

**UNIVERSIDADE DE LISBOA**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS**  
**DEPARTAMENTO DE ESTATÍSTICA E INVESTIGAÇÃO**  
**OPERACIONAL**



**UTILIZAÇÃO DE METODOLOGIA BAYESIANA E**  
**MÉTODOS DE COMPARAÇÃO INDIRECTA EM**  
**META-ANÁLISE: UMA APLICAÇÃO AO**  
**TRATAMENTO DE MIELOMA MÚLTIPLO**

**Susana Luísa Augusto Esteves**

**MESTRADO EM BIOESTATÍSTICA**

**2009**

**UNIVERSIDADE DE LISBOA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS  
DEPARTAMENTO DE ESTATÍSTICA E INVESTIGAÇÃO  
OPERACIONAL**



**UTILIZAÇÃO DE METODOLOGIA BAYESIANA E  
MÉTODOS DE COMPARAÇÃO INDIRECTA EM  
META-ANÁLISE: UMA APLICAÇÃO AO  
TRATAMENTO DE MIELOMA MÚLTIPLO**

**Susana Luísa Augusto Esteves**

Dissertação orientada pela Professora Doutora Maria Antónia da  
Conceição Abrantes Amaral Turkman e pela Professora Doutora  
Maria Ramos Lopes Gomes da Silva

**MESTRADO EM BIOESTATÍSTICA**

**2009**

*Our aim as scientists is objective truth; more truth, more interesting truth, more intelligible truth. We cannot reasonably aim at certainty. Once we realize that human knowledge is fallible, we realize also that we can never be completely certain that we have not made a mistake.*

Karl Popper, *In Search of a Better World* (1994)

# Resumo

Nos últimos anos, os fármacos talidomida, bortezomib e lenalidomida vieram alterar o paradigma do tratamento de mieloma múltiplo (MM). Actualmente a associação melfalano-prednisona-talidomida (MPT) é a terapêutica de primeira linha de referência em doentes idosos ou não elegíveis para transplantação de progenitores hematopoiéticos. Estudos recentes revelaram outras associações com potencial interesse neste contexto clínico tais como melfalano-prednisona-bortezomib (MPV), melfalano-prednisona-bortezomib-talidomida (MPV-T), talidomida- dexametasona (TD) e lenalidomida- dexametasona (RD).

Foi feita uma revisão sistemática e uma meta-análise com o objectivo de comparar, usando métodos de comparação indirecta, a eficácia destes novos regimes terapêuticos no tratamento de MM. O critério de eficácia utilizado foi a taxa de resposta.

Os ensaios clínicos aleatorizados relevantes foram identificados mediante pesquisa no PubMed, que foi complementada com publicações apresentadas em congressos, e posteriormente seleccionados atendendo a critérios pré-estabelecidos. Foi utilizado um modelo Bayesiano hierárquico de efeitos aleatórios.

Foram incluídos 15 ensaios clínicos (total de 4857 doentes). Na análise comparativa com MPT, os resultados indicam uma tendência para aumento das chances de resposta com os tratamentos MPV em 41%, MPV-T em 128%

e RD em 64%, embora sem significado estatístico. A chance de resposta a TD foi inferior em relação a MPT (razão das chances, 0.57, HPD 95%, 0.2-1.0). Os tratamentos MPV-T, MPV e RD foram os que apresentaram taxas de resposta mais elevadas, 81%, 75% e 74%, respectivamente. Estes resultados devem ser encarados com precaução dada a escassez de dados e, em particular, dada a amplitude dos intervalos HPD 95% das comparações envolvendo MPV-T e RD e a variabilidade da taxa de resposta encontrada na análise de sensibilidade.

A metodologia utilizada possibilitou a avaliação simultânea de múltiplas opções terapêuticas mediante integração de toda a evidência (directa e indirecta) considerada relevante neste contexto clínico. Ao possibilitar a realização de comparações que nunca foram e que provavelmente nunca virão a ser testadas em ensaios clínicos aleatorizados, esta metodologia revela várias potencialidades enquanto ferramenta auxiliar na decisão clínica e no desenvolvimento de estudos futuros.

**Palavras-chave:** Meta-análise; Comparação indirecta; Mieloma múltiplo; Talidomida; Bortezomib; Lenalidomida.

# Abstract

The recent introduction of the novel drugs thalidomid, bortezomib and lenalidomide changed the treatment paradigm for multiple myeloma (MM). The combination regimen melphalan-prednisone-thalidomid (MPT) is the current standard treatment in newly diagnosed elderly patients who are ineligible for hematopoietic stem cell transplantation. In recent studies, other combination regimens have demonstrated substantial activity in this clinical setting such as: melphalan-prednisone-bortezomib (MPV), melphalan-prednisone-bortezomib-thalidomide (MPV-T), thalidomide-dexamethasone (TD) and lenalidomide-dexamethasone (RD).

A systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis was performed to compare these new regimens using objective response as efficacy endpoint.

Relevant randomized controlled trials (RCTs) were identified using PubMed and in conference abstracts. Studies were subsequently selected according to pre-established criteria. A Bayesian hierarchical random-effects model was used in the analysis.

Fifteen RCTs were included in the analysis, involving a total of 4857 MM patients. There was a trend to improved odds of response to treatment with MPV (41% increase), MPV-T (128% increase) and RD (64% increase) in comparison with MPT, although not statistically significant. The odds of response to TD was lower than MPT (odds ratio, 0.57; 95% HPD, 0.2-1.0).

Higher response rates were obtained with MPV-T (81%), MPV (75%) and RD (74%). These results should be interpreted with caution given the limited data available, particularly when considering the extent of the 95% HPD intervals of comparisons involving MPV-T and RD and the variability of response rate found in the sensitivity analysis.

This methodology allowed simultaneous comparison of multiple treatment options through assessment of all direct and indirect evidence considered relevant in this clinical setting. By allowing for comparisons that have never been (and will probably never be) tested in RCTs, this approach reveals a great potential for use in clinical decision making and in the design of future studies.

**Keywords:** Mixed treatment comparison; Network meta-analysis; Multiple Myeloma; Thalidomide; Bortezomib, Lenalidomide

# Agradecimentos

À Professora Doutora Antónia Turkman pelo interesse demonstrado nesta dissertação, pelas frutuosas explicações de conceitos matemáticos às 8h30 da manhã e pelo apoio ao longo da mesma.

À Professora Doutora Maria Gomes da Silva pela disponibilidade demonstrada para orientar esta dissertação, pela abertura na discussão de ideias e por todo apoio o concedido ao longo da mesma.

Ao Dr. António Moreira pelo apoio e compreensão sem os quais não me teria sido possível realizar esta tese de mestrado.

Aos meus pais, João Esteves e Isaura da Cruz Augusto, que sempre me incentivaram a ser perseverante e a lutar pelos meus sonhos.

Ao Luís França , amor da minha vida, pela preciosa colaboração na revisão do texto, pelo apoio que sempre me deu, pela paciência (e pela não menos importante impaciência), por acreditar nas minhas capacidades (sobrestimando-as muitas vezes) e sobretudo por partilhar comigo a sua inteligência, o seu talento e a sua vida.



