Simulations2

Arthur Tena

2025-05-15

Contents

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

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

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 :

  $\lambda = 0.5$, $k = 0.5$, $\beta = 0$, la censure sera une distribution $\mathcal{W}(1,2)$
- Continue :

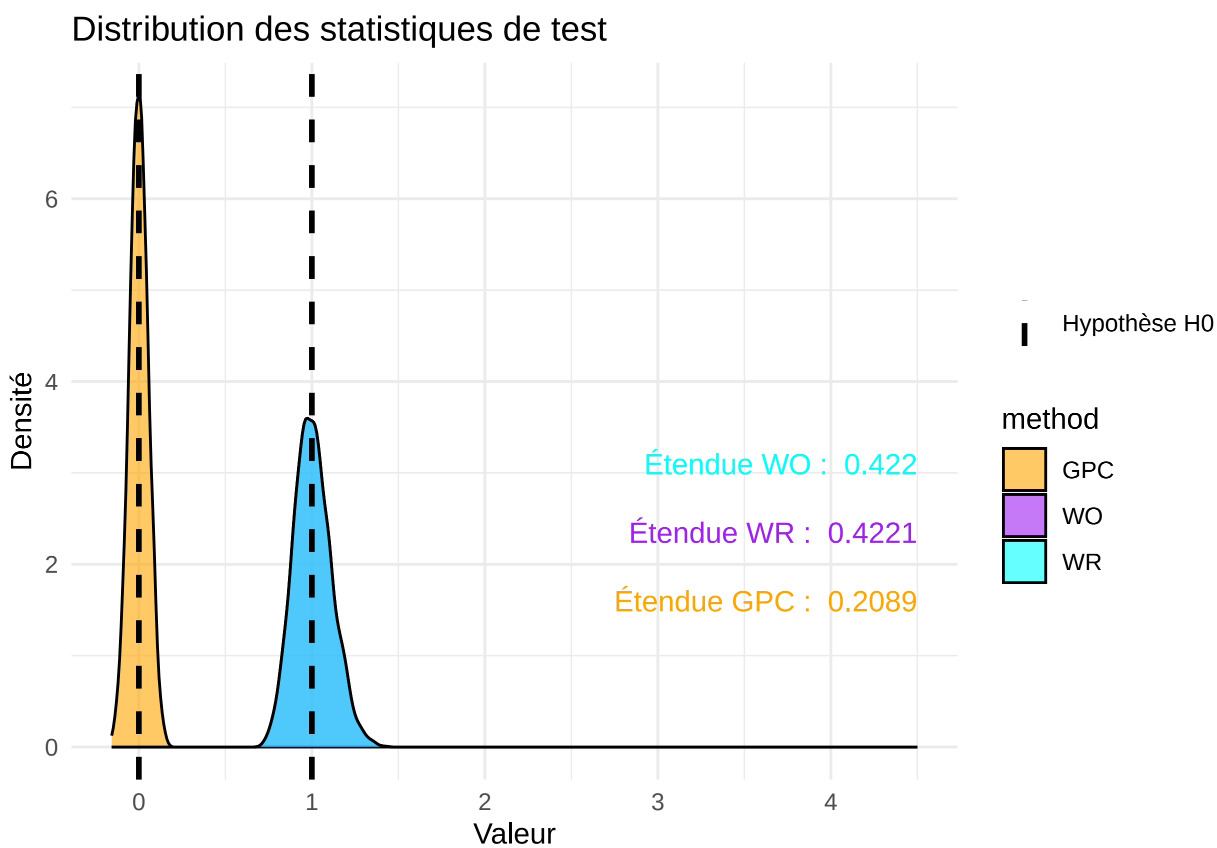
  $\mathcal{N}_T(3,2)$; $\mathcal{N}_C(3,2)$
- Binaire :

  $\mathcal{B}_T(0.5)$; $\mathcal{B}_C(0.5)$

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
```

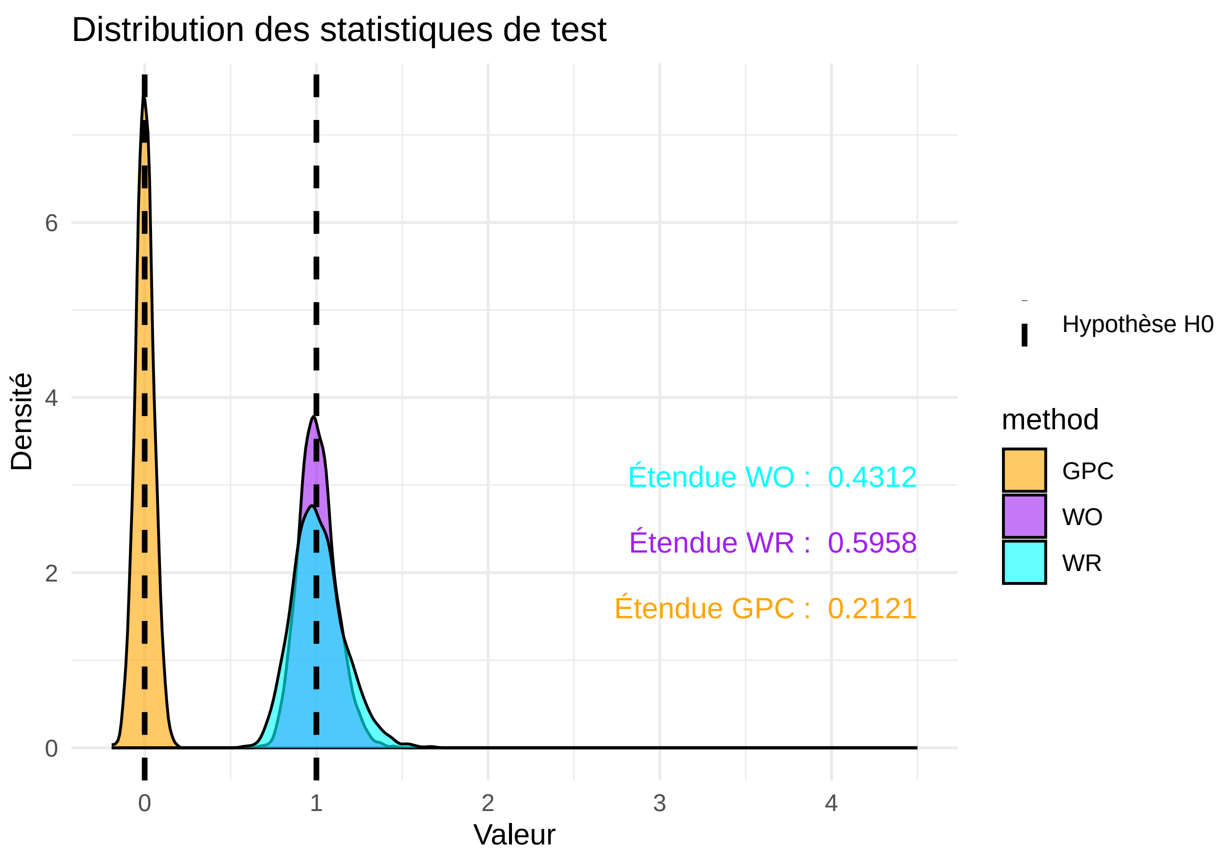
```
## [1] 0.749895
##
## $p_val_GPC
## [1] "%-tage de p-valeur < 0.05 pour la GPC:  0.0465"
##
## $p_val_WR
## [1] "%-tage de p-valeur < 0.05 pour le WR:  0.0465"
##
## $p_val_WO
## [1] "%-tage de p-valeur < 0.05 pour le WO:  0.0465"
```



tau = 2

