Y_3_C (continue)
## min           0.0285045           0.021318
## median        3.0406547           2.099368
## max          15.9527320           7.468930
##
## $value_tte_cont_T
##           Y_1_T (tte) Y_3_T (Continue)
## min           0.1068075           0.038992
## median        4.1397240           3.010569
## max          17.5620710           8.473368
##
## $value_binary
##           C           T
## 1 0 139.8250  60.1750
## 2 1  70.1705 129.8295
##
## $censure_rate_T
## [1] 0.04945
##
## $censure_rate_C
## [1] 0.305635
##
## $p_val_GPC
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour la GPC:  0.593"
##
## $p_val_WR
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour le WR:  0.597"
##
```

```
## $p_val_W0
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour le W0: 0.597"
```



On remarque, en comparant avec le scénario 2 où les distribution continue et binaire ont les même 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.

Résumé – AFT, tau=0

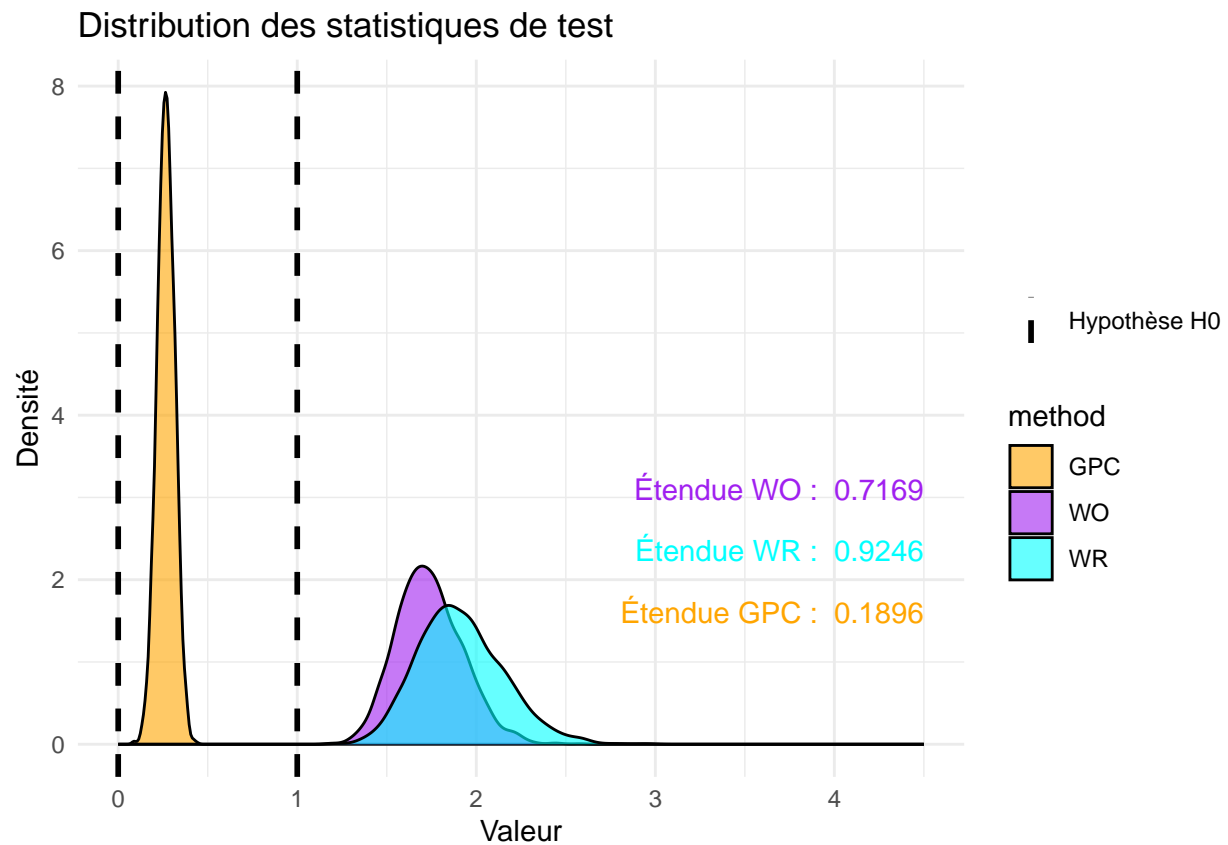
Résumé – Cox, tau=0

Stat	val_GPC	val_WR	val_WO		val_GPC	val_WR	val_WO
Min.	-0.0604	0.8861	0.8861	1	0.1343	1.31	1.31
st Qu.	0.0826	1.1801	1.1801	2	0.275	1.759	1.759
Median	0.1181	1.2677	1.2677	3	0.3099	1.898	1.898
Mean	0.1188	1.2782	1.2782	4	0.3102	1.916	1.915
3rd Qu.	0.1556	1.3685	1.3685	5	0.3455	2.056	2.056
Max.	0.3082	1.8910	1.8910	6	0.4959	2.968	2.967

tau = 2

```
## $Count
##           Win Loose Tie      WR      WO      GPC
## endpoint1 2383  2092 5525 1.13910 1.05994 0.02910
## endpoint2 2507   584 2434 4.29281 2.06774 0.34805
## endpoint3  757   306 1371 2.47386 1.45487 0.18529
## overall   5647  2982 1371 1.89370 1.72665 0.26650
##
## $value_tte_cont_C
##           Y_1_C (tte) Y_3_C (continue)
## min           0.0285045           0.021318
## median        3.0406547           2.099368
## max          15.9527320           7.468930
##
## $value_tte_cont_T
##           Y_1_T (tte) Y_3_T (Continue)
## min           0.1068075           0.038992
## median        4.1397240           3.010569
## max          17.5620710           8.473368
##
## $value_binary
##           C           T
## 1 0 139.8250  60.1750
## 2 1  70.1705 129.8295
```