# Conteúdo

<b>Resumo</b>	<b>i</b>
<b>Abstract</b>	<b>iii</b>
<b>1 Introdução</b>	<b>1</b>
<b>2 Objectivos</b>	<b>7</b>
<b>3 Metodologia</b>	<b>9</b>
3.1 Identificação e selecção dos estudos . . . . .	9
3.1.1 Estratégia de pesquisa . . . . .	9
3.1.2 Critérios de selecção dos estudos . . . . .	10
3.2 Metodologia de análise . . . . .	12
3.2.1 Definição do modelo . . . . .	12
3.2.2 Implementação no WinBUGS . . . . .	19
3.2.3 MCMC: Aspectos computacionais . . . . .	25
3.2.4 Análise de sensibilidade . . . . .	27

<i>CONTEÚDO</i>	vii
<b>4 Resultados e Discussão</b>	<b>28</b>
4.1 Revisão sistemática . . . . .	28
4.1.1 Identificação e selecção dos estudos . . . . .	28
4.1.2 Avaliação da qualidade da informação . . . . .	32
4.1.3 Caracterização geral dos estudos seleccionados . . . . .	37
4.2 Síntese quantitativa da evidência . . . . .	39
4.2.1 Selecção do modelo . . . . .	39
4.2.2 Resultados . . . . .	42
4.2.3 Análise de sensibilidade . . . . .	49
<b>5 Conclusões</b>	<b>66</b>
<b>6 Referências bibliográficas</b>	<b>70</b>
<b>A Filtro de pesquisa bibliográfica</b>	<b>80</b>
<b>B Critérios de avaliação de resposta à terapêutica</b>	<b>83</b>
<b>C Avaliação da Convergência - Modelo de efeitos aleatórios</b>	<b>87</b>

# Lista de Tabelas

4.1	Esquemas terapêuticos . . . . .	54
4.2	Esquemas terapêuticos (continuação) . . . . .	55
4.3	Avaliação da qualidade dos estudos . . . . .	56
4.4	Caracterização clínica e demográfica dos doentes incluídos . .	57
4.5	Resposta à terapêutica observada nos 15 ensaios clínicos ( $r_{ik}/n_{ik}$ )	58
4.6	Factor pseudo-Bayes . . . . .	59
4.7	DIC - <i>Deviance Information Criterion</i> . . . . .	59
4.8	Medidas da qualidade de ajustamento T1 e T2 . . . . .	59
4.9	Razão das Chances de resposta ao tratamento . . . . .	60
4.10	Razão das Chances de resposta ao tratamento (continuação) .	61
4.11	Taxa de resposta ao tratamento ( $p_k$ ) . . . . .	62
4.12	Probabilidade de cada tratamento ser o melhor quanto à taxa de resposta . . . . .	63
4.13	Análise de sensibilidade - Distribuição <i>a priori</i> do parâmetro de heterogeneidade . . . . .	64

4.14	Análise de sensibilidade - Informação <i>a priori</i> sobre taxa de resposta ao tratamento com MP . . . . .	65
A.1	Sintaxe da pesquisa bibliográfica realizada no PubMed . . . .	82

# Lista de Figuras

4.1	Representação esquemática do processo de selecção dos estudos	29
4.2	Estrutura da evidência . . . . .	31
4.3	Log(CPO): Modelo de efeitos fixos contra Modelo de efeitos aleatórios . . . . .	40
4.4	T1 observados contra T1 replicados . . . . .	41
4.5	T2 observados contra T2 replicados . . . . .	41
4.6	Boxplot dos valores simulados das distribuições marginais $a$ <i>posteriori</i> dos $or[b, k]$ . . . . .	43
4.7	Teste bilateral sobre a razão das chances de resposta . . . . .	49
4.8	Densidade $a$ <i>posteriori</i> do Desvio Padrão . . . . .	51
4.9	Análise de sensibilidade: Influência da informação $a$ <i>priori</i> sobre probabilidade de resposta a MP na probabilidade $a$ <i>posteriori</i> de resposta a cada tratamento . . . . .	53

# Abreviaturas

- AloSCT - Transplante alogénico de células progenitoras hematopoiéticas
- ASCO - American Society of Clinical Oncology
- ASCT - Transplante autólogo de células progenitoras hematopoiéticas
- ASH - American Society of Hematology
- EBMT - European Group for Blood Marrow Transplantation
- ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group
- EHA - European Hematology Association
- Dex - Monoterapia com dexametasona
- IMWG - International Myeloma Working Group
- ISS - International Staging System
- MM - Mieloma múltiplo
- MDex - Regime terapêutico: melfalano + dexametasona
- MP - Regime terapêutico: melfalano + prednisona
- MPT - Regime terapêutico: melfalano + prednisona + talidomida
- MPV - Regime terapêutico: melfalano + prednisona + bortezomib
- MPV-T - Regime terapêutico: melfalano + prednisona + bortezomib + talidomida
- RD - Regime terapêutico: lenalidomida + dexametasona
- TD - Regime terapêutico: talidomida + dexametasona
- TPV - Regime terapêutico: talidomida + prednisona + bortezomib

VAD - Regime terapêutico: vincristina + doxorrubicina + dexametasona

VADdoxil - Regime terapêutico: vincristina + doxorrubicina lipossômica + dexametasona

VAD-T - Regime terapêutico: vincristina + doxorrubicina + dexametasona + talidomida

VBAP - Regime terapêutico: vincristina + carmustina + doxorrubicina + prednisona

VMCP - Regime terapêutico: vincristina + melfalano + ciclofosfamida + prednisona

Z-Dex - Regime terapêutico: idarrubicina + dexametasona

# Capítulo 1

## Introdução

### **Importância da meta-análise na decisão clínica**

Nos últimos anos tem-se assistido a uma rápida evolução das tecnologias da saúde com aumento significativo das opções terapêuticas disponíveis para o tratamento de diversas patologias. Desta forma, os clínicos e, num sentido mais lato, as entidades decisoras na área da saúde são frequentemente confrontados com a necessidade de tomar decisões acerca dos melhores cuidados médicos para uma dada indicação clínica, tendo de seleccionar entre múltiplas alternativas.

Os ensaios clínicos controlados, aleatorizados e bem desenhados são reconhecidamente aceites pela comunidade científica como o método mais válido para obter evidência sobre a eficiência relativa de diversas intervenções. No entanto, constata-se frequentemente que os estudos de comparação directa entre as intervenções de interesse para a prática clínica são escassos ou mesmo inexistentes.

Este facto vem assim obviar a necessidade crescente de metodologias que permitam a síntese da evidência disponível, quer seja proveniente de com-



parações directas ou indirectas, e o estudo comparativo entre múltiplas intervenções. Neste contexto, os métodos clássicos da meta-análise têm uma aplicabilidade limitada na medida em que são centrados em comparações directas e frequentemente circunscritos à comparação entre duas intervenções terapêuticas.

### Métodos de Comparação Indirecta

Os métodos de comparação indirecta, frequentemente designados na literatura por *network meta-analysis* [26] ou *mixed treatment comparisons* [23], não são mais do que uma extensão das metodologias clássicas de meta-análise que procuram dar resposta a problemas relacionados com:

- Ausência ou escassez de estudos de comparação directa entre intervenções de interesse para um dado *outcome* clínico;
- Necessidade de avaliação simultânea de múltiplas intervenções.

A aplicação destes métodos assenta no pressuposto de que os grupos de estudos que fazem a comparação entre as intervenções A e C e entre as intervenções B e C podem veicular informação relevante sobre uma eventual comparação de interesse entre A e B.

Embora esta metodologia envolva geralmente a utilização de modelos e métodos de estimação mais complexos, os princípios básicos são comuns aos da meta-análise clássica nomeadamente no que concerne a:

- Definição clara do problema em estudo (população; intervenções; *outcomes* de interesse; tipo de estudos a considerar);
- Definição de um protocolo para selecção criteriosa dos estudos, avaliação crítica da sua qualidade e ainda recolha e tratamento sistema-

tizado da informação.

Alguns autores têm expressado preocupação acerca da susceptibilidade dos métodos de comparação indirecta a viéses [5]. No entanto, o estudo empírico de Song *et al.* 2003 revelou concordância moderada ( $\kappa = 0.51$ ) entre os resultados obtidos em meta-análises de comparação indirecta e os resultados de comparações directas [49]. Segundo este estudo, a validade dos métodos de comparação indirecta está fortemente relacionada com a validade interna e comparabilidade dos ensaios clínicos considerados [49].

O presente trabalho consiste precisamente na aplicação da metodologia de comparação indirecta a um problema clínico, a abordagem terapêutica de primeira linha em doentes com mieloma múltiplo não elegíveis para transplantação.