```
## $Count
##             Win Loose  Tie      WR      WO     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] "%-tage de p-valeur < 0.05 pour la GPC:  0.051"
##
## $p_val_WR
## [1] "%-tage de p-valeur < 0.05 pour le WR:  0.053"
##
## $p_val_WO
## [1] "%-tage de p-valeur < 0.05 pour le WO:  0.053"
```

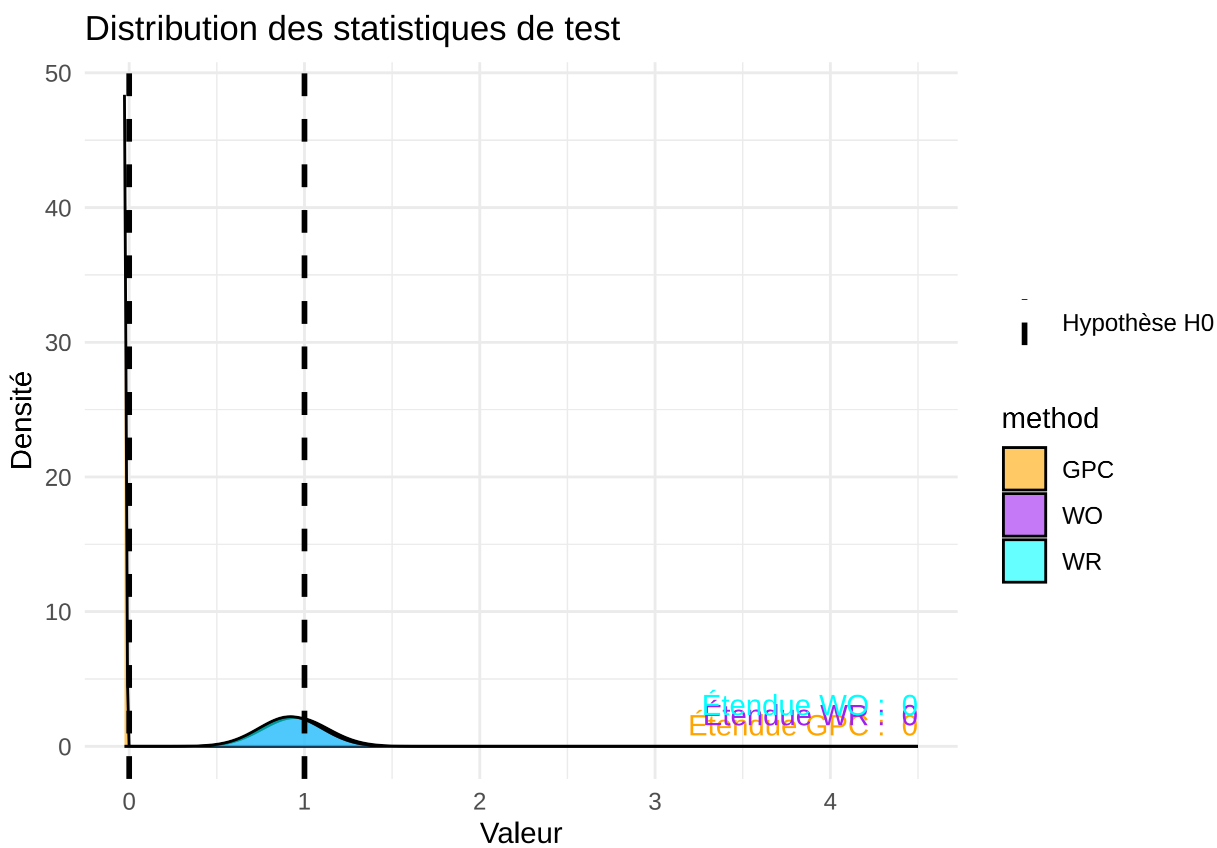


L'étendue est plus importante pour le **WR** que pour le **WO** même avec des distributions similaire, il voudrait mieux prioriser le **WO** ou la **GPC** suivant les besoins.

Outcome continue de Poisson

La distribution de Poisson continue est de paramètre $\lambda = 3$, le seuil est de 2

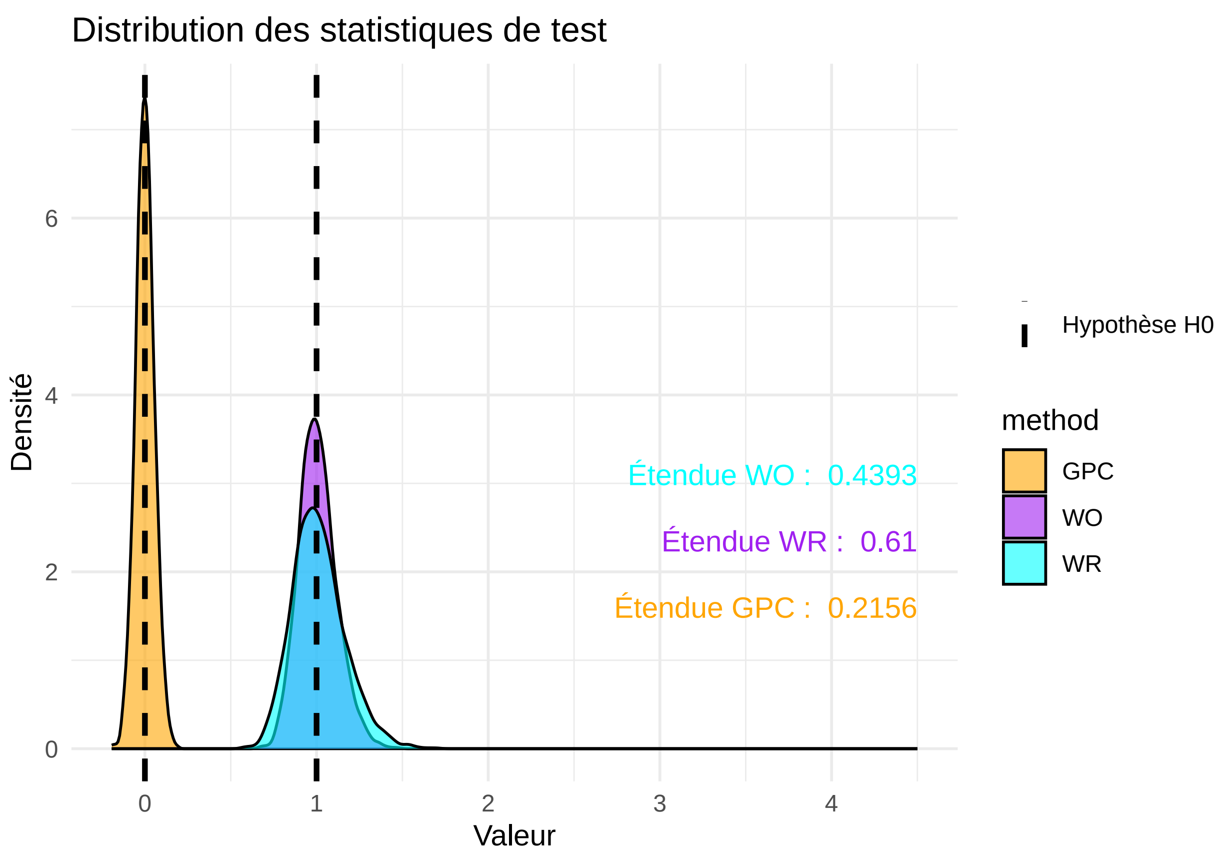
```
## $Count
##            Win Loose  Tie      WR      WO      GPC
## endpoint1   47    88 9865 0.53409 0.99183 -0.00410
## endpoint2 2327  2595 5078 0.89672 0.94780 -0.02680
## endpoint3  732   693 8575 1.05628 1.00783  0.00390
## overall   3106  3376 8575 0.92002 0.96477 -0.01793
##
## $value_tte_cont_C
##        Y_1_C (tte) Y_3_C (poisson)
## min          0.006              NA
## median       0.506              NA
## max          3.802              NA
##
## $value_tte_cont_T
##        Y_1_T (tte) Y_3_T (poisson)
## min          0.003               0
## median       0.626               3
## max          8.617               9
##
## $value_binary
##       C   T
## 1 0  98 102
## 2 1 103  97
##
## $censure_rate_T
## [1] 0.785
##
## $censure_rate_C
## [1] 0.795
##
## $p_val_GPC
## [1] "%-tage de p-valeur < 0.05 pour la GPC:  0"
##
## $p_val_WR
## [1] "%-tage de p-valeur < 0.05 pour le WR:  0"
##
## $p_val_WO
## [1] "%-tage de p-valeur < 0.05 pour le WO:  0"
```



Outcome binaire en premier