```
##
## $censure_rate_T
## [1] 0.04945
##
## $censure_rate_C
## [1] 0.305635
##
## $p_val_GPC
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour la GPC: 0.999"
##
## $p_val_WR
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour le WR: 0.999"
##
## $p_val_WO
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour le WO: 0.999"
```



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

Résumé – AFT, tau=2

Stat	val_GPC	val_WR	val_WO
Min.	0.0842	1.220	1.184
1st Qu.	0.2332	1.744	1.608
Median	0.2664	1.892	1.726
Mean	0.2665	1.913	1.739
3rd Qu.	0.3000	2.063	1.857
Max.	0.4409	2.974	2.577

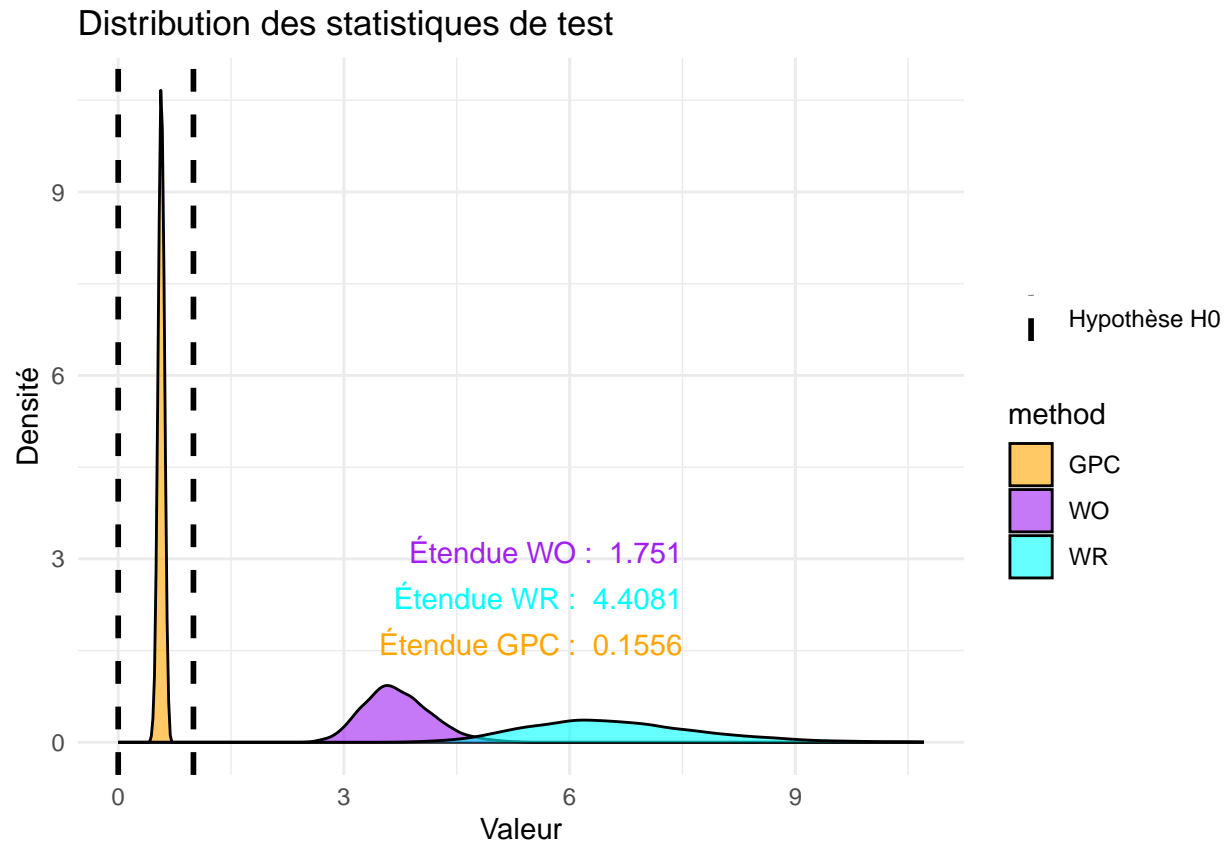
Résumé – Cox, tau=2

	val_GPC	val_WR	val_WO
1	0.2842	2.272	1.794
2	0.4064	3.316	2.369
3	0.4375	3.676	2.556
4	0.4369	3.731	2.575
5	0.4679	4.1	2.759
6	0.5756	6.415	3.713

Distribution très différente

tau = 0