### **Contextualização do problema clínico em estudo**

Mieloma múltiplo é uma neoplasia hematológica das células B caracterizada pela proliferação clonal de plasmócitos (um tipo de linfócitos B produtores de anticorpos). Estas células malignas tendem a acumular-se preferencialmente na medula óssea e são geralmente secretoras de uma proteína anómala designada por paraproteína ou proteína-M [9]. Mieloma múltiplo está associado ao desenvolvimento de lesões ósseas líticas com impacto substancial na qualidade de vida do doente (dor e risco aumentado de fracturas patológicas), insuficiência renal, anemia, hipercalcemia e ainda imunodeficiência. Os sintomas mais frequentes no diagnóstico são dores ósseas (cerca de 75 % dos casos), fadiga (mais do que 50% dos casos) e infecções recorrentes (cerca de 10% dos casos) [9]. Em 20% dos casos a doença é detectada em exames de rotina ainda numa fase assintomática [9].

Mieloma múltiplo representa 1% dos casos de cancro e 10% das doenças hemato-oncológicas [9]. Em Portugal, no ano de 2001, registou-se uma taxa de incidência padronizada (população europeia) em ambos os sexos de 2.7 casos/100 000 habitantes, o que corresponde a cerca de 335 novos casos por ano [30]. Trata-se de uma doença incurável, mais frequente no género masculino (razão Homen:Mulher 1.4:1) e que afecta maioritariamente indivíduos com idade superior a 60 anos (aproximadamente 15% dos doentes têm idade inferior a 60 anos à data do diagnóstico) [2][9]. Estima-se que menos de 2% dos indivíduos têm idade inferior a 40 anos [2] [9]. Os dados do Registo Oncológico Nacional enquadram-se no descrito na literatura para a epidemiologia da doença uma vez que, em 2001, cerca de 53% dos novos casos foram diagnosticados no sexo masculino e 75% em idades superiores a 60 anos [30].

Segundo dados Europeus do estudo EURO CARE-3, referentes a doentes diagnosticados em 1990-1994, a sobrevivência relativa ajustada para a idade 1 e 5 anos após o diagnóstico é de 68.2% e 28.5% nos homens e 69.4% e 33.0% nas mulheres, respectivamente [28].

No entanto verifica-se que a evolução da doença é heterogénea. Os níveis séricos de duas proteínas,  $\beta_2$ -microglobulina e albumina, à data de diagnóstico são os factores de prognóstico que apresentam uma correlação mais consistente com a sobrevivência e estão na base do índice de prognóstico actualmente mais utilizado em mieloma múltiplo, o *International Staging System* [15].

Outros factores de prognóstico importantes com potencial impacto nas decisões terapêuticas são: a idade à data de diagnóstico; a creatinina sérica; os níveis de hemoglobina; o cálcio sérico; o tipo de imunoglobulinemia e a existência de múltiplas lesões ósseas à data do diagnóstico, alguns dos quais são considerados no sistema de estadiamento de Durie-Salmon, introduzido em 1975 e ainda utilizado por alguns autores [10]. Estudos recentes têm

vindo a revelar a importância de algumas alterações citogenéticas enquanto factores de prognóstico [13], [52], [3].

Actualmente, o início de tratamento de doentes com mieloma múltiplo só é recomendado nos casos de doença sintomática ou de evidência clínica de lesões relacionadas com a doença (e.g. hipercalcemia, níveis de creatinina sérica indicativos de insuficiência renal, anemia ou ainda evidência radiológica de lesões ósseas líticas) [31].

Mieloma múltiplo é uma doença incurável caracterizada por períodos de remissão (resposta após tratamento) alternados com períodos de progressão/recidiva de doença. Assim, o objectivo primordial do tratamento é prolongamento da sobrevivência mediante obtenção de respostas duradouras acompanhadas pelo controlo da sintomatologia e manutenção da qualidade de vida dos doentes.

A escolha da abordagem terapêutica inicial é condicionada fundamentalmente pela idade do doente, pelo seu estado funcional (*performance status*) e pela presença de comorbilidades [31]. Assim, os doentes com idade superior a 65 anos e/ou com disfunção renal, hepática, cardíaca ou pulmonar significativa são geralmente considerados não elegíveis para transplantação de medula óssea [31].

Tradicionalmente o tratamento inicial destes doentes envolve a administração de esquemas de quimioterapia contendo agentes alquilantes como melfalano em associação a corticosteróides como prednisona. Nos últimos anos a introdução de novos fármacos como a talidomida (Thalidomid<sup>TM</sup>), lenalidomida (Revlimid<sup>TM</sup>) e bortezomib (Velcade<sup>TM</sup>) no tratamento de mieloma múltiplo veio alterar o paradigma do tratamento de esta doença [31] [42].

Estes fármacos, com actividade anti-tumoral muito promissora, têm vindo a ser integrados em múltiplos esquemas terapêuticos contendo agentes *clássicos*

como melfalano, prednisona e dexametasona, em combinações e doses diversas.

A evidência disponível em relação às terapêuticas de mieloma múltiplo caracteriza-se pela escassez de estudos aleatorizados de comparação directa das opções terapêuticas relevantes no contexto clínico actual. Este facto constitui uma séria limitação à aplicabilidade das metodologias clássicas utilizadas em meta-análise. Nestas circunstâncias, os métodos de comparação indirecta são úteis uma vez que permitem a comparação simultânea de múltiplas intervenções terapêuticas mediante combinação de evidência directa e indirecta. No presente trabalho, estes métodos foram implementados com recurso a metodologia Bayesiana.

# Capítulo 2

## Objectivos

O presente estudo tem como objectivo principal a análise comparativa integrada da eficácia de diversos regimes terapêuticos utilizados no tratamento de primeira linha de doentes com mieloma múltiplo não elegíveis para transplante hematopoiético.

O critério de avaliação da eficácia utilizado no âmbito deste estudo foi a taxa global de resposta à terapêutica.

No que concerne às intervenções terapêuticas, foi dado um especial destaque ao estudo comparativo dos regimes contendo os novos agentes utilizados no tratamento de mieloma múltiplo na última década, nomeadamente talidomida, lenalidomida e bortezomib. Não obstante, os regimes terapêuticos clássicos como melfalano associado a prednisona ou o tratamento com dexametasona em monoterapia também foram considerados, por serem os comparadores mais frequentemente utilizados nos ensaios clínicos incluídos na meta-análise.

Assim, atendendo à prática clínica actual, em que a associação melfalano prednisona e talidomida (MPT) é considerada por muitos clínicos como o tratamento de referência nesta população, as comparações de especial interesse são:

- Tratamento com a associação melfalano, prednisona e talidomida em comparação com melfalano, prednisona e bortezomib (MPT vs MPV);
- Tratamento com melfalano, prednisona e talidomida em comparação com a associação melfalano, prednisona, bortezomib e talidomida (MPT vs MPV-T);
- Associação melfalano, prednisona e talidomida em comparação o tratamento com talidomida e dexametasona (MPT vs TD);
- Associação melfalano, prednisona e talidomida em comparação o tratamento com lenalidomida e dexametasona (MPT vs RD);
- Tratamento com melfalano, prednisona e bortezomib em comparação com a associação melfalano, prednisona, bortezomib e talidomida (MPV vs MPV-T).
- Associação talidomida com dexametasona (TD) em comparação com a associação lenalidomida com dexametasona (RD).

Nesta meta-análise foram apenas incluídos ensaios clínicos prospectivos, multicêntricos, controlados e aleatorizados em grupos paralelos.

# Capítulo 3

## Metodologia

### 3.1 Identificação e selecção dos estudos

#### 3.1.1 Estratégia de pesquisa

A pesquisa da literatura para identificação dos artigos relevantes foi feita na base de dados electrónica MEDLINE acedida por intermédio do PubMed. Esta pesquisa foi feita em 9 de Junho de 2009 com recurso aos filtros de elevada precisão e sensibilidade desenvolvidos pela Cochrane Collaboration [6]. A estratégia de pesquisa utilizada encontra-se descrita em detalhe no Apêndice A.