```
## $Count
##             Win Loose  Tie      WR      WO     GPC
## endpoint1    43    43 9914 1.00000 1.00000 0.00000
## endpoint2  2500  2500 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] "%-tage de p-valeur < 0.05 pour la GPC:  0.052"
##
## $p_val_WR
## [1] "%-tage de p-valeur < 0.05 pour le WR:  0.0525"
##
## $p_val_WO
## [1] "%-tage de p-valeur < 0.05 pour le WO:  0.0525"
```



Une petite différence est notable entre le moment où l'outcome principal est tte ou de poisson.

	Outcome tte	Outcome Binaire
WO	0.4312	0.4393
WR	0.5958	0.61
GPC	0.2121	0.2156

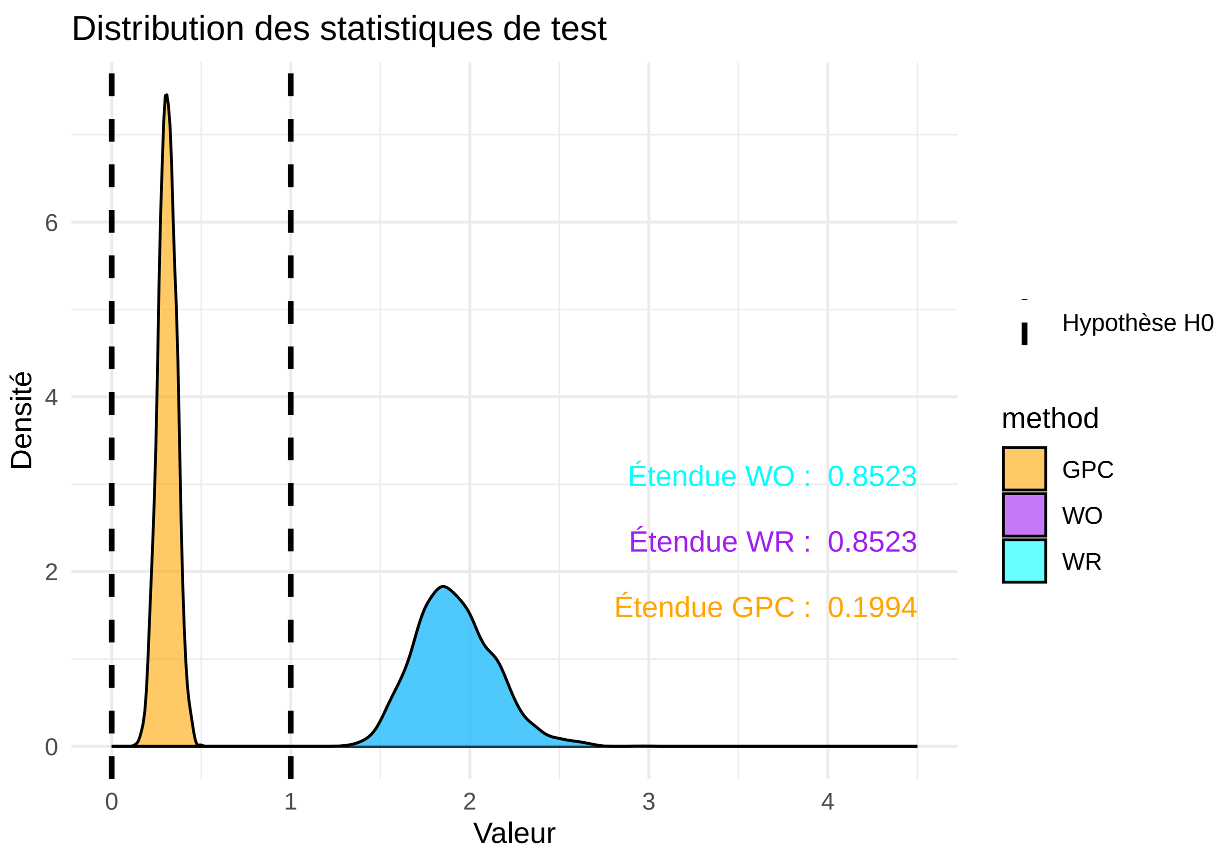
Scénario 2 : $T \gg C$

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

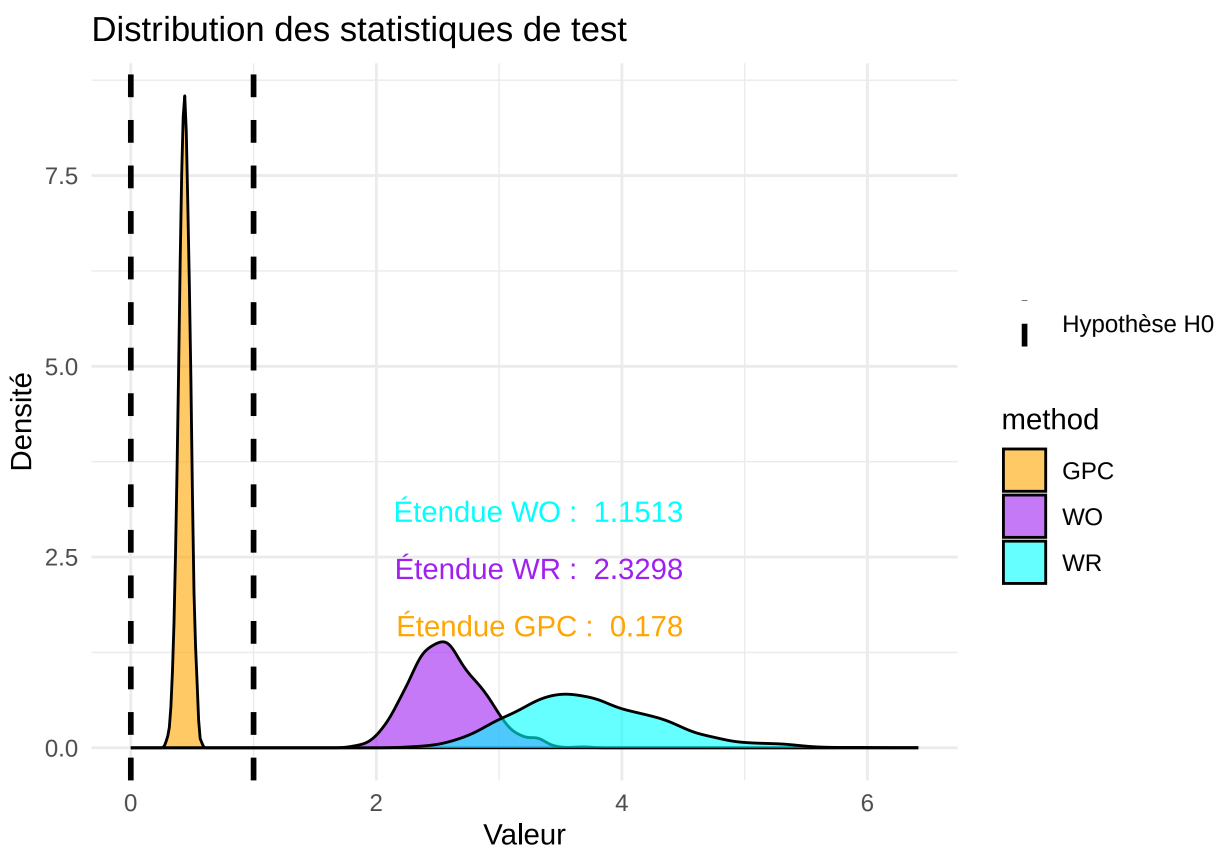
```
## $Count
##            Win Loose  Tie      WR      WO      GPC
## endpoint1 1635  1637 6728 0.99878 0.99960 -0.00020
## endpoint2 3055   710 2964 4.30282 2.06980  0.34849
## endpoint3 1861  1102    0 1.68875 1.68875  0.25616
## overall   6551  3449    0 1.89939 1.89939  0.31020
##
## $value_tte_cont_C
##        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] "%-tage de p-valeur < 0.05 pour la GPC:  1"
##
## $p_val_WR
## [1] "%-tage de p-valeur < 0.05 pour le WR:  1"
##
## $p_val_WO
## [1] "%-tage de p-valeur < 0.05 pour le WO:  1"
```



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] "%-tage de p-valeur < 0.05 pour la GPC:  1"
##
## $p_val_WR
## [1] "%-tage de p-valeur < 0.05 pour le WR:  1"
##
## $p_val_WO
## [1] "%-tage de p-valeur < 0.05 pour le WO:  1"
```



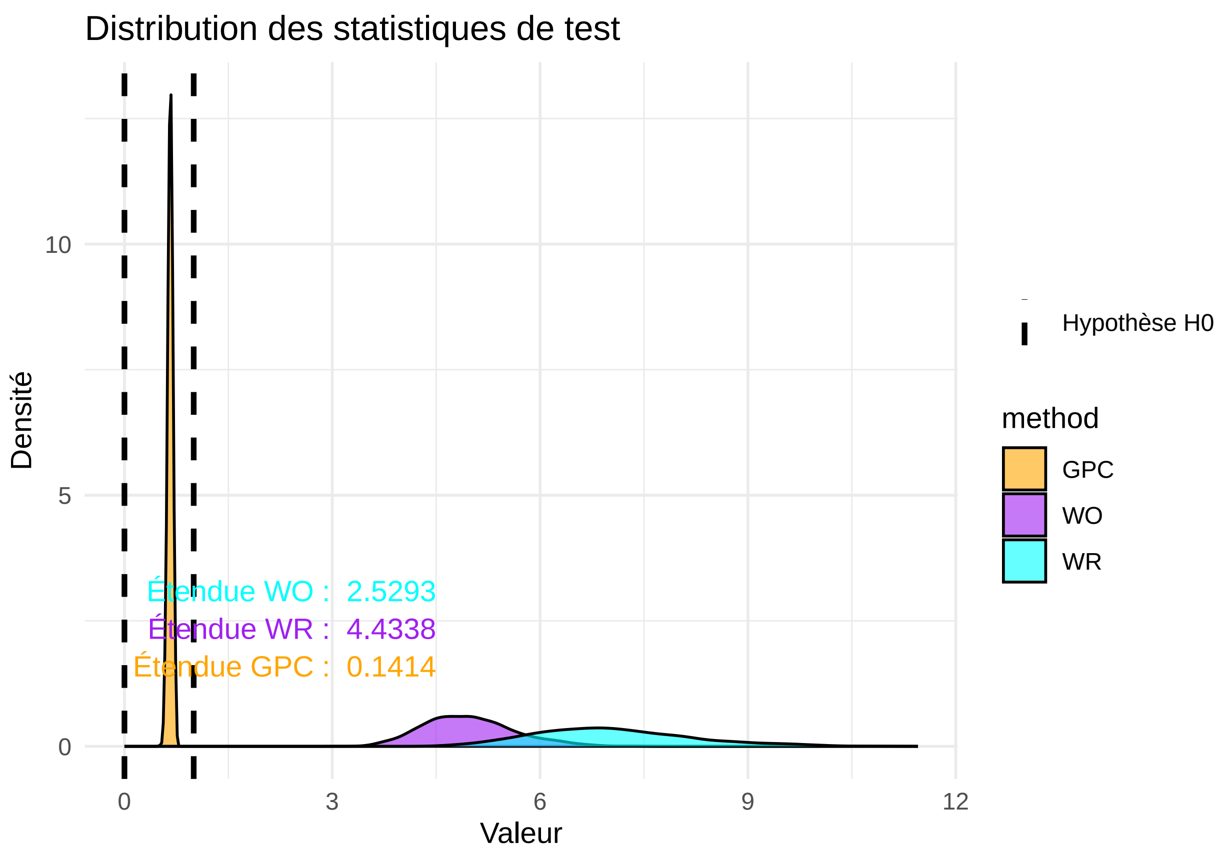
Outcome continue de poisson

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

$$\mathcal{P}_T(5) \quad ; \quad \mathcal{P}_C(1)$$

```
## $Count
##            Win Loose  Tie        WR       WO      GPC
```