```
## $Count
##      Win Loose Tie      WR      W0      GPC
## endpoint1 403  112 9485  3.59821 1.05994 0.02910
## endpoint2 4638  857 3990  5.41190 2.32574 0.39863
## endpoint3 1729   78 2183 22.16667 2.41171 0.41378
## overall  6769 1047 2183  6.46514 3.67571 0.57226
##
## $value_tte_cont_C
##      Y_1_C (tte) Y_3_C (continue)
## min      0.0038785      0.014032
## median    0.5233442      1.309817
## max      4.3853240      4.034159
##
## $value_tte_cont_T
##      Y_1_T (tte) Y_3_T (Continue)
## min      0.0070515      0.038992
## median    0.9908997      3.010569
## max      8.3155135      8.473368
##
## $value_binary
##      C      T
## 1 0 139.8250  60.1750
## 2 1  60.1165 139.8835
##
## $censure_rate_T
## [1] 0.5251875
##
## $censure_rate_C
## [1] 0.749895
##
## $p_val_GPC
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour la GPC:  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"
```



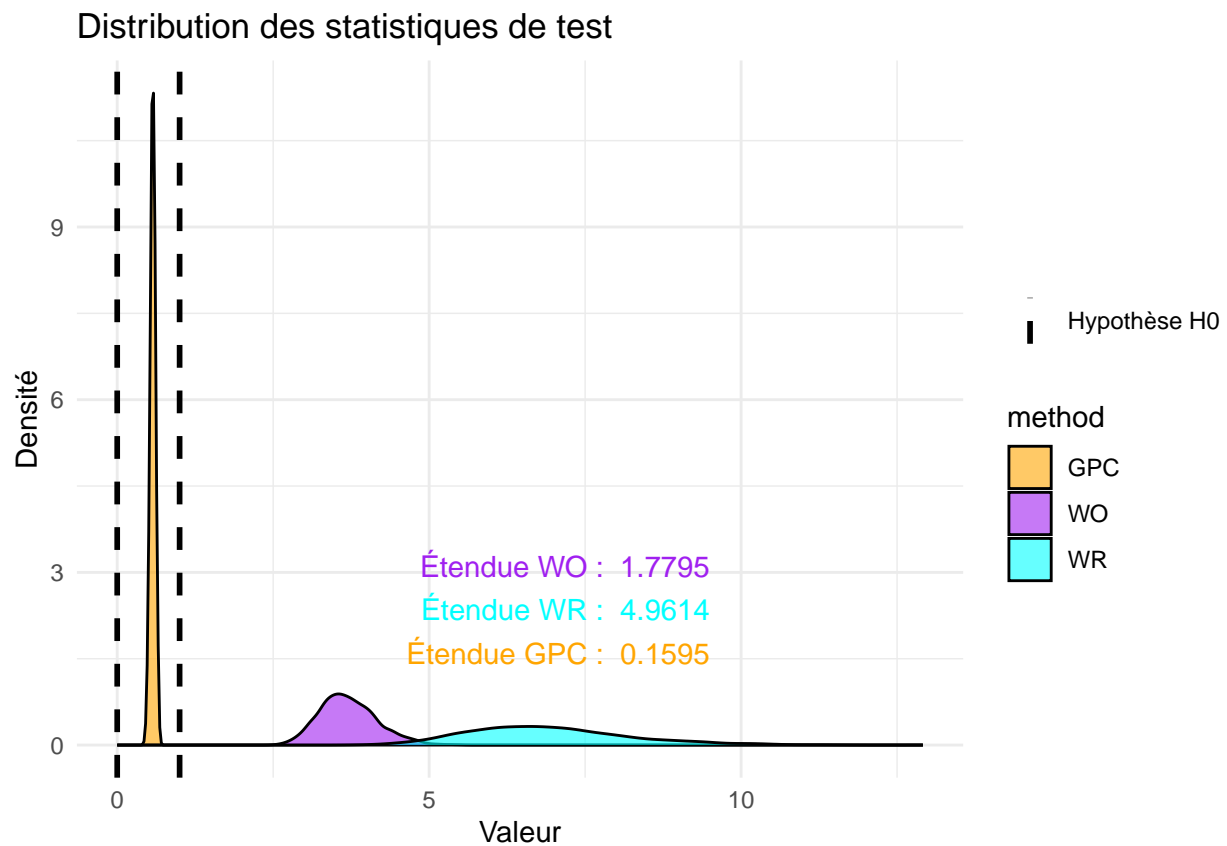
```
## # A tibble: 6 x 4
##   Stat      val_GPC' '   val_WR' '   val_WO'
##   <chr>      <dbl>      <dbl>      <dbl>
## 1 Min.      0.442      3.87      2.58
## 2 1st Qu.   0.546      5.80      3.41
## 3 Median    0.572      6.50      3.68
## 4 Mean      0.572      6.61      3.72
## 5 3rd Qu.   0.600      7.30      3.99
## 6 Max.      0.684     10.7      5.32
```

tau = 2

```
## $Count
##      Win Loose Tie      WR      WO      GPC
## endpoint1  14   14 9971  1.00000 1.00000 0.00000
## endpoint2 4876  901 4195  5.41176 2.32566 0.39862
## endpoint3 1817   82 2295 22.15854 2.41114 0.41369
## overall  6707  998 2295  6.72044 3.66092 0.57090
##
## $value_tte_cont_C
##      Y_1_C (tte) Y_3_C (continue)
## min      0.0598260      0.014032
## median   0.8273042      1.309817
## max      2.4105095      4.034159
##
```