Adicionalmente, foi feita uma pesquisa manual de todos os estudos publicados nos anos de 2007, 2008 e 2009 (sob a forma comunicação oral, poster ou resumo) nas reuniões anuais de *European Haematology Association* (EHA), *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) e *American Society of Hematology* (ASH), considerados os congressos científicos mais representativos a nível internacional na área da hemato-oncologia.

Por último, foi ainda feita a verificação das referências bibliográficas dos



artigos consultados, incluindo artigos de revisão posteriores a 2007.

### 3.1.2 Critérios de selecção dos estudos

A selecção dos estudos relevantes para a análise foi feita atendendo aos critérios de elegibilidade abaixo descritos. Foram incluídos os estudos que cumpriam todos os critérios de inclusão e não apresentavam nenhum dos critérios de exclusão.

#### Critérios de inclusão:

- Estudo clínico prospectivo, controlado e aleatorizado;
- Estudos de avaliação de terapêuticas de primeira linha em doentes com mieloma múltiplo não elegíveis para transplantação ou estudos de indução sem transplantação autóloga planeada;
- Estudo multicêntrico com mais do que 50 doentes;
- Taxa global de resposta utilizada como critério de avaliação de eficácia.

#### Critérios de exclusão:

- Ensaio clínico em doentes com mieloma múltiplo em recidiva/refractário após tratamento prévio;
- Ensaio clínico em doentes assintomáticos ou com *smoldering* mieloma, sem critérios para iniciar terapêutica de acordo com a prática actualmente estabelecida;
- Estudos centrados na avaliação de terapêuticas de consolidação e/ou manutenção, de esquemas terapêuticos de indução e/ou condicionamento pré-transplantação ou ainda de esquemas de mobilização de células progenitoras hematopoiéticas;

- Estudos centrados na avaliação de transplantação autóloga ou alogénica, incluindo estudos comparativos entre transplante autólogo de células progenitoras hematopoiéticas (ASCT) simples e transplante duplo, entre ASCT e quimioterapia ou ainda envolvendo radioterapia;
- Estudos em primeira linha envolvendo a utilização de interferão ou bendamustina, fármacos sem expressão na prática clínica actual para o tratamento desta doença em Portugal;
- Estudos em primeira linha envolvendo fármacos em fase precoce de desenvolvimento clínico e/ou não aprovados para o tratamento de mieloma múltiplo;
- Ensaaios clínicos envolvendo esquemas de quimioterapia actualmente pouco usados no tratamento de primeira linha de doentes não elegíveis para transplantação (e.g. associação de vincristina, melfalano, ciclofosfamida e prednisona - VMCP, vincristina, carmustina, doxorubicina e prednisona - VBAP)
- Estudos com objectivos e *endpoints* irrelevantes para a análise em causa (e.g. estudos envolvendo tratamentos de suporte com epoetinas ou bifosfonatos, estudos destinados à avaliação de toxicidades; estudos centrados na avaliação de factores de prognóstico - e.g. citogenéticos);
- Artigos escritos em Chinês, Japonês, Polaco, Russo, Checo ou Alemão;
- Artigos de revisão, estudos retrospectivos, estudos prospectivos não controlados ou não aleatorizados ou estudos com controlos históricos;
- Estudos com data de publicação anterior a 1988;
- Estudos não terapêuticos (e.g. avaliação de métodos de diagnóstico).

## 3.2 Metodologia de análise

### 3.2.1 Definição do modelo

Os métodos clássicos da meta-análise focam-se em medidas relativas de efeito obtidas por comparação de dois tratamentos. No entanto, no contexto de decisão clínica é frequente encontrar múltiplas opções terapêuticas que são comparadas entre si em estudos aleatorizados de grupos paralelos que diferem quanto aos tratamentos e comparadores avaliados. Quando reunidos, estes estudos formam estruturas de evidência análogas a um delineamento em blocos incompletos não equilibrado que têm vindo a ser exploradas por vários autores ([23], [26], [45], [20] e [24]).

Nesta análise iremos seguir um **modelo bayesiano hierárquico de efeitos aleatórios** proposto por Lu *et al.*, 2006 [24] que assume um pressuposto de consistência que será explicado no decorrer desta secção.

Supomos uma estrutura de evidência composta por  $NS$  ensaios clínicos independentes, aleatorizados em grupos paralelos, que no seu conjunto fazem  $M$  comparações distintas entre  $NT$  tratamentos em relação a um evento de interesse.

Cada ensaio clínico aleatorizado em grupos paralelos tem pelo menos dois grupos (braços) de tratamento independentes entre si. Representa-se por  $N$  o número total de grupos (braços) de tratamento.

Representando o conjunto dos tratamentos comparados no estudo  $i$  por  $\Lambda_i$  e designando o conjunto de todos os tratamentos por  $\Lambda$ , a estrutura global da evidência é dada por

$$D = \{(r_{ik}, n_{ik}) : i = 1, \dots, NS; k \in \Lambda_i\},$$

onde,  $r_{ik}$  representa o número de indivíduos com evento de interesse no

grupo que recebeu o tratamento  $k$  no estudo  $i$  e  $n_{ik}$  o número total de indivíduos tratados com o tratamento  $k$  no estudo  $i$ . Define-se ainda  $p_{ik}$  como a probabilidade de ocorrência do evento no grupo de doentes tratados com o tratamento  $k$  no estudo  $i$ .

Assim, o número de braços de tratamento  $N$  é dado por

$$N = \sum_{i=1}^{NS} \sum_{k=1}^{NT} I(n_{ik}),$$

com

$$I(n_{ik}) = \begin{cases} 1, & n_{ik} \neq 0 \\ 0, & n_{ik} = 0 \end{cases}.$$

Assumindo independência entre estudos e entre os tratamentos dentro dos estudos, o modelo hierárquico é então dado por:

$$\text{Nível 1: } \prod_{i=1, \dots, NS} \prod_{k \in \Lambda_i} \binom{n_{ik}}{r_{ik}} p_{ik}^{r_{ik}} (1 - p_{ik})^{n_{ik} - r_{ik}}. \quad (3.1)$$

com

$$p_{ik} = g^{-1}(\mu_i + X_{ik} \delta_{ibk}), \quad i = 1, \dots, NS \quad k, b \in \Lambda_i, \quad (3.2)$$

onde  $g(\cdot)$  é a função de ligação que representa a escala de medida dos efeitos dos tratamentos quanto ao evento de interesse. Habitualmente usa-se como função de ligação a função *logit*:  $g(t) = \log(t/(1-t))$ ;  $\mu_i$  é o efeito *baseline* no estudo  $i$ , ou seja, o logaritmo das chances do evento no grupo que recebeu o tratamento de referência, designado por  $b$ , no estudo  $i$  e  $X_{ik}$  é uma variável indicatriz dada por

$$X_{ik} = \begin{cases} 1, & k \neq b \\ 0, & k = b. \end{cases}$$

Assim, para  $k \neq b$ ,  $\delta_{ibk}$  é o efeito relativo do tratamento  $k$  em relação ao tratamento de referência  $b$  no estudo  $i$  na escala logaritmo da razão das chances. Esta estrutura permite incorporar no modelo a informação sobre  $\Lambda_i$  e, por conseguinte, respeitar as comparações efectuadas em cada estudo.

$$\text{Nível 2: } f(\delta_{ibk}, k \in \Lambda_i \setminus \{b\} | \mathbf{d}_{basicos}, \mathbf{V}_{basicos}), \quad i = 1, \dots, NS. \quad (3.3)$$

Assume-se que  $\delta_{ibk}$  são, para cada  $i$ , condicionalmente independentes dado o vector de parâmetros  $\mathbf{d}_{basicos}$  e a matriz  $\mathbf{V}_{basicos}$  (que serão especificados no parágrafo seguinte), e seguem distribuições Normais  $|\Lambda_i \setminus \{b\}|$  dimensionais. No caso em que o estudo  $i$  compara 2 tratamentos, ou seja em que  $|\Lambda_i \setminus \{b\}| = 1$ ,  $f(\cdot)$  é uma Normal univariada de valor médio  $d_{bk}$  e variância  $\sigma_{bk}^2$ . Estamos assim a assumir que os efeitos aleatórios  $\delta_{ibk}$  dos vários estudos que comparam os mesmos tratamentos  $b$  e  $k$  são permutáveis e têm um valor médio comum  $d_{bk}$ . A variância  $\sigma_{bk}^2$  traduz a variabilidade entre estudos. No modelo de efeitos fixos o nível 2 é ignorado e os efeitos aleatórios  $\delta_{ibk}$  na função de ligação são substituídos pelos efeitos fixos  $d_{bk}$ .