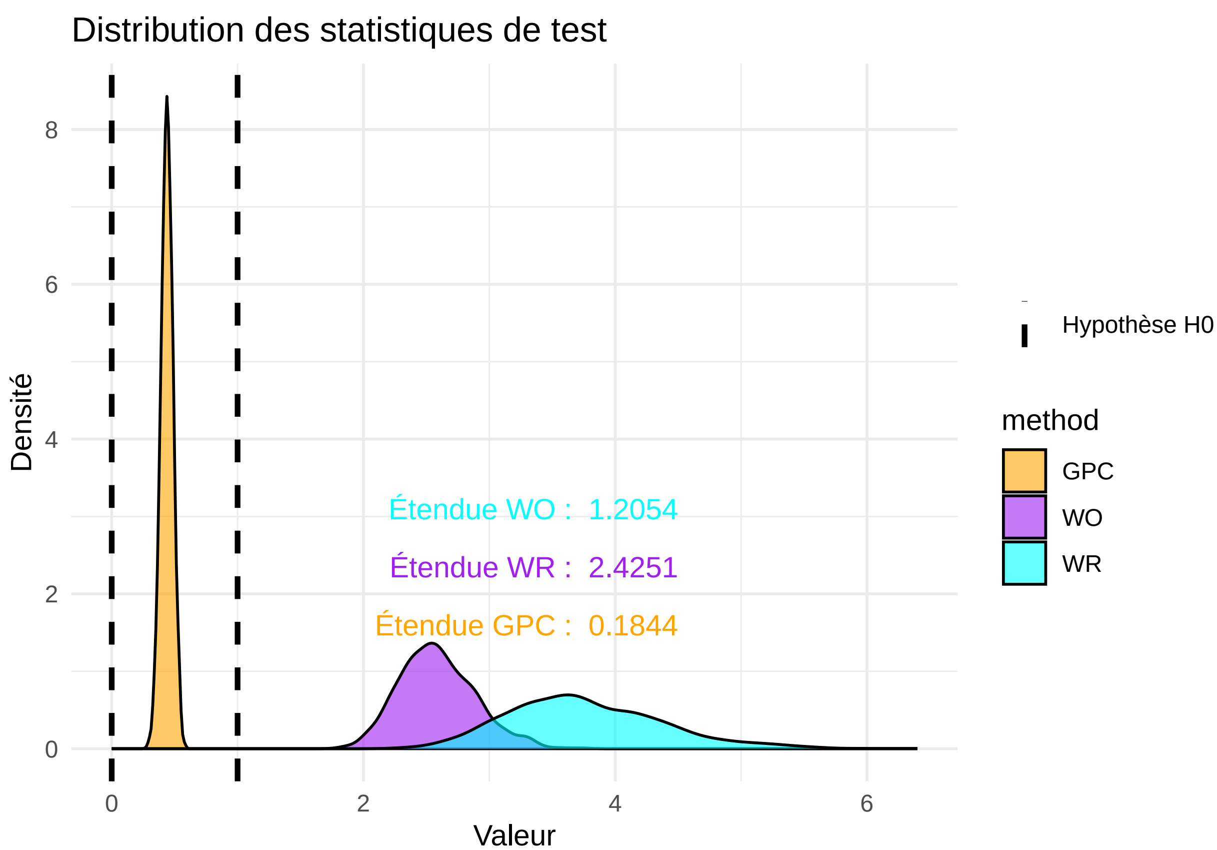
```
## endpoint1  402   113 9485   3.55752 1.05952 0.02890
## endpoint2 4304  1001 4694   4.29970 1.98656 0.33033
## endpoint3 3027     7 6966 432.42857 1.86533 0.30200
## overall   7734  1120 6966   6.90536 2.43689 0.41808
##
## $value_tte_cont_C
##        Y_1_C (tte) Y_3_C (poisson)
## min      0.0038785              NA
## median   0.5233442              NA
## max      4.3853240              NA
##
## $value_tte_cont_T
##        Y_1_T (tte) Y_3_T (poisson)
## min      0.0070515              NA
## median   0.9908997              NA
## max      8.3155135              NA
##
## $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] "%-tage de p-valeur < 0.05 pour la GPC:  1"
##
## $p_val_WR
## [1] "%-tage de p-valeur < 0.05 pour le WR:  1"
##
## $p_val_WO
## [1] "%-tage de p-valeur < 0.05 pour le WO:  1"
```



Outcome binaire en premier

```
## $Count
##              Win Loose  Tie      WR      WO     GPC
## endpoint1  178    49 9773 3.63265 1.02614 0.01290
## endpoint2 4538  1056 4179 4.29735 2.10698 0.35629
## endpoint3 1300   525 2354 2.47619 1.45535 0.18545
## overall   6016  1630 2354 3.69080 2.56252 0.43860
##
## $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] "%-tage de p-valeur < 0.05 pour la GPC:  1"
##
## $p_val_WR
## [1] "%-tage de p-valeur < 0.05 pour le WR:  1"
##
## $p_val_WO
## [1] "%-tage de p-valeur < 0.05 pour le WO:  1"
```



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 0.1 et 0.5.

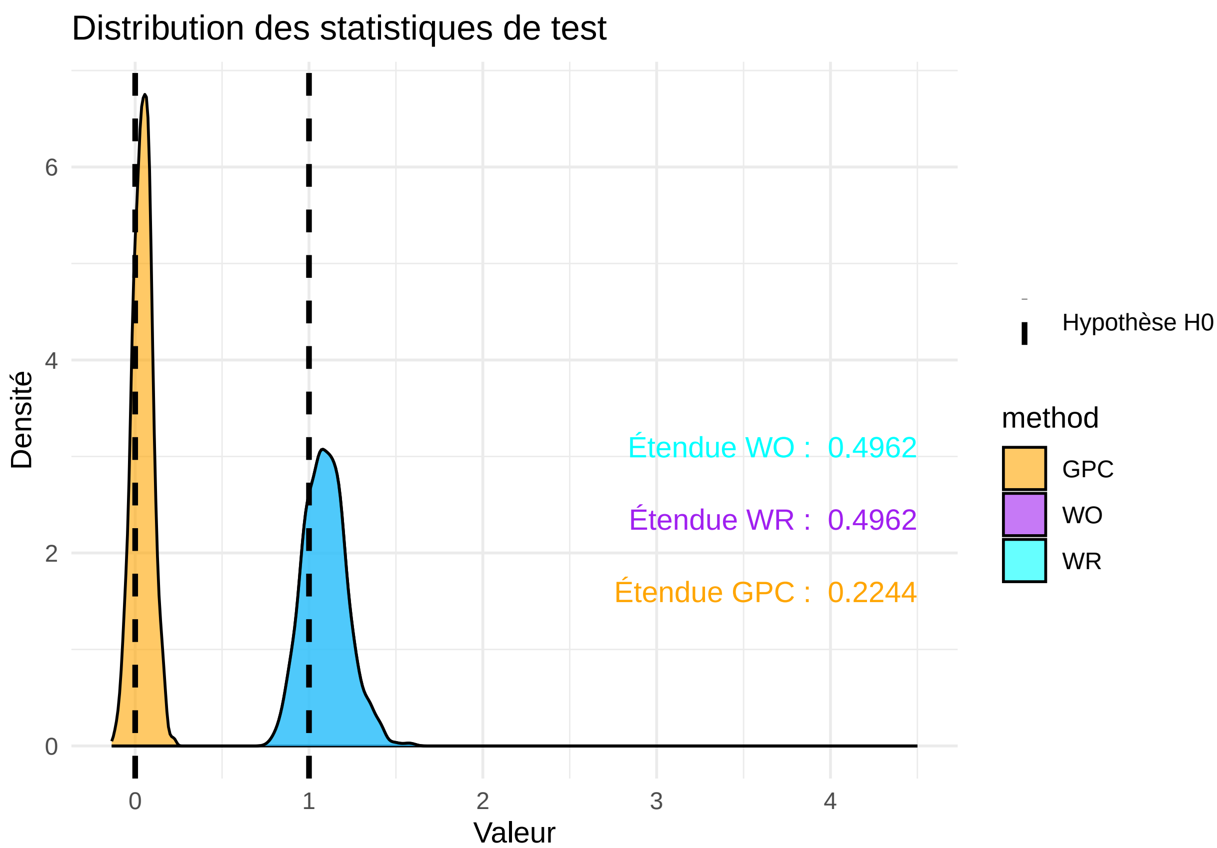
Les distributions des outcomes binaire et continue sont les suivantes :

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

tau = 0

```
## $Count
##            Win Loose Tie      WR      WO     GPC
## endpoint1 4570  4555 875 1.00329 1.00300 0.00150
## endpoint2  397    92 386 4.31522 2.07018 0.34857
## endpoint3  243   143   0 1.69930 1.69930 0.25907
## overall   5210  4790   0 1.08768 1.08768 0.04200
##
## $value_tte_cont_C
##        Y_1_C (tte) Y_3_C (continue)
## min      0.0025445         0.021318
## median   1.1787500         2.099368
## max     11.1978900         7.468930
##
## $value_tte_cont_T
##        Y_1_T (tte) Y_3_T (Continue)
## min       0.008582         0.038992
## median    1.378464         3.010569
## max      11.759856         8.473368
##
## $value_binary
##            C        T
## 1 0 139.8250  60.1750
## 2 1  70.1705 129.8295
##
## $censure_rate_T
## [1] 0.0103375
##
## $censure_rate_C
## [1] 0.109455
##
## $p_val_GPC
## [1] "%-tage de p-valeur < 0.05 pour la GPC:  0.106"
##
## $p_val_WR
## [1] "%-tage de p-valeur < 0.05 pour le WR:  0.108"
##
```

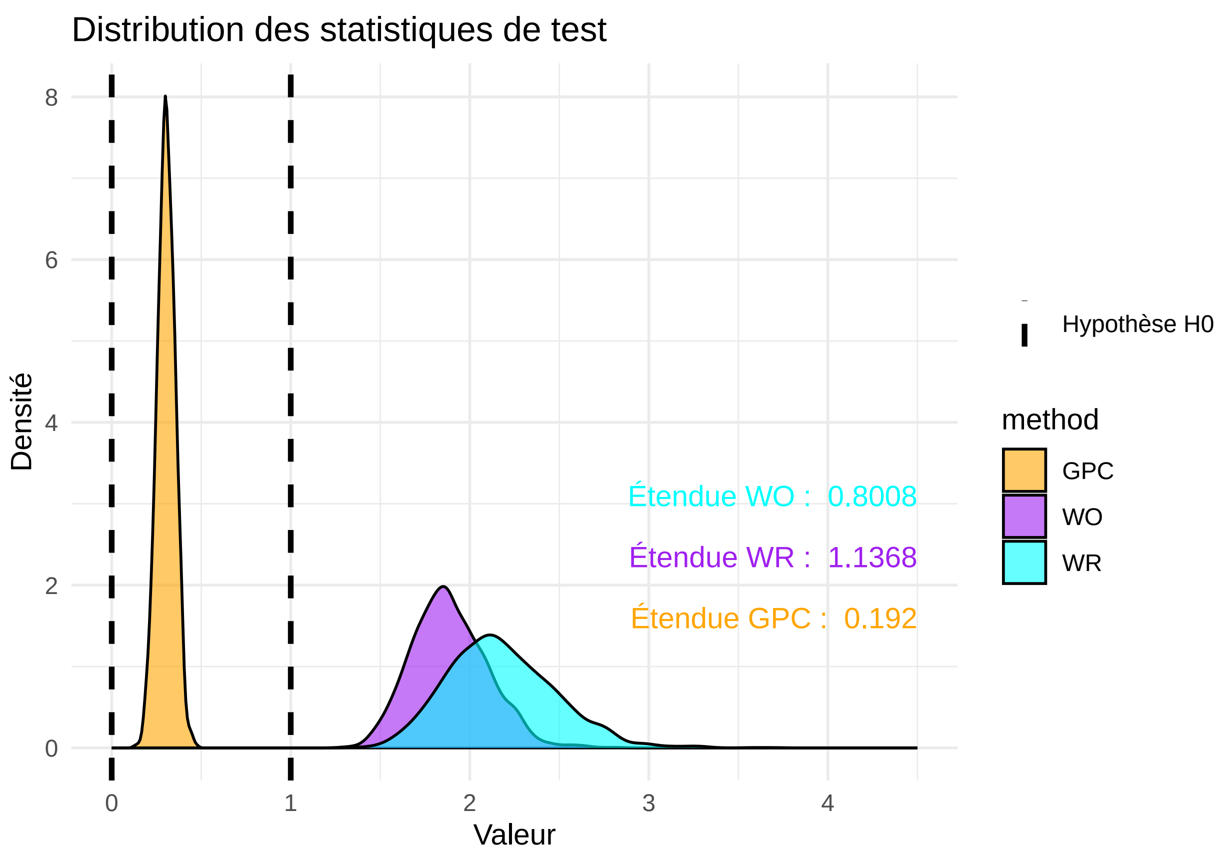
```
## $p_val_WO
## [1] "%-tage de p-valeur < 0.05 pour le WO:  0.108"
```