```
## $value_tte_cont_T
##      Y_1_T (tte) Y_3_T (Continue)
## min      0.0618805      0.038992
## median    0.8343377      3.010569
## max      2.4169275      8.473368
##
## $value_binary
##      C      T
## 1 0 139.8250 60.1750
## 2 1  60.1165 139.8835
##
## $censure_rate_T
## [1] 0.00119
##
## $censure_rate_C
## [1] 0.0087075
##
## $p_val_GPC
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour la GPC:  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_GPC' ' val_WR' ' val_WO'
##   <chr>      <dbl>      <dbl>      <dbl>
## 1 Min.      0.437        3.9        2.55
## 2 1st Qu.   0.543        6.00       3.38
## 3 Median    0.571        6.77       3.66
## 4 Mean      0.571        6.90       3.70
## 5 3rd Qu.   0.599        7.66       3.99
## 6 Max.      0.692       12.9       5.50
```

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 :
 $\mathcal{B}_T(0.65) ; \mathcal{B}_C(0.3)$

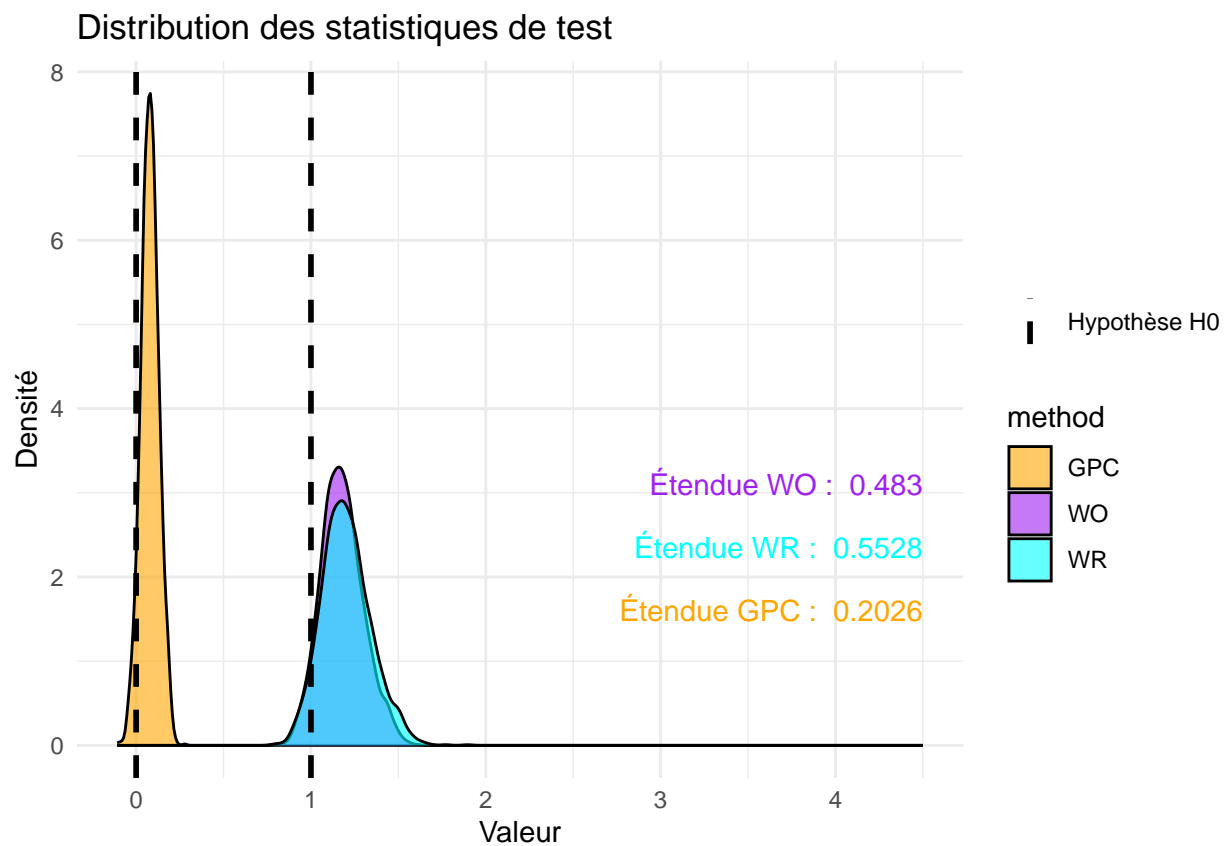
HR constant (modèle de Cox)

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

La distribution tte sera de paramètre : $\lambda = 1$, $k = 2$, $\beta = -2$, la censure sera une distribution $\mathcal{W}(1, 3)$

```
## $Count
##      Win Loose Tie      WR      WO      GPC
## endpoint1 2503  2431 5066 1.02962 1.01450 0.00720
## endpoint2 2301   535 2230 4.30093 2.07030 0.34860
## endpoint3   59  1110 1061 0.05315 0.35934 -0.47130
## overall   4863  4075 1061 1.19337 1.17110 0.07881
##
## $value_tte_cont_C
##      Y_1_C (tte) Y_3_C (continue)
## min      0.103939      0.089874
## median    7.003020      3.995337
## max     17.027561      9.468300
##
## $value_tte_cont_T
##      Y_1_T (tte) Y_3_T (Continue)
## min      0.204951      0.0460605
## median    7.962440      2.0018215
## max     17.553058      4.7366825
##
## $value_binary
##      C      T
## 1 0 139.8250  60.1750
## 2 1  70.1705 129.8295
##
```