Um aspecto central nestes modelos é a definição do vector  $\mathbf{d}_{basicos}$  e da matriz de variância-covariância  $\mathbf{V}_{basicos}$ .

Convencionando o tratamento 1 como o tratamento de referência, o vector  $\mathbf{d}_{basicos}$  tem dimensão  $(NT - 1)$  e é composto pelos parâmetros populacionais  $d_{1k}$ ,  $k = 2, \dots, NT$  que fornecem a informação básica para o modelo (directa ou indirectamente), ou seja, o conjunto de parâmetros a partir dos quais é possível obter os restantes parâmetros  $d_{bk}$  com recurso a contrastes lineares.

A matriz  $\mathbf{V}_{basicos}$  é a matriz quadrada  $(NT - 1)(NT - 1)$  de variância-covariância dos  $\delta_{i1k}$ .

Assumindo o pressuposto de consistência entre os efeitos terapêuticos, ou seja, que

$$d_{bk} = d_{1k} - d_{1b}, \quad \forall b, k \in \Lambda,$$

os restantes  $(M - (NT - 1))$  parâmetros populacionais  $d_{bk}$ , designados por

parâmetros funcionais, bem como os parâmetros referentes a comparações que não existem na estrutura de evidência, poderão ser obtidos a partir dos contrastes lineares dos parâmetros básicos.

O vector de parâmetros funcionais  $\mathbf{d}_{funcionais}$  de dimensão  $(M - (NT - 1))$  é assim dado por:

$$\mathbf{d}_{funcionais} = \mathbf{F}\mathbf{d}_{basicos}$$

onde  $\mathbf{F}$  é a matriz de contrastes de dimensão  $(M - (NT - 1)) \times (NT - 1)$ . Por conseguinte, no modelo de efeitos aleatórios, a matriz de variância-covariância dos  $\delta_{ibk}$  que fornecem informação sobre os parâmetros funcionais é dada por

$$\mathbf{V}_{funcionais} = \mathbf{F}\mathbf{V}_{basicos}\mathbf{F}^T$$

Importa ainda salientar que, enquanto os parâmetros funcionais são estimados à custa de evidência directa e indirecta (comparações mistas), os parâmetros referentes a comparações que não existem na estrutura de evidência são obtidos apenas por via indirecta (comparações indirectas). Os parâmetros funcionais poderão ainda ser utilizados para avaliar a consistência, um pressuposto importante nestes modelos.

Globalmente, o vector de dimensão  $M$  dos parâmetros referentes às  $M$  comparações distintas existentes na estrutura de evidência dos  $NS$  ensaios clínicos é dado por

$$\mathbf{d} = (\mathbf{d}_{basicos}^T, \mathbf{d}_{funcionais}^T)^T$$

e a matriz de variância-covariância de dimensão  $(M \times M)$  é dada por

$$\mathbf{V} = \begin{pmatrix} \mathbf{V}_{basicos} & \mathbf{V}_{basicos}\mathbf{F}^T \\ \mathbf{F}\mathbf{V}_{basicos}^T & \mathbf{V}_{funcionais} \end{pmatrix},$$

cujos elementos da diagonal principal fornecem a estrutura de variância

usada para descrever a heterogeneidade entre estudos.

Para exemplificar o acima referido consideremos uma estrutura de evidência composta por  $NS$  ensaios clínicos independentes que comparam quatro tratamentos. Consideremos ainda que os  $NS$  ensaios clínicos que compõem a estrutura de evidência fornecem informação sobre as seis comparações dois a dois possíveis. Tomando o tratamento 1 como o tratamento de referência, podemos definir o vector de parâmetros básicos como

$$\mathbf{d}_{basicos} = (d_{12}, d_{13}, d_{14})^T$$

e, por conseguinte, o vector de parâmetros funcionais é dado por

$$\mathbf{d}_{funcionais} = (d_{23}, d_{24}, d_{34})^T$$

atendendo a que  $\mathbf{d}_{funcionais} = \mathbf{F}\mathbf{d}_{basicos}$ , a matriz  $\mathbf{F}$  é dada por

$$\mathbf{F} = \begin{pmatrix} -1 & 1 & 0 \\ -1 & 0 & 1 \\ 0 & -1 & 1 \end{pmatrix}.$$

A matriz de variância-covariância  $\mathbf{V}_{basicos}$  tem a estrutura

$$\mathbf{V}_{basicos} = \begin{pmatrix} \sigma_{12}^2 & \rho_{(12,13)}\sigma_{12}\sigma_{13} & \rho_{(12,14)}\sigma_{12}\sigma_{14} \\ \rho_{(12,13)}\sigma_{12}\sigma_{13} & \sigma_{13}^2 & \rho_{(13,14)}\sigma_{13}\sigma_{14} \\ \rho_{(12,14)}\sigma_{12}\sigma_{14} & \rho_{(13,14)}\sigma_{13}\sigma_{14} & \sigma_{14}^2 \end{pmatrix}.$$

e a matriz de variância-covariância  $\mathbf{V}_{funcionais} = \mathbf{F}\mathbf{V}_{basicos}\mathbf{F}^T$ .

Assim, por exemplo o efeito aleatório  $\delta_{i12}$  segue uma distribuição Normal de valor médio  $d_{12}$  e variância  $\sigma_{12}^2$  e o efeito aleatório  $\delta_{i23}$  segue uma distribuição Normal de valor médio  $d_{23} = d_{13} - d_{12}$  e variância  $\sigma_{23}^2 = \sigma_{12}^2 - 2\rho_{(12,13)}\sigma_{12}\sigma_{13} + \sigma_{13}^2$ .

Um caso comum é assumir homogeneidade da variância entre todas as comparações observadas, ou seja, assumir que todos os efeitos aleatórios têm a mesma variância o que implica que  $diag(\mathbf{V}_{basicos}) = diag(\mathbf{V}_{funcionais})$ . Este pressuposto tem implicações importantes e fornece a estrutura de covariância necessária para descrever estudos com mais do que 2 grupos de tratamento.

Ainda considerando o exemplo anterior, o pressuposto de homogeneidade da variância implica assumir que  $\sigma_{12}^2 = \sigma_{13}^2 = \sigma_{14}^2 = \sigma^2$  e que  $\rho_{(12,13)} = \rho_{(12,14)} = \rho_{(13,14)} = 1/2$ .

Se tivermos um dado estudo  $j$  com 3 grupos de tratamento, por exemplo tratamento 1 vs tratamento 2 vs tratamento 3, os dois efeitos aleatórios deste estudo  $(\delta_{j12}, \delta_{j13})^T$  seguem uma Normal bivariada de vector médio  $(d_{12}, d_{13})^T$  e matriz de variância-covariância

$$\begin{pmatrix} \sigma_{12}^2 & \rho_{(12,13)}\sigma_{12}\sigma_{13} \\ \rho_{(12,13)}\sigma_{12}\sigma_{13} & \sigma_{13}^2 \end{pmatrix},$$

que sob o pressuposto de homogeneidade da variância toma a forma de

$$\begin{pmatrix} \sigma^2 & \sigma^2/2 \\ \sigma^2/2 & \sigma^2 \end{pmatrix}.$$

No último nível temos as distribuições *a priori* para os parâmetros:

$$\text{Nível 3: } h(\mu_i), \quad h(\mathbf{d}_{basicos}), \quad h(\mathbf{V}_{basicos}), \quad (3.4)$$

sendo de notar que sob o pressuposto de homogeneidade das variâncias a matriz  $\mathbf{V}_{basicos}$  só depende de um único parâmetro desconhecido  $\sigma^2$ .