tau = 2

```
## $Count
##             Win Loose  Tie      WR      WO     GPC
## endpoint1 1671  1550 6779 1.07806 1.02450 0.01210
## endpoint2 3076   716 2987 4.29609 2.06811 0.34813
## endpoint3  931   374 1682 2.48930 1.45844 0.18647
## overall   5678  2640 1682 2.15076 1.87274 0.30380
##
## $value_tte_cont_C
##         Y_1_C (tte) Y_3_C (continue)
## min       0.0025445         0.021318
## median    1.1787500         2.099368
## max      11.1978900         7.468930
##
## $value_tte_cont_T
##         Y_1_T (tte) Y_3_T (Continue)
## min        0.008582         0.038992
## median     1.378464         3.010569
## max       11.759856         8.473368
##
## $value_binary
```

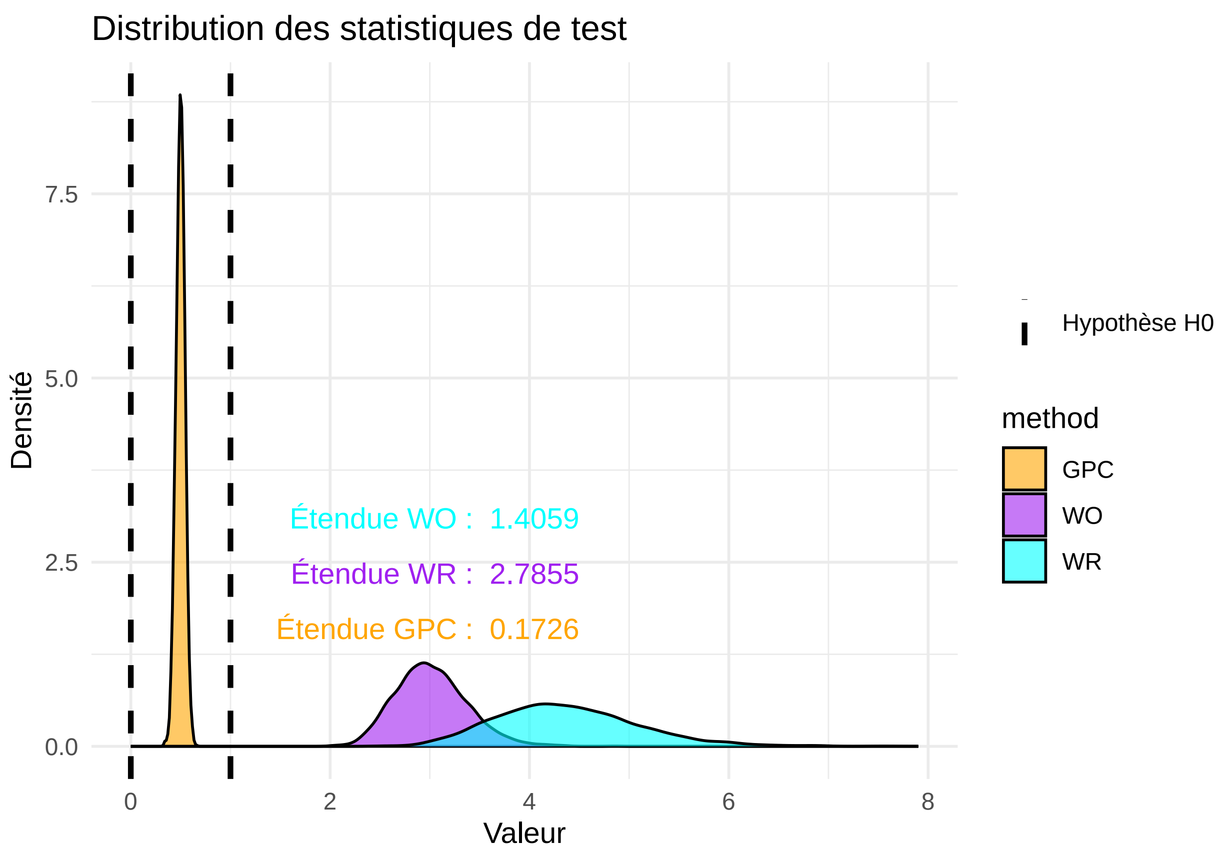
```
##            C        T
## 1 0 139.8250  60.1750
## 2 1  70.1705 129.8295
##
## $censure_rate_T
## [1] 0.0103375
##
## $censure_rate_C
## [1] 0.109455
##
## $p_val_GPC
## [1] "%-tage de p-valeur < 0.05 pour la GPC:  1"
##
## $p_val_WR
## [1] "%-tage de p-valeur < 0.05 pour le WR:  1"
##
## $p_val_WO
## [1] "%-tage de p-valeur < 0.05 pour le WO:  1"
```



Distribution très différente

tau = 0

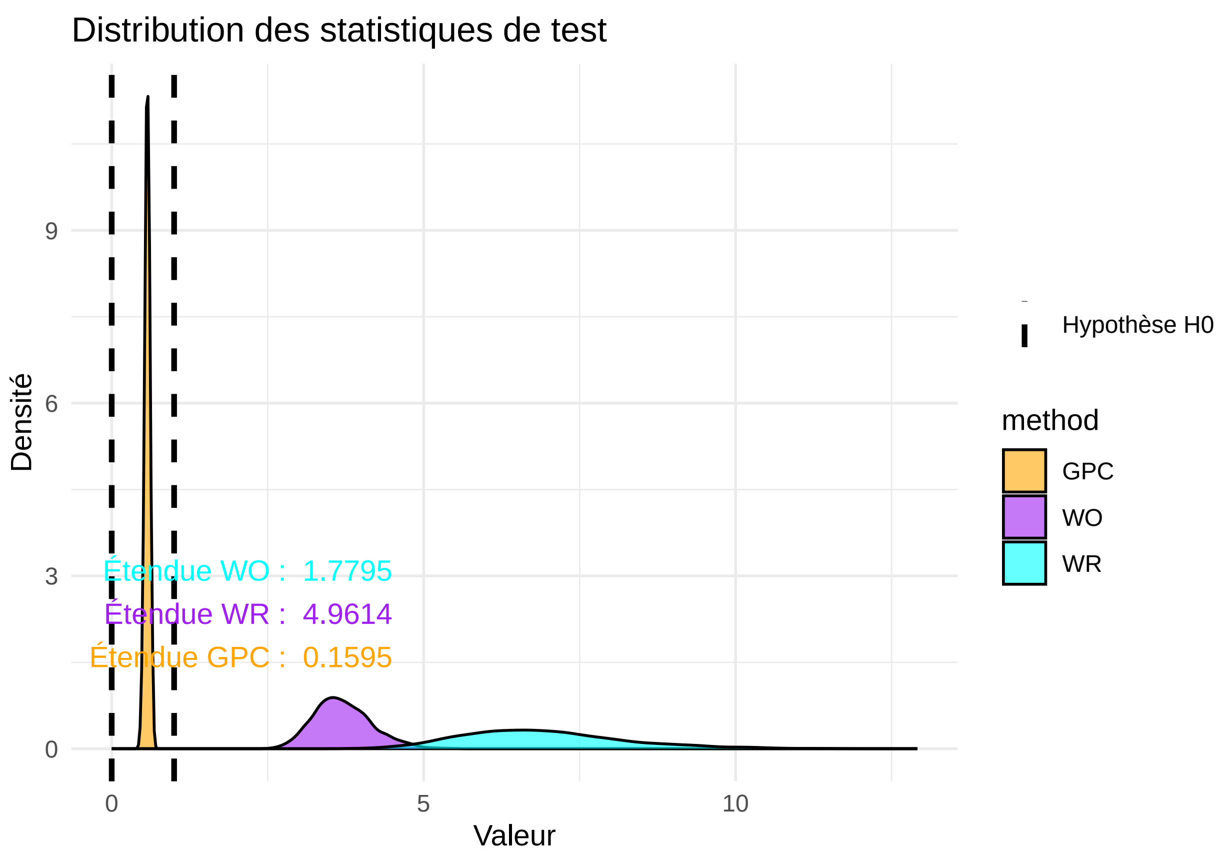
```
## $Count
##            Win Loose  Tie       WR      WO     GPC
## endpoint1  676   658 8666  1.02736 1.00361 0.00180
## endpoint2 4239   783 3644  5.41379 2.32668 0.39880
## endpoint3 1579    71 1994 22.23944 2.41199 0.41383
## overall   6494  1512 1994  4.29497 2.98565 0.49820
##
## $value_tte_cont_C
##         Y_1_C (tte) Y_3_C (continue)
## min       0.0051715         0.014032
## median    0.6874255         1.309817
## max       5.8274700         4.034159
##
## $value_tte_cont_T
##         Y_1_T (tte) Y_3_T (Continue)
## min       0.0049540         0.038992
## median    0.6980433         3.010569
## max       5.9020525         8.473368
##
## $value_binary
##            C        T
## 1 0 139.8250  60.1750
## 2 1  60.1165 139.8835
##
## $censure_rate_T
## [1] 0.0013525
##
## $censure_rate_C
## [1] 0.009795
##
## $p_val_GPC
## [1] "%-tage de p-valeur < 0.05 pour la GPC:  1"
##
## $p_val_WR
## [1] "%-tage de p-valeur < 0.05 pour le WR:  1"
##
## $p_val_WO
## [1] "%-tage de p-valeur < 0.05 pour le WO:  1"
```