```
## $censure_rate_T
## [1] 0.18847
##
## $censure_rate_C
## [1] 0.3514475
##
## $p_val_GPC
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour la GPC: 0.322"
##
## $p_val_WR
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour le WR: 0.3255"
##
## $p_val_WO
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour le WO: 0.3255"
```



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

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

Résumé – Cox, tau=2

Stat	val_GPC	val_WR	val_WO		val_GPC	val_WR	val_WO
Min.	-0.10810	0.7848	0.8049	1	0.2842	2.272	1.794
1st Qu.	0.04420	1.1045	1.0925	2	0.4064	3.316	2.369
Median	0.07840	1.1917	1.1701	3	0.4375	3.676	2.556
Mean	0.07881	1.2020	1.1778	4	0.4369	3.731	2.575
3rd Qu.	0.11200	1.2862	1.2523	5	0.4679	4.1	2.759
Max.	0.27830	1.8963	1.7712	6	0.5756	6.415	3.713

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)

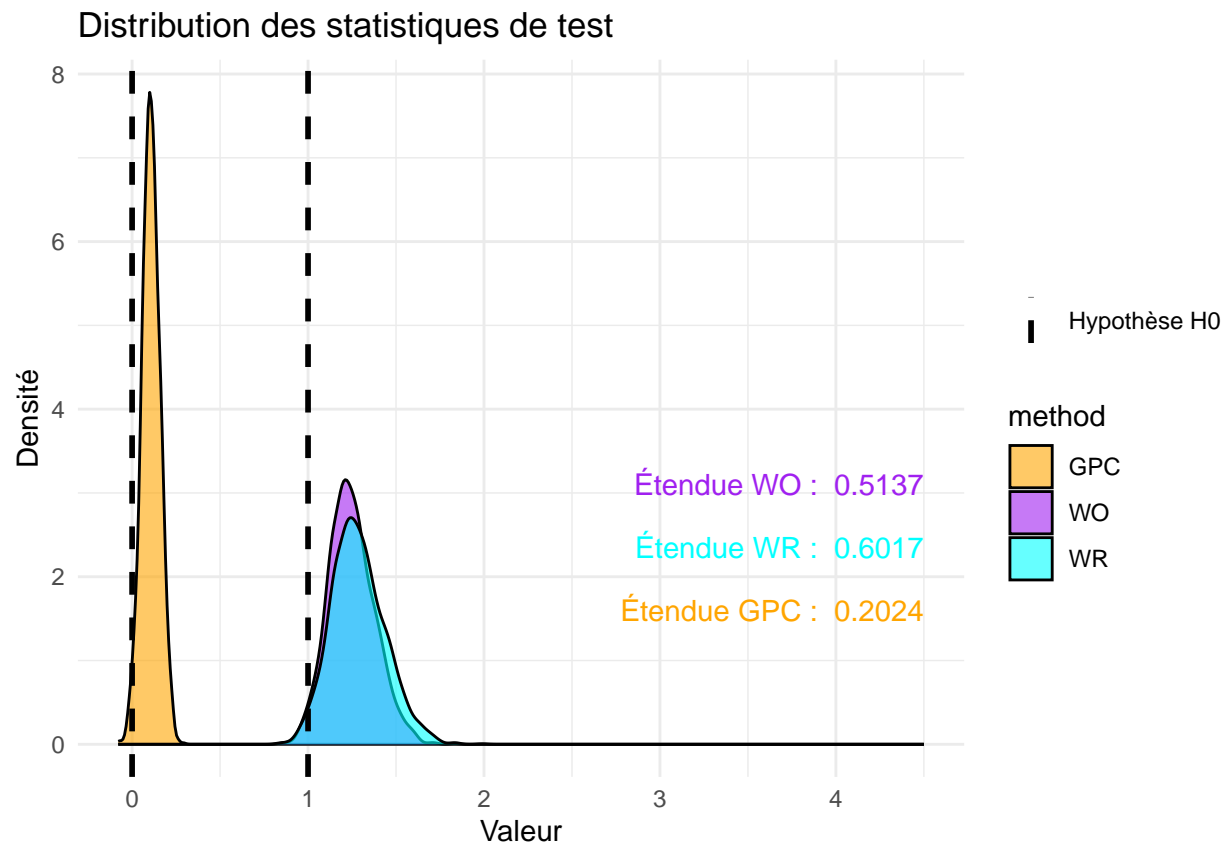
Ici les paramètres λ et k voudront respectivement 0.12 et 0.9, la loi de la censure sera une $\mathcal{W}(1.5, 5.5)$.

```
## $Count
##           Win Loose Tie      WR      WO      GPC
## endpoint1 2383  2092 5525 1.13910 1.05994 0.02910
## endpoint2 2507   584 2434 4.29281 2.06774 0.34805
## endpoint3   65  1211 1159 0.05367 0.35996 -0.47064
## overall  4955  3887 1159 1.27476 1.23911 0.10679
##
## $value_tte_cont_C
##           Y_1_C (tte) Y_3_C (continue)
## min           0.0285045           0.089874
```