Na ausência de informação externa sobre estes parâmetros, poder-se-á recorrer a distribuições *a priori* não informativas.



Assim, para os  $NS$  efeitos *baseline* dos  $NS$  ensaios clínicos aleatorizados independentes podemos considerar as distribuições *a priori* não informativas

$$\mu_i \sim N(0, 10000), \quad i = 1, \dots, NS.$$

Para os  $(NT - 1)$  parâmetros básicos do modelo  $d_{1k}$ ,  $k = 2, \dots, NT$ , podemos considerar distribuições *a priori* independentes não informativas

$$d_{1k} \sim N(0, 10000), \quad k = 2, \dots, NT.$$

Assumindo o pressuposto de homogeneidade da variância, uma das distribuições *a priori* possíveis para o parâmetro de precisão  $\tau$ , com  $\tau = 1/\sigma^2$  é

$$\tau \sim \text{Gama}(0.001, 0.001).$$

Por último, importa ainda salientar a distinção entre dois conceitos centrais neste tipo de modelos: inconsistência da estrutura de evidência e heterogeneidade estatística.

A heterogeneidade estatística diz respeito à variabilidade entre estudos que comparam os mesmos tratamentos. Tal como acima referido, a heterogeneidade pode ser introduzida no modelo por via de efeitos aleatórios (nível 2 do modelo hierárquico).

Por outro lado, a inconsistência da estrutura de evidência reporta-se à incongruência que poderá existir entre diferentes tipos de estudos que formam um ciclo de evidência (e.g. inconsistência entre os estudos que comparam B vs C, com os estudos que comparam A vs B e A vs C). O pressuposto de consistência entre os estudos que formam a estrutura de evidência assume assim um papel basilar na aplicabilidade destes métodos de comparação indirecta.

### 3.2.2 Implementação no WinBUGS

A análise dos dados foi feita com o programa WinBUGS [27]. Esta secção visa fazer uma descrição da forma como os dados foram estruturados para análise e de alguns aspectos relativos à implementação neste programa do modelo acima apresentado.

#### Estruturação dos dados

Na implementação da metodologia de comparação indirecta de tratamentos é conveniente estruturar os dados da seguinte forma:

1. Definir as constantes:
  - $N$  = Número total de grupos (braços) de tratamento que compõem a estrutura de evidência;
  - $NS$  = Número de ensaios clínicos;
  - $NT$  = Número de tratamentos em comparação
2. Codificar os tratamentos:
  - Numerar sequencialmente os tratamentos tendo o cuidado de atribuir uma numeração mais baixa aos tratamentos que são usados como referência;
  - Organizar os estudos de forma a começar pelos estudos que incluem o tratamento de referência codificado com o número 1;
  - Listar primeiro os estudos que comparam os tratamentos 1 vs 2, 1 vs 3, 1 vs 4, 1 vs NT, depois os estudos que incluem o tratamento 2 mas não incluem o tratamento 1, depois os estudos que incluem o tratamento 3 mas não incluem os tratamentos 1 nem 2, etc...
3. Organizar a *data list* para o WinBUGS:

- Cada linha corresponde a um braço de tratamento (N linhas);
- Respeitando a ordenação dos estudos acima definida, introduzir os braços de tratamento relativos a cada estudo consecutivamente e por ordem ascendente;
- Para cada braço de tratamento indicar (em colunas):
  - $s[.]$ , o número do estudo;
  - $t[.]$ , o código do tratamento em causa;
  - $r[.]$ , o número de doentes com resposta ao tratamento;
  - $n[.]$ , o número total de doentes aleatorizado para o respectivo braço de tratamento;
  - $b[.]$ , o código do tratamento de referência (*baseline*) do estudo em causa,  $b[i] \leq t[i]$ ;
  - $m[.]$ , o número do braço de tratamento atribuído dentro de cada estudo, tendo o cuidado de designar por 1 o braço que recebeu o tratamento de referência nesse estudo.

## O modelo

Tal como já referido em 3.2.1, no problema em questão optou-se por modelar os dados agregados de cada braço de tratamento, tendo o cuidado de não quebrar a estrutura comparativa estabelecida em cada ensaio. Assim, atendendo à natureza dicotómica da variável em estudo (resposta ao tratamento: sim/não), assumiu-se a **verosimilhança binomial**

$$r_{ik} \sim Bin(p_{ik}, n_{ik}), \quad i = 1, \dots, NS, \quad k = 1, \dots, NT$$

onde  $r_{ik}$  corresponde ao número de doentes do estudo  $i$  que obtiveram resposta ao tratamento  $k$ ,  $n_{ik}$  corresponde ao número total de doentes tratados com o tratamento  $k$  no estudo  $i$  e  $p_{ik}$  é a probabilidade de resposta ao tra-

tamento  $k$  no estudo  $i$ .

Como já referido em 3.2.1 a **função de ligação** assume a forma

$$\text{logit}(p_{ik}) = \begin{cases} \mu_i & \text{se } k = b \\ \mu_i + \delta_{ibk} & \text{se } k > b, \quad k, b \in \Lambda_i \end{cases}$$

onde  $\mu_i$  é o logaritmo das chances de resposta ao tratamento de referência, designado por  $b$ , no estudo  $i$  (também designado por efeito *baseline* do estudo  $i$ ) e  $\delta_{ibk}$  é o logaritmo da razão das chances de resposta do tratamento  $k$  em relação ao comparador  $b$  no estudo  $i$ .

Neste modelo os **efeitos baseline** -  $\mu_i$  - de cada estudo são tratados como parâmetros perturbadores, independentes entre si e sem restrições, com distribuições *a priori*

$$\mu_i \sim N(0, 10000).$$

No **modelo de efeitos aleatórios** será considerado o pressuposto de homogeneidade da variância (para mais detalhes ver secção 3.2.1).

Assim, nos estudos com 2 braços de tratamento paralelos considera-se que  $\delta_{ibk}$  (o logaritmo da razão das chances de resposta ao tratamento  $k$  em relação a  $b$ , o tratamento de referência, nos respectivos estudos em causa) segue uma distribuição Normal univariada de parâmetros

$$\delta_{ibk} \sim N(d_{bk}, \sigma^2), \quad b, k \in \Lambda_i$$

onde  $d_{bk}$  é o valor médio do logaritmo da razão das chances de resposta ao tratamento  $k$  em relação a  $b$  e  $\sigma^2$  a variabilidade entre estudos.

Nos estudos com 3 braços de tratamento, em que são comparados um tratamento de referência  $b$  com dois tratamentos  $k$  e  $c$ , os dois efeitos aleatórios  $(\delta_{ibk}, \delta_{ibc})^T$  seguem uma Normal bivariada de vector médio  $(d_{bk}, d_{bc})$  e matriz

de variância-covariância

$$\begin{pmatrix} \sigma^2 & \sigma^2/2 \\ \sigma^2/2 & \sigma^2 \end{pmatrix}.$$

Na prática, a implementação desta estrutura de variância-covariância no WinBUGS foi feita usando a factorização

$$[X, Y] = [Y|X][X]$$

e atendendo a que se o par  $(X, Y)$  for um par aleatório Gaussiano com parâmetros  $\mu_X, \mu_Y \in \Re, \sigma_X, \sigma_Y > 0$  e  $\rho \in (-1, 1)$

$$Y|_{X=x} \sim N\left(\mu_Y + \rho \frac{\sigma_Y}{\sigma_X} (x - \mu_X), \sigma_Y \sqrt{1 - \rho^2}\right).$$

Quanto à definição do vector de **parâmetros básicos** do modelo, na presente meta-análise, o tratamento 1 (associação de melfalano com prednisona - MP) foi considerado o tratamento de referência global do modelo. O vector  $\mathbf{d}_{basicos}$  de dimensão (NT-1) é então constituído por:

$$\mathbf{d}_{basicos} = (d_{12}, \dots, d_{1NT})^T$$

No entanto, atendendo à escassez de dados no problema em estudo (apenas 9 comparações distintas entre 9 tratamentos - ver secção 4.1) - alguns dos parâmetros básicos são determinados por via indirecta (nomeadamente  $d_{17}$ ,  $d_{18}$  e  $d_{19}$ ).