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] "%-tage de p-valeur < 0.05 pour la GPC:  1"
##
## $p_val_WR
## [1] "%-tage de p-valeur < 0.05 pour le WR:  1"
##
## $p_val_WO
## [1] "%-tage de p-valeur < 0.05 pour le WO:  1"
```



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 le premier outcome 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

HR constant (modèle de Cox)

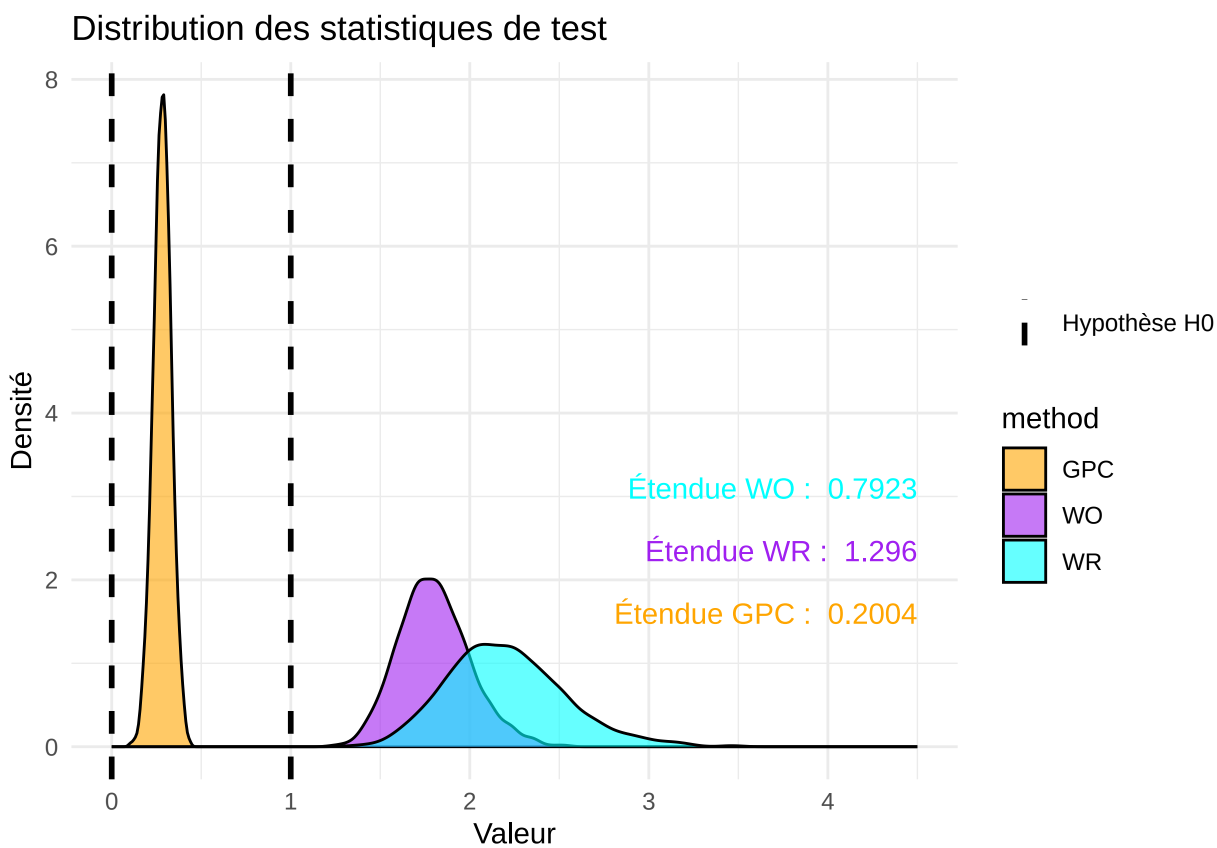
Ici, l'outcome binaire sera en faveur du traitement, l'outcome continue en faveur du contrôle et l'outcome principal tte sera beaucoup censuré avec des distributions plus ou moins en faveur du traitement.

Les distributions seront les suivantes :

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

```
## $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  527  1296 2356 0.40664 0.68917 -0.18402
## overall   5234  2409 2356 2.17269 1.78757  0.28253
##
## $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      0.0070515        0.0199235
## median   0.9908997        2.1039738
## max      8.3155135        7.4740225
##
## $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] "%-tage de p-valeur < 0.05 pour la GPC:  0.9995"
##
## $p_val_WR
## [1] "%-tage de p-valeur < 0.05 pour le WR:  0.9995"
##
## $p_val_WO
## [1] "%-tage de p-valeur < 0.05 pour le WO:  0.9995"
```

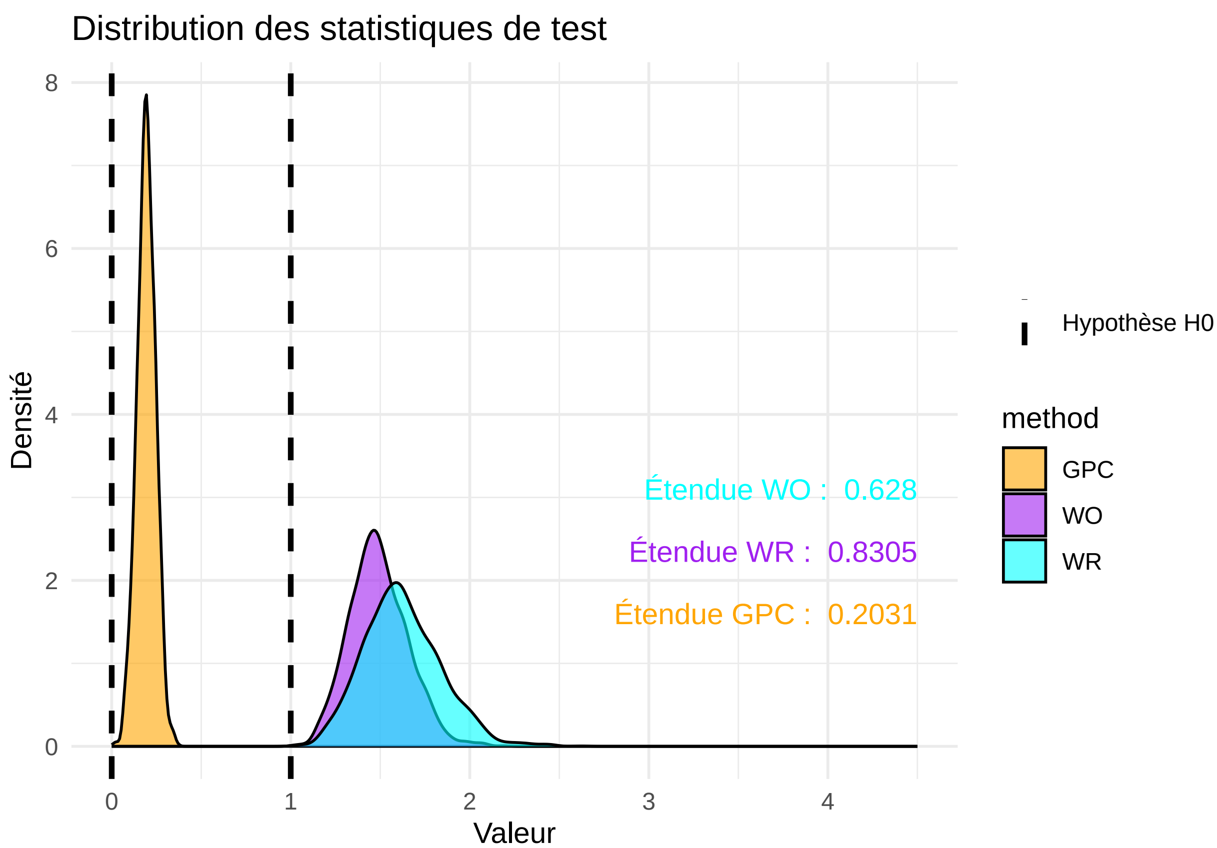


HR non-constant (modèle AFT)

Ici les paramètres λ et k voudront respectivement 0.1 et 0.5.

```
## $Count
##            Win Loose  Tie       WR      WO      GPC
## endpoint1 1671  1550 6779 1.07806 1.02450  0.01210
## endpoint2 3076   716 2987 4.29609 2.06811  0.34813
## endpoint3  377   925 1685 0.40757 0.68996 -0.18346
## overall   5124  3191 1685 1.60577 1.47924  0.19330
##
```

```
## $value_tte_cont_C
##        Y_1_C (tte) Y_3_C (continue)
## min      0.0025445        0.0375595
## median   1.1787500        3.0030080
## max     11.1978900        8.4683000
##
## $value_tte_cont_T
##        Y_1_T (tte) Y_3_T (Continue)
## min       0.008582        0.0199235
## median    1.378464        2.1039738
## max      11.759856        7.4740225
##
## $value_binary
##            C        T
## 1 0 139.8250  60.1750
## 2 1  70.1705 129.8295
##
## $censure_rate_T
## [1] 0.0103375
##
## $censure_rate_C
## [1] 0.109455
##
## $p_val_GPC
## [1] "%-tage de p-valeur < 0.05 pour la GPC:  0.951"
##
## $p_val_WR
## [1] "%-tage de p-valeur < 0.05 pour le WR:  0.9535"
##
## $p_val_WO
## [1] "%-tage de p-valeur < 0.05 pour le WO:  0.952"
```



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.

Les distributions seront les suivantes :

- tte :

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

- Continue :

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

- Binaire :

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

```
n_sim = 2000
n=200


nb_core = parallel::detectCores() - 2
cl = makeCluster(nb_core)
registerDoParallel(cl)
count = 0
```