```

## median    3.0406547          3.995337
## max       15.9527320          9.468300
##
## $value_tte_cont_T
##          Y_1_T (tte) Y_3_T (Continue)
## min         0.1068075          0.0460605
## median      4.1397240          2.0018215
## max         17.5620710          4.7366825
##
## $value_binary
##          C          T
## 1 0 139.8250  60.1750
## 2 1  70.1705 129.8295
##
## $censure_rate_T
## [1] 0.04945
##
## $censure_rate_C
## [1] 0.305635
##
## $p_val_GPC
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour la GPC:  0.5185"
##
## $p_val_WR
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour le WR:  0.5225"
##
## $p_val_W0
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour le W0:  0.5225"

```



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

Résumé – AFT, tau=2

Stat	val_GPC	val_WR	val_WO		val_GPC	val_WR	val_WO
Min.	-0.07890	0.8373	0.8537	1	0.0842	1.22	1.184
st Qu.	0.07208	1.1767	1.1553	2	0.2332	1.744	1.608
Median	0.10630	1.2732	1.2379	3	0.2664	1.892	1.726
Mean	0.10684	1.2847	1.2466	4	0.2665	1.913	1.739
3rd Qu.	0.14103	1.3802	1.3284	5	0.3	2.063	1.857
Max.	0.29390	1.9902	1.8325	6	0.4409	2.974	2.577

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

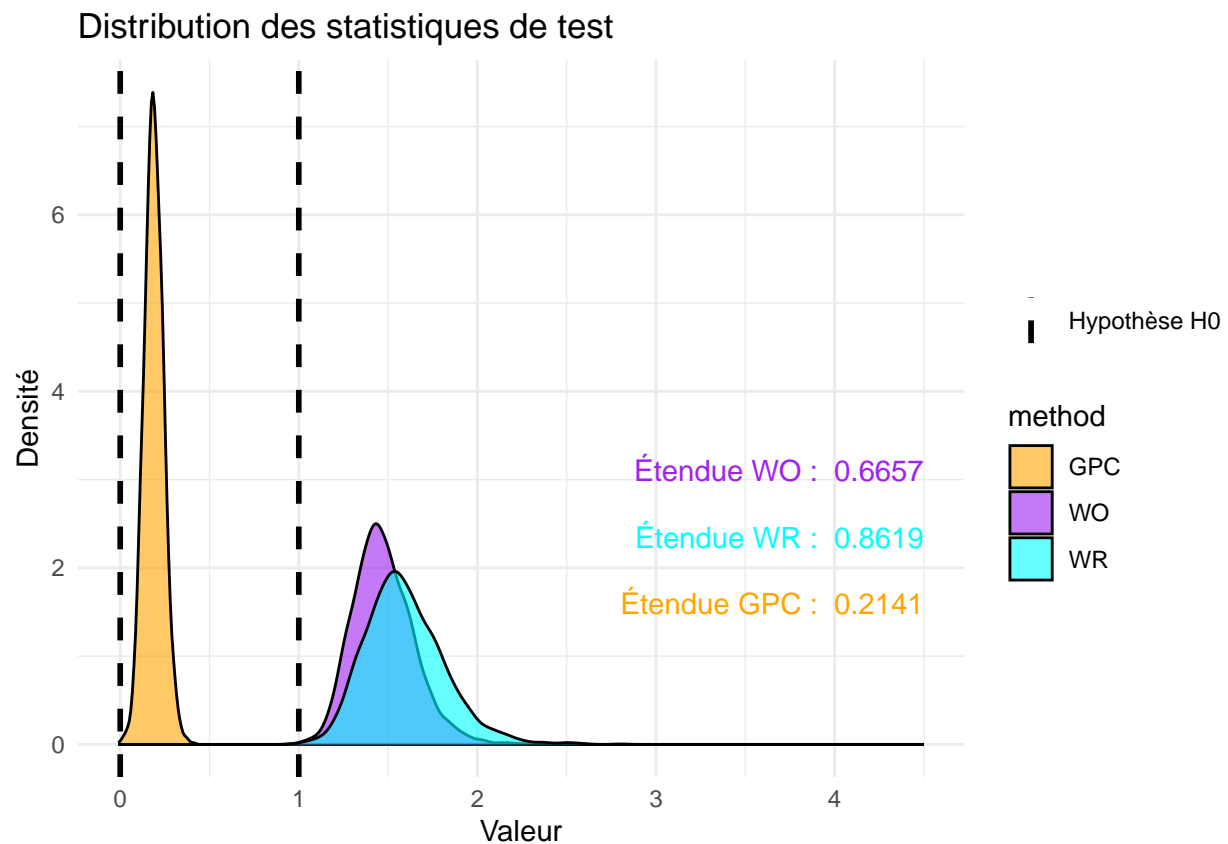
Très extrême

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 $\beta = 2$ pour favoriser le groupe C alors que la distribution continue est bien en faveur du contrôle : $\mathcal{N}_T(3, 1)$; $\mathcal{N}_C(4, 2)$.

```
## $Count
##           Win Loose Tie      WR      WO      GPC
## endpoint1 4552  1048 4400 4.34351 2.07882 0.35040
## endpoint2  502   546 3352 0.91941 0.98020 -0.01000
## endpoint3   88  1668 1596 0.05276 0.35929 -0.47136
## overall   5142  3262 1596 1.57633 1.46305 0.18800
##
## $value_tte_cont_C
##           Y_1_C (tte) Y_3_C (continue)
## min           0.103863           0.0937115
## median        6.995519           3.9991420
## max          16.955828           9.5084290
##
## $value_tte_cont_T
##           Y_1_T (tte) Y_3_T (Continue)
## min           0.0361505           0.0449435
```



```
## median    4.4428055      1.9976605
## max       15.4270055     4.7341585
##
## $value_binary
##          C          T
## 1 0 140.184   59.816
## 2 1  70.101 129.899
##
## $censure_rate_T
## [1] 0.6738325
##
## $censure_rate_C
## [1] 0.35078
##
## $p_val_GPC
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour la GPC:  0.9215"
##
## $p_val_WR
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour le WR:  0.9225"
##
## $p_val_WO
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour le WO:  0.9225"
```



```
## 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_GPC	val_WR	val_WO		val_GPC	val_WR	val_WO
Min.	-0.0112	0.9727	0.9778	1	-0.1081	0.7848	0.8049
st Qu.	0.1521	1.4411	1.3587	2	0.0442	1.1045	1.0925
Median	0.1865	1.5710	1.4585	3	0.0784	1.1917	1.1701
Mean	0.1879	1.5933	1.4744	4	0.07881	1.202	1.1778
3rd Qu.	0.2244	1.7246	1.5786	5	0.112	1.2862	1.2523
Max.	0.4125	2.8045	2.4043	6	0.2783	1.8963	1.7712