Na ausência de informação externa consistente e fiável, recorreu-se à utilização de distribuições *a priori* não informativas para os (NT-1) parâmetros básicos

$$d_{1k} \sim N(0, 10000), \quad k = 2, \dots, NT$$

e para o parâmetro de precisão  $\tau$

$$\tau \sim \text{Gama}(0.001, 0.001),$$

onde  $\tau = 1/\sigma^2$ .

O código WinBUGS utilizado para o modelo com efeitos aleatórios acima descrito foi:

```

model{
sw[1]<-0
for(i in 1:N) { #N = N° de braços de tratamento
logit(p[i])<-mu[s[i]]+delta[i]*(1>equals(t[i],b[i])) #Função de ligação
r[i]~dbin(p[i],n[i]) #Verossimilhança
delta[i]~dnorm(md[i],taud[i]) #Efeito aleatório: distribuição log(OR) de cada estudo
taud[i]<-tau*(1>equals(m[i],3)/3) #Precisão com ajustamento correlação para estudos com 3 braços
md[i]<-d[t[i]]-d[b[i]]+equals(m[i],3)*sw[i] #valores médios com ajuste para estudos com 3 braços
}
for(i in 2:N) {sw[i]<-(delta[i-1]-d[t[i-1]]+d[b[i-1]])/2} #Ajustamento estudos com 3 braços

for(j in 1:NS){ #NS = N° de estudos
mu[j]~dnorm(0,0.0001)} #Priors para as baselines dos NS estudos

d[1]<-0 #Definição do comparador = tratamento 1
for(k in 2:NT){ #NT = N° de tratamentos
d[k]~dnorm(0,0.0001)} #Priors para os parâmetros básicos

tau~dgamma(0.001,0.001) #Prior precisão
sd<-pow(tau,-1/2) #Parâmetro de heterogeneidade

```

### Funções dos parâmetros do modelo

Para interpretar os resultados do modelo foram ainda introduzidas as seguintes funções dos parâmetros:

- Probabilidade de resposta a cada terapêutica  $k$  -  $p_k$ ;
- Probabilidade do tratamento  $k$  ser o melhor quanto à taxa global de resposta -  $best[k]$ ;
- Razões das chances de resposta para todas as combinações possíveis dois a dois dos  $NT$  tratamentos.

A **probabilidade de resposta a cada tratamento**  $k$  (designada no WinBUGS por  $T[k]$ ) é obtida a partir dos parâmetros básicos atendendo a que, como consequência das características do modelo, podemos assumir

$$d[k] = d_{1k} = \log \left( \frac{\frac{p_k}{1-p_k}}{\frac{p_1}{1-p_1}} \right), \quad k = 1, \dots, NT.$$

Rearranjando a expressão anterior obtém-se

$$\log \left( \frac{p_k}{1-p_k} \right) = d[k] + \log \left( \frac{p_1}{1-p_1} \right).$$

Torna-se então necessário modelar  $p_1$  através de uma distribuição *a priori* informativa utilizando preferencialmente informação externa aos nossos dados (e.g. estudos de coorte, meta-análises, opinião de peritos ou dados de outros ensaios clínicos). Uma fonte possível de informação seria a meta-análise de *Myeloma Trialists' Collaborative Group*, 1998 [16] em que são apresentadas as taxas de resposta à terapêutica com MP em 20 estudos realizados nas décadas de 1970-1980 (ver secção 4.1.2). No entanto, as significativas alterações dos critérios de resposta registadas nos últimos anos limitam a comparabilidade destes dados com os dos ensaios clínicos da presente meta-análise. Como tal, e dada a escassez de informação credível, optou-se por utilizar os dados referentes aos braços de tratamento com MP dos 10 ensaios clínicos incluídos na presente meta-análise. Não obstante, foi feito um estudo de sensibilidade usando os dados da meta-análise de *Myeloma Trialists' Collaborative Group*, 1998 [16] (ver secção 4.2.3).

O código WinBUGS usado para a função dos parâmetros acima descrita foi:

```
#Informação priori sobre logaritmo das chances de resposta ao MP considerando
#os dados dos 10 braços de tratamento dos estudos incluídos na meta-análise
for(1 in 1:10) {rMP[1]~dbin(pMP[1],nMP[1])
logit(pMP[1])<-mu.MP[1]
mu.MP[1]~dnorm(mA,tau.MP)} #mA = log odds resposta ao tratamento 1
mA~dnorm(0,0.0001) #Priori hiperparâmetro mA
tau.MP~dgamma(0.001,0.001) #Priori hiperparâmetro tau.MP
sd.MP<-pow(tau.MP,-1/2)

#Informação priori sobre logaritmo das chances de resposta ao MP considerando
#dados externos provenientes da meta-análise publicada em 1998
for(1 in 1:20) {mu.MP[1]<-logit(MP[1])
mu.MP[1]~dnorm(mA,tau.MP)} #mA = log odds resposta ao tratamento 1
mA~dnorm(0,0.0001) #Priori hiperparâmetro mA
```

```

tau.MP~dgamma(0.001,0.001) #Priori hiperparâmetro tau.MP
sd.MP<-pow(tau.MP,-1/2)

#Probabilidade de resposta ao tratamento k - T[k]
for(k in 1:NT) {logit(T[k])<-mA+d[k]}

```

A probabilidade de cada tratamento ser o melhor no que concerne à resposta à terapêutica é uma função da probabilidade de resposta  $p_k$  (designada no WinBUGS por  $T[k]$ ) obtida com recurso ao seguinte código do WinBUGS:

```

#Ranking e prob{tratamento k é o melhor}
for(k in 1:NT) {rk[k]<-NT+1-rank(T[],k)
best[k]<-equals(rk[k],1)}

```

Por último, as **razões das chances de resposta** para todas as combinações possíveis 2 a 2 dos  $NT$  tratamentos são funções dos parâmetros básicos geradas no WinBUGS pelo seguinte código:

```

#Razões das chances de resposta para todas as comparações 2 a 2 possíveis
for(c in 1:(NT-1))
{for(k in(c+1):NT)
{lor[c,k]<-d[k]-d[c]
log(or[c,k]<-1or[c,k])}}

```

### 3.2.3 MCMC: Aspectos computacionais

#### Avaliação da convergência do método de amostragem de Gibbs

As considerações teóricas sobre a convergência do método de Gibbs estão fora do âmbito deste estudo pelo que não serão discutidas. Não obstante, dado que a avaliação da convergência é absolutamente necessária para aplicação adequada do método de Gibbs a qualquer problema prático importa referir que neste estudo esta avaliação foi feita utilizando a biblioteca BOA (*Bayesian output Analysis program for MCMC*) [48] do R [37].



Para tal, foram utilizados todos os métodos de diagnóstico disponíveis nesta biblioteca nomeadamente:

- Método de Brooks, Gelman e Rubin;
- Método de Geweke;
- Método de Heidelberger e Welch
- Método de Rafetery e Lewis.

A avaliação da convergência foi feita para os seguintes parâmetros:

- Parâmetros de interesse  $or$  - razões das chances de resposta para todas as comparações dois a dois possíveis;
- Parâmetros básicos do modelo  $d$  - logaritmo das razões das chances de resposta dos tratamentos 2 a  $NT$  em relação ao tratamento de referência 1 (MP);
- Parâmetros perturbadores:  $\mu$  - efeito *baseline* de cada estudo;  $sd.MP$  - desvio padrão do logaritmo das chances de resposta ao tratamento 1 (MP) e  $mA$  - valor médio do logaritmo das chances de resposta ao tratamento 1 (MP);
- Parâmetro de heterogeneidade  $sd$ , na medida em que é um parâmetro importante para a interpretação do modelo.