```
start_time = Sys.time()

results = foreach(s = 1:n_sim, .combine = rbind, .packages = c("dplyr", "survival", "parallel", "foreach
  set.seed(s)

id=1:(2*n)
arm=rep(c("T","C"), each=200)

U = runif(2*n)

lambdaT = 1
kT = 2


Z = ifelse(arm == "T", 1, 0)
beta = -2

prob_T = 0.65
prob_C = 0.3

mean_T = 2
mean_C = 3
sd_T = 2
sd_C = 2


Time_1 = round((-log(1 - U)) / (lambdaT * exp(beta * Z)^(1 / kT)),3)
fup_censureT = round(rweibull(2*n, shape = 1, scale =3),3)

Time_T = pmin(Time_1, fup_censureT)
deltaT=as.numeric(fup_censureT==Time_T)

Y_2_T=as.numeric(gener_binom(prob = prob_T)[,1] )-1
Y_2_C=as.numeric(gener_binom(prob = prob_C)[,1] )-1

Y_3_T= gener_continue(mean = mean_T, sd = sd_T)
Y_3_C= gener_continue(mean = mean_C, sd = sd_C)

stratum=sample(rep(c(1,3,5,8), each = 50))
dataT=data.frame(Y_1 = Time_T[Z==1], Delta_1 = deltaT[Z==1], Y_2 = Y_2_T, Y_3 = Y_3_T, stratum = stratu
dataC=data.frame(Y_1 = Time_T[Z==0], Delta_1 = deltaT[Z==0], Y_2 = Y_2_C, Y_3 = Y_3_C, stratum = stratu


data1=rbind(dataT,dataC)

summT = summary.data.frame(dataT)

min_Y_1T = as.numeric(stringr::str_extract(summT[1,1], "\\d+\\.\\d+"))
min_Y_3T = as.numeric(stringr::str_extract(summT[1,4], "\\d+\\.\\d+"))

nb_0_C=sum(Y_2_C==0)
nb_1_C=sum(Y_2_C==1)
```

```
nb_0_T=sum(Y_2_T==0)
nb_1_T=sum(Y_2_T==1)

median_Y_1T = as.numeric(stringr::str_extract( summT[3,1], "\\d+\\.\\d+"))
median_Y_3T = as.numeric(stringr::str_extract( summT[3,4], "\\d+\\.\\d+"))

max_Y_1T =as.numeric(stringr::str_extract(summT[6,1], "\\d+\\.\\d+"))
max_Y_3T =as.numeric(stringr::str_extract(summT[6,4], "\\d+\\.\\d+"))

summC = summary.data.frame(dataC)

min_Y_1C = as.numeric(stringr::str_extract(summC[1,1], "\\d+\\.\\d+"))
min_Y_3C = as.numeric(stringr::str_extract(summC[1,4], "\\d+\\.\\d+"))


median_Y_1C = as.numeric(stringr::str_extract( summC[3,1], "\\d+\\.\\d+"))
median_Y_3C = as.numeric(stringr::str_extract( summC[3,4], "\\d+\\.\\d+"))

max_Y_1C =as.numeric(stringr::str_extract(summC[6,1], "\\d+\\.\\d+"))
max_Y_3C =as.numeric(stringr::str_extract(summC[6,4], "\\d+\\.\\d+"))

censure_rateT=sum(dataT$Delta_1==0)/n
censure_rateC=sum(dataC$Delta_1==0)/n

data=data.frame(id=id, arm = arm, Y_1= data1[,1],Delta_1=data1[,2], Y_2 = data1[,3], Y_3 = data1[,4], s

result =
  win.stat(
    data = data,
    ep_type = c("tte", "binary", "continuous"),
    stratum.weight = "equal",
    tau = c(2,0,2),
    arm.name = c("T", "C"),
    alpha = 0.05,
    digit = 3,
    pvalue = "two-sided",
    priority = c(3,2,1),
    summary.print = FALSE
  )

win_edp1=sum(result$summary_ep$Trt_Endpoint1[,2])
loose_edp1=sum(result$summary_ep$Con_Endpoint1[,2])
tie_edp1=4*2500-sum(win_edp1+loose_edp1)

win_edp2=sum(result$summary_ep$Trt_Endpoint2[,2])
loose_edp2=sum(result$summary_ep$Con_Endpoint2[,2])
tie_edp2=tie_edp1-(loose_edp2+win_edp2)

win_edp3 = sum(result$summary_ep$Trt_Endpoint3[,2])
loose_edp3 = sum(result$summary_ep$Con_Endpoint3[,2])
tie_edp3 = tie_edp2-(win_edp3+loose_edp3)
```

```r
  count = count + 1
  write.table(c(count), file="../output.txt", append = T, col.names = F)

  val_GPC = result$Win_statistic$Net_Benefit[1]
  val_WR  = result$Win_statistic$Win_Ratio[1]
  val_WO  = result$Win_statistic$Win_Odds[1]

  p_val_GPC = result$p_value[2]
  p_val_WR  = result$p_value[1]
  p_val_WO  = result$p_value[3]

  return(unname(c(val_GPC,val_WR,val_WO,win_edp1,loose_edp1,tie_edp1,win_edp2,loose_edp2,tie_edp2,win_e
}
stopCluster(cl)
end_time = Sys.time()
execution_time = end_time - start_time

results_df = as.data.frame(results)


min_Y_1C=mean(as.numeric(results_df[,13]))
min_Y_3C=mean(as.numeric(results_df[,14]))

max_Y_1C=mean(as.numeric(results_df[,15]))
max_Y_3C=mean(as.numeric(results_df[,16]))

median_Y_1C=mean(as.numeric(results_df[,17]))
median_Y_3C=mean(as.numeric(results_df[,18]))

min_Y_1T=mean(as.numeric(results_df[,19]))
min_Y_3T=mean(as.numeric(results_df[,20]))

max_Y_1T=mean(as.numeric(results_df[,21]))
max_Y_3T=mean(as.numeric(results_df[,22]))

median_Y_1T=mean(as.numeric(results_df[,23]))
median_Y_3T=mean(as.numeric(results_df[,24]))

nb_0_C = mean(as.numeric(results_df[,25]))
nb_1_C = mean(as.numeric(results_df[,26]))

nb_0_T= mean(as.numeric(results_df[,27]))
nb_1_T = mean(as.numeric(results_df[,28]))

censure_rateC= mean(as.numeric(results_df[,29]))
censure_rateT= mean(as.numeric(results_df[,30]))

dfC=data.frame(row.names = c("min", "median", "max"), c(min_Y_1C, median_Y_1C, max_Y_1C),c(min_Y_3C, me
colnames(dfC) = c("Y_1_C (continue)", "Y_3_C (tte)")
dfT=data.frame(row.names = c("min", "median", "max"), c(min_Y_1T, median_Y_1T, max_Y_1T),c(min_Y_3T, me
colnames(dfT) = c("Y_1_T (continue)", "Y_3_T (tte)")

df2 = data.frame(row.name = c("0", "1"), c(nb_0_C,nb_0_T), c(nb_1_C,nb_1_T))
```

```r
p_valGPC = results_df[,31]
p_valWR = results_df[,32]
p_valWO = results_df[,33]

nb_pval_GPC = sum(p_valGPC< 0.05)
nb_pval_WR = sum(p_valWR< 0.05)
nb_pval_WO = sum(p_valWO< 0.05)

colnames(df2)=c(" ","C", "T")

GPC=as.numeric(results_df[,1])
WR= as.numeric(results_df[,2])
WO= as.numeric(results_df[,3])


quantileGPC_lwr=quantile(GPC, 0.025)
quantileGPC_upr=quantile(GPC, 0.975)
étendue_GPC= round(quantileGPC_upr - quantileGPC_lwr,4)

quantileWR_lwr=quantile(WR, 0.025)
quantileWR_upr=quantile(WR, 0.975)
étendue_WR= round(quantileWR_upr - quantileWR_lwr,4)

quantileWO_lwr=quantile(WO, 0.025)
quantileWO_upr=quantile(WO, 0.975)
étendue_WO= round(quantileWO_upr - quantileWO_lwr,4)



Win   = round(c(mean(as.numeric(results_df[,4])), mean(as.numeric(results_df[,7])), mean(as.numeric(resu

Loose = round(c(mean(as.numeric(results_df[,5])), mean(as.numeric(results_df[,8])),mean(as.numeric(resul

Tie   = round(c(mean(as.numeric(results_df[,6])), mean(as.numeric(results_df[,9])), mean(as.numeric(resu

df3 = data.frame(
  row.names = c("endpoint1", "endpoint2",  "endpoint3","overall"),
  Win   = Win,
  Loose = Loose,
  Tie   = Tie,
  WR = round(Win/Loose,5),
  WO = round((Win+0.5*Tie)/(Loose+0.5*Tie),5),
  GPC = round((Win-Loose)/(Win+Loose+Tie),5)
)
list(Count = df3, value_tte_cont_C = dfC, value_tte_cont_T = dfT, value_binary = df2, censure_rate_T = c
```

```
## $Count
##            Win Loose  Tie      WR      WO      GPC
## endpoint1  100    28 9872 3.57143 1.01450  0.00720
## endpoint2 2559   595 6718 4.30084 1.49671  0.19895
## endpoint3 1261  3101 2356 0.40664 0.56999 -0.27389
## overall   3920  3724 2356 1.05263 1.03998  0.01960
##
```