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 :

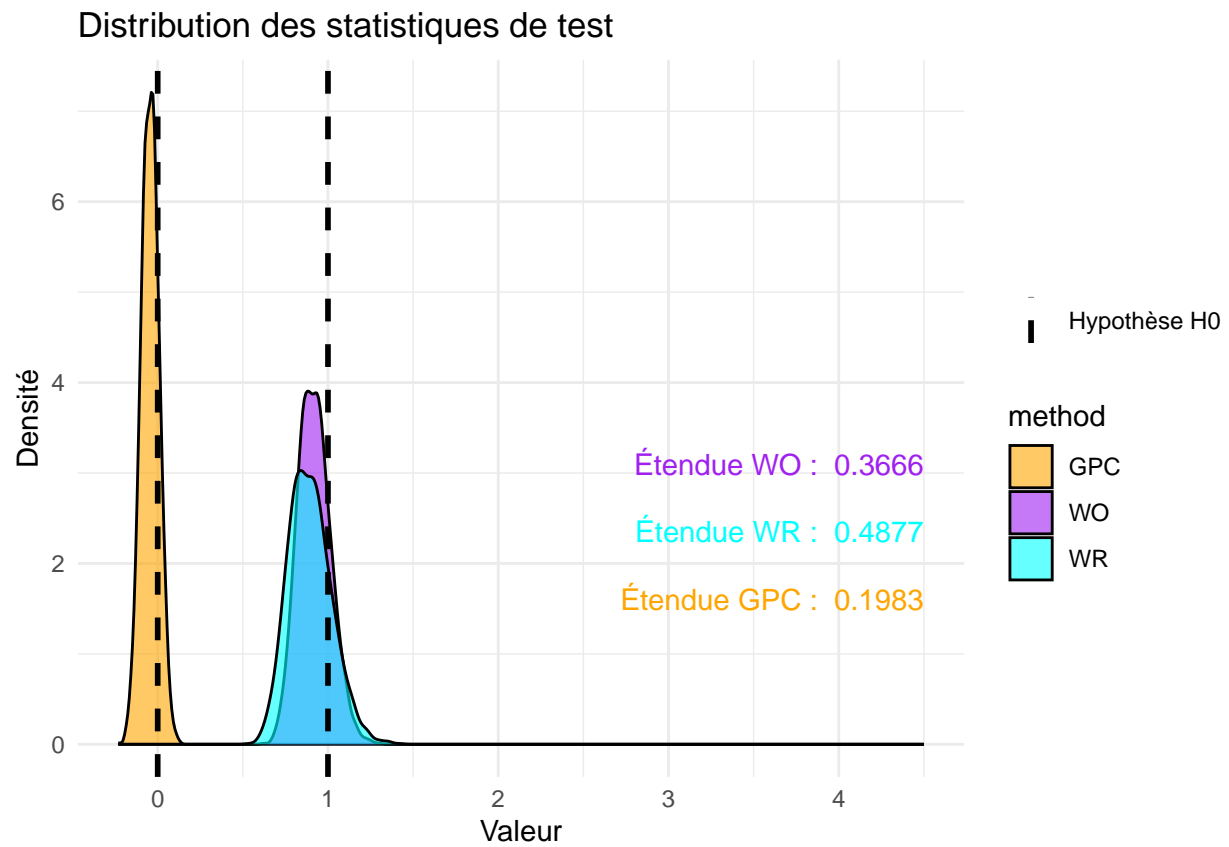
- tte :
 $\lambda = 1, k = 2, \beta = -2$, la censure sera une distribution $\mathcal{W}(1, 3)$
- Continue :
 $\mathcal{N}_T(2, 1) ; \mathcal{N}_C(3, 2)$
- Binaire :
 $\mathcal{B}_T(0.65) ; \mathcal{B}_C(0.3)$

```
## $Count
##           Win Loose Tie      WR      WO      GPC
## endpoint1  562   3244 2589 0.17324 0.40906 -0.41939
## endpoint2 2811    654 6395 4.29817 1.56004  0.21876
```

```

## endpoint3 110      31 9860 3.54839 1.01592 0.00790
## overall   3482   3929 9860 0.88623 0.94954 -0.02588
##
## $value_tte_cont_C
##      Y_3_C (tte) Y_1_C (continue)
## min      0.0038785      0.0375595
## median    0.5233442      3.0030080
## max      4.3853240      8.4683000
##
## $value_tte_cont_T
##      Y_3_T (tte) Y_1_T (continue)
## min      0.0070515      0.0460605
## median    0.9908997      2.0018215
## max      8.3155135      4.7366825
##
## $value_binary
##      C      T
## 1 0 139.8250  60.1750
## 2 1  70.1705 129.8295
##
## $censure_rate_T
## [1] 0.5251875
##
## $censure_rate_C
## [1] 0.749895
##
## $p_val_GPC
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour la GPC: 0.1335"
##
## $p_val_WR
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour le WR: 0.136"
##
## $p_val_W0
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour le W0: 0.1355"

```



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

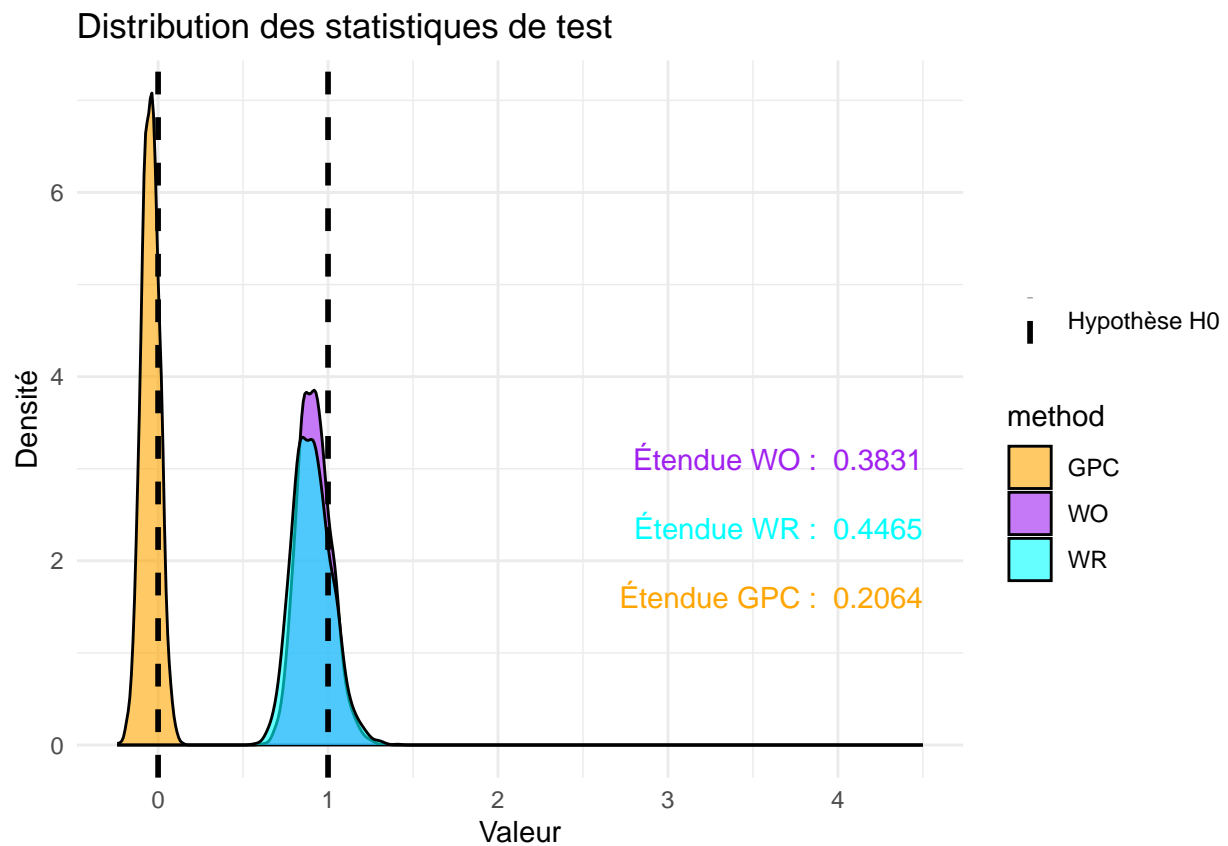
Stat	val_GPC	val_WR	val_WO		val_GPC	val_WR	val_WO
Min.	-0.2319	0.5388	0.6235	1	-0.1081	0.7848	0.8049
1st Qu.	-0.0805	0.8043	0.8510	2	0.0442	1.1045	1.0925
Median	-0.0445	0.8873	0.9148	3	0.0784	1.1917	1.1701
Mean	-0.0447	0.8947	0.9191	4	0.07881	1.202	1.1778
3rd Qu.	-0.0098	0.9739	0.9806	5	0.112	1.2862	1.2523
Max.	0.1305	1.4207	1.3002	6	0.2783	1.8963	1.7712

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      GPC
## endpoint1  652   570 8778 1.14386 1.01654 0.00820
## endpoint2 2811   654 5313 4.29817 1.65156 0.24573
## endpoint3  562  3244 1507 0.17324 0.32908 -0.50480
## overall   4024  4469 8778 0.90043 0.94976 -0.02577
##
## $value_tte_cont_C
##           Y_3_C (tte) Y_1_C (continue)
## min           0.0285045           0.0375595
## median        3.0406547           3.0030080
## max          15.9527320           8.4683000
##
## $value_tte_cont_T
##           Y_3_T (tte) Y_1_T (continue)
## min           0.1068075           0.0460605
## median        4.1397240           2.0018215
## max          17.5620710           4.7366825
##
## $value_binary
##           C           T
```

```
## 1 0 139.8250 60.1750
## 2 1 70.1705 129.8295
##
## $censure_rate_T
## [1] 0.04945
##
## $censure_rate_C
## [1] 0.305635
##
## $p_val_GPC
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour la GPC: 0.127"
##
## $p_val_WR
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour le WR: 0.1275"
##
## $p_val_WO
## [1] "probabilité d'avoir des p-valeur < 0.05 pour le WO: 0.1275"
```



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

Stat	val_GPC	val_WR	val_WO		val_GPC	val_WR	val_WO
Min.	-0.24050	0.5657	0.6123	1	-0.0789	0.8373	0.8537
1st Qu.	-0.08095	0.8259	0.8502	2	0.07208	1.1767	1.1553
Median	-0.04460	0.9001	0.9146	3	0.1063	1.2732	1.2379
Mean	-0.04447	0.9074	0.9199	4	0.10684	1.2847	1.2466
3rd Qu.	-0.00860	0.9798	0.9829	5	0.14103	1.3802	1.3284
Max.	0.14420	1.4099	1.3370	6	0.2939	1.9902	1.8325