```
## $value_tte_cont_C
##        Y_1_C (continue) Y_3_C (tte)
## min           0.0038785   0.0375595
## median        0.5233442   3.0030080
## max           4.3853240   8.4683000
##
## $value_tte_cont_T
##        Y_1_T (continue) Y_3_T (tte)
## min           0.0070515   0.0199235
## median        0.9908997   2.1039738
## max           8.3155135   7.4740225
##
## $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] "%-tage de p-valeur < 0.05 pour la GPC:  0.065"
##
## $p_val_WR
## [1] "%-tage de p-valeur < 0.05 pour le WR:  0.0655"
##
## $p_val_WO
## [1] "%-tage de p-valeur < 0.05 pour le WO:  0.065"
```

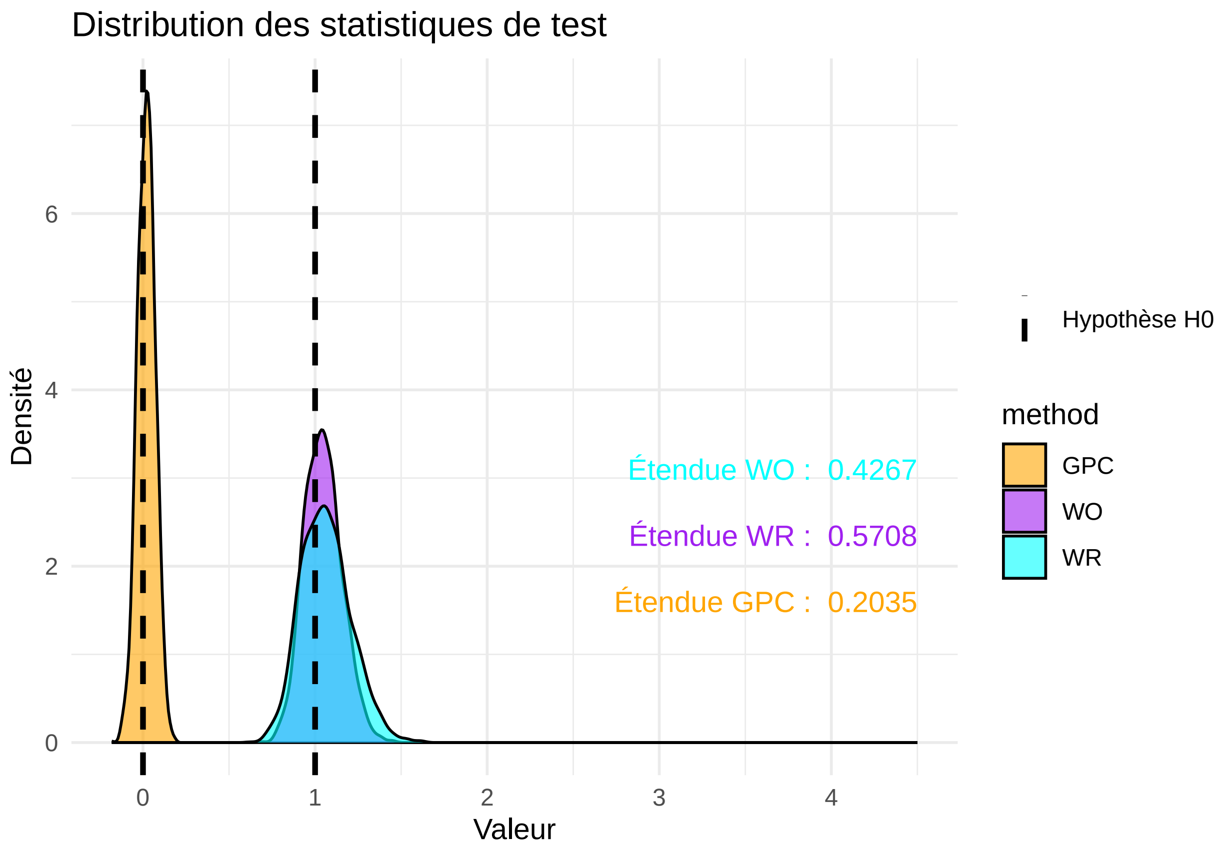
```r
vlines = data.frame(
    method = c("GPC", "WR", "WO"),
    intercept = c(0, 1, 1),
    linetype_label = "Hypothèse H0")


val = results_df[,1:3]
colnames(val)=c("val_GPC","val_WR","val_WO")

 values_long = val %>%
   select(starts_with("val_")) %>%
   pivot_longer(cols = everything(), names_to = "method", values_to = "value") %>%
   mutate(method = recode(method,
                          "val_GPC" = "GPC",
                          "val_WR"  = "WR",
                          "val_WO"  = "WO"))
 values_long$value = unlist(values_long$value)
 values_long <- values_long %>% filter(!is.infinite(value))


ggplot(values_long, aes(x = value, fill = method)) +
   geom_density(alpha = 0.6, color = "black") +
```

```r
  geom_vline(data = vlines, aes(xintercept = intercept, linetype = linetype_label),
             color = "black", lwd = 1) +
  theme_minimal() +
  labs(title = "Distribution des statistiques de test",
       x = "Valeur", y = "Densité") +
  scale_linetype_manual(name = "", values = c("Hypothèse H0" = "dashed")) +
  scale_fill_manual(values = c("orange",  "purple", "cyan")) +
 annotate("text", x = 4.5, y = 1.6, label = paste("Étendue GPC : ", étendue_GPC), color = "orange", hju
 annotate("text", x = 4.5, y = 2.35, label = paste("Étendue WR : ", étendue_WR), color = "purple", hju
 annotate("text", x = 4.5, y = 3.1, label = paste("Étendue WO : ", étendue_WO), color = "cyan", hjust =
```

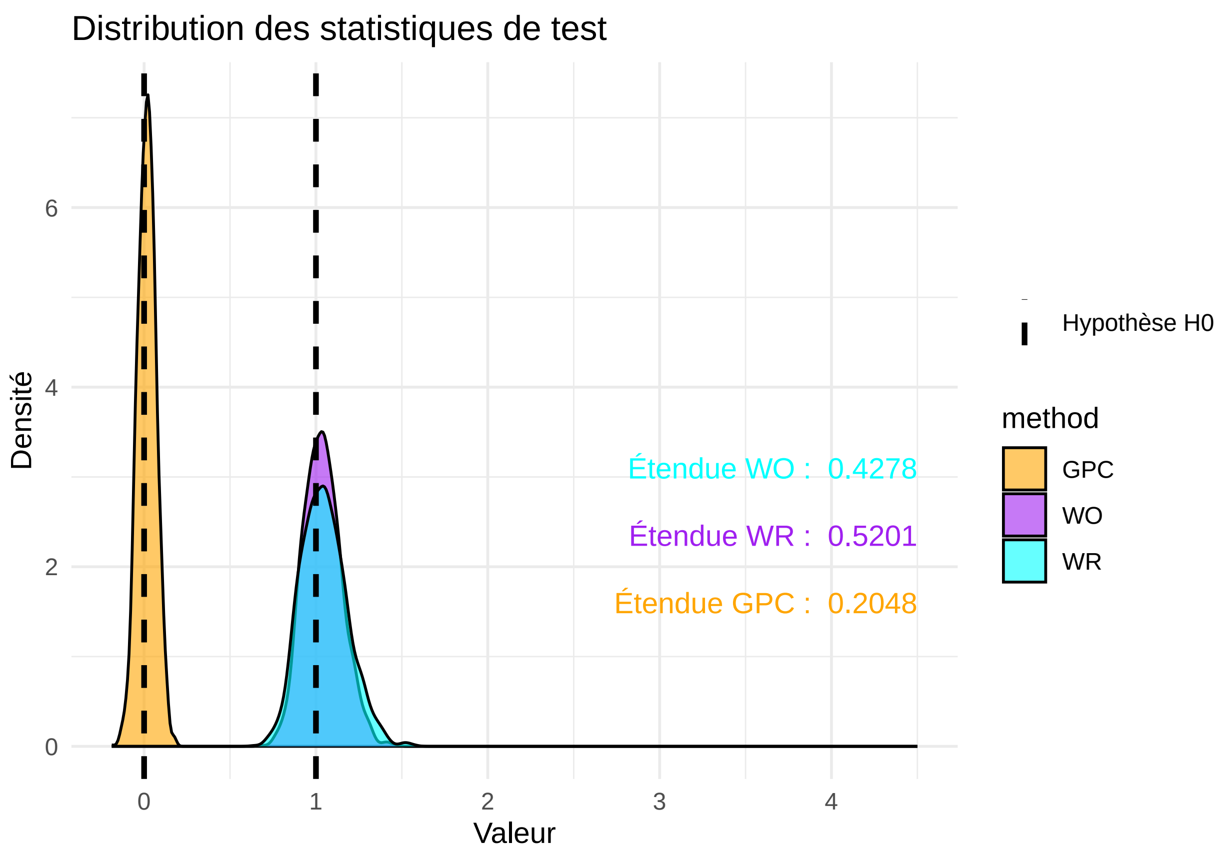


HR non-constant (modèle AFT)

Ici les paramètres λ et k voudront respectivement 0.1 et 0.5.

```
## $Count
##              Win Loose  Tie      WR      WO      GPC
## endpoint1  415   384 9201 1.08073 1.00622  0.00310
## endpoint2 2559   595 6047 4.30084 1.54277  0.21346
## endpoint3 1261  3101 1685 0.40664 0.53341 -0.30428
## overall   4235  4080 1685 1.03799 1.03149  0.01550
##
## $value_tte_cont_C
##        Y_1_C (continue) Y_3_C (tte)
```

```
## min           0.0025445   0.0375595
## median        1.1787500   3.0030080
## max          11.1978900   8.4683000
##
## $value_tte_cont_T
##        Y_1_T (continue) Y_3_T (tte)
## min            0.008582   0.0199235
## median         1.378464   2.1039738
## max           11.759856   7.4740225
##
## $value_binary
##            C        T
## 1 0 139.8250  60.1750
## 2 1  70.1705 129.8295
##
## $censure_rate_T
## [1] 0.0103375
##
## $censure_rate_C
## [1] 0.109455
##
## $p_val_GPC
## [1] "%-tage de p-valeur < 0.05 pour la GPC:  0.059"
##
## $p_val_WR
## [1] "%-tage de p-valeur < 0.05 pour le WR:  0.06"
##
## $p_val_WO
## [1] "%-tage de p-valeur < 0.05 pour le WO:  0.0595"
```


Distribution des statistiques de test
Densité
Valeur
0
2
4
6
0
1
2
3
4
Étendue WO : 0.4278
Étendue WR : 0.5201
Étendue GPC : 0.2048
Hypothèse H0
method
GPC
WO
WR