### **Seleção do modelo e medidas de adequabilidade**

Numa abordagem inicial, os dados foram analisados utilizando dois modelos bayesianos hierárquicos: um com efeitos aleatórios e outro com efeitos fixos. A comparação entre estes modelos foi feita atendendo aos critérios:

- DIC *Deviance Information Criterion*

- Factor pseudo-Bayes
- Variáveis de discrepância  $T_1(y; \theta)$  e  $T_2(y; \theta)$  descritas em Paulino, Turkam e Murteira, 2003 [35] definidas como:

$$T_1(y; \theta) = \sum_{i=1}^n (y_i - E[Y_i|\theta])^2$$

e

$$T_2(y; \theta) = \sum_{i=1}^n \frac{(y_i - E[Y_i|\theta])^2}{var(Y_i|\theta)}.$$

### 3.2.4 Análise de sensibilidade

Por último, com o objectivo de testar a robustez dos resultados foi feita uma análise de sensibilidade, considerando o modelo com melhor ajustamento, em relação a:

- Informação *a priori* sobre o logaritmo das chances de resposta ao tratamento de referência MP (tratamento 1) usando a informação descrita na meta-análise de *Myeloma Trialists' Collaborative Group* de 1998 [16];
- Distribuição a priori usada para o parâmetro de heterogeneidade -  $sd$  - utilizando as distribuições

$$sd \sim \text{Uniforme}(0, 2)$$

e

$$sd \sim \text{Uniforme}(0, 10).$$

# Capítulo 4

## Resultados e Discussão

### 4.1 Revisão sistemática

#### 4.1.1 Identificação e selecção dos estudos

A pesquisa inicial realizada no PubMed permitiu identificar 684 publicações potencialmente relevantes para a análise (ver Anexo A) das quais 665 foram excluídas por apresentarem pelo menos um critério de exclusão (ver figura 4.1).

Numa fase seguinte, procedeu-se à revisão dos 19 artigos identificados como potencialmente relevantes.

Após leitura das 19 publicações foram ainda excluídos 4 artigos, três por serem duplicações de outros estudos (Palumbo *et al.*, 2006 [33], Greipp *et al.*, 2003 [14] e Porter *et al.*, 2007 [36]) e o quarto por envolver a realização de transplantação autóloga de células estaminais - ASCT (Zervas *et al.*, 2007 [51]). Por último, os artigos de Rifkin *et al.*, 2006 [43], Cook *et al.*, 2004 [7] e Dimopoulos *et al.*, 2003 [8] foram excluídos dada a ausência de uma ligação entre as terapêuticas avaliadas nestes estudos (VADdoxil, VAD e Z-Dex) e os tratamentos de maior interesse neste contexto clínico (ver figura 4.2).

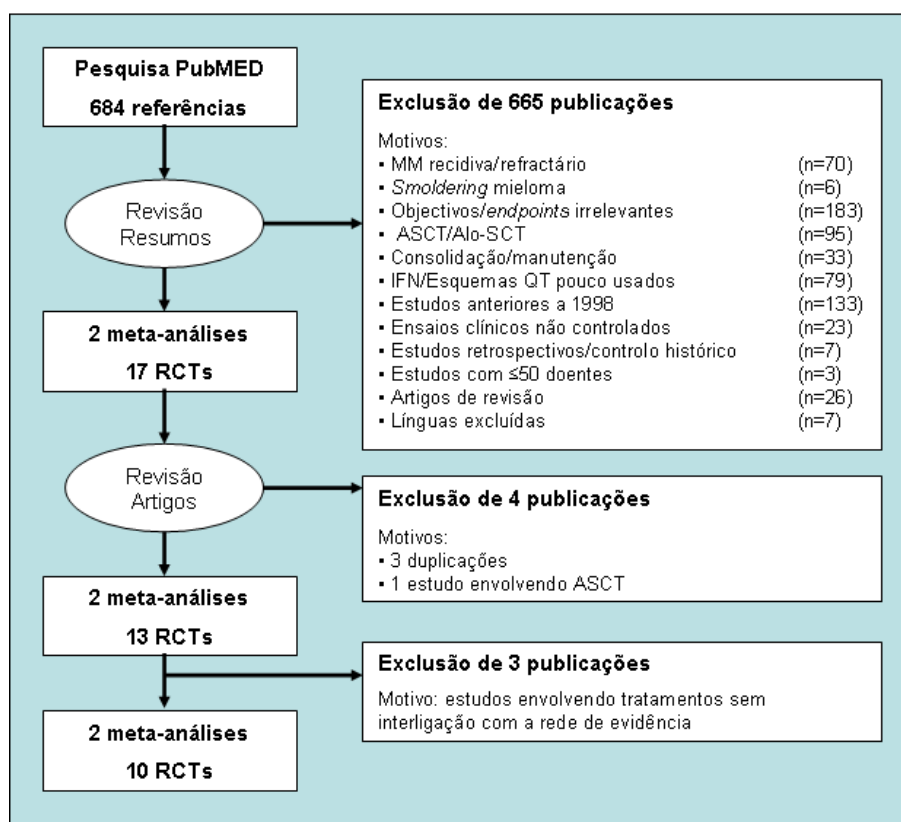


Figura 4.1: Representação esquemática do processo de selecção dos estudos

Esta metodologia permitiu assim a identificação de 12 publicações:

- 2 meta-análises (Hicks *et al*, 2008 [19] e Myeloma Trialists's Collaboration Group, 1998 [16]);
- 8 ensaios clínicos aleatorizados realizados em doentes não elegíveis para ASCT ([34], [21], [12], [11], [18], [47], [46] e [25]);
- 2 ensaios clínicos aleatorizados sem ASCT planeada no protocolo do estudo ([40], [41]).

Adicionalmente foram ainda identificados 7 estudos ainda não publicados na forma de artigo mas cujos resultados foram apresentados nas reuniões anuais da EHA, ASCO e ASH de 2007, 2008 ou 2009.

No entanto, dois destes estudos foram excluídos posteriormente. O estudo de Gulbrandsen *et al.* [17], publicado na reunião anual da EHA em 2008 e relativo a um ensaio clínico aleatorizado de MPT em comparação com MP, foi excluído por não estar identificado o número de doentes aleatorizados para cada braço de tratamento. O estudo de Rajkumar *et al.* publicado em 2008 na reunião anual da ASCO [38], referente a um ensaio clínico aleatorizado de lenalidomida em associação com dexametasona dose elevada em comparação com associação com dexametasona baixa dose, não foi considerado por não ser claro se o estudo envolve ou não a realização de ASCT.

Globalmente foram identificados 15 ensaios clínicos aleatorizados (que incluíram no total 4857 doentes), dos quais 13 incluíram exclusivamente doentes não elegíveis para transplantação.

Destes 15 estudos, cinco encontram-se apenas publicados em forma de resumo enquanto que os restantes estão disponíveis como artigo (ver tabelas 4.1 e 4.2).

Quanto às intervenções terapêuticas avaliadas, verifica-se um claro domínio da utilização de MP como comparador. De facto, cinco estudos avaliaram MPT em comparação com MP ([33], [21], [12], [44] e [50]), em dois estudos MD foi comparado com MP ([18] e [47]), no estudo de Facon *et al.* [11] com três braços terapêuticos foram avaliados MD, Dex e MP, no estudo de Ludwig *et al.* [25] TD foi comparado com MP e, por último, no estudo de San Miguel *et al.* [46] MPV foi comparado com MP. Os esquemas terapêuticos utilizados em cada estudo encontram-se detalhados nas tabelas 4.1 e 4.2.

Em três estudos, dexametasona foi utilizada como tratamento de referência nomeadamente nos estudos de Rajkumar *et al.*, 2006 [40], Rajkumar *et al.*, 2008 [41], que estudaram a associação talidomida com dexametasona, e ainda

no estudo de Zonder *et al.*, 2007 [53] no qual foi avaliada a associação lenalidomida com dexametasona (ver tabelas 4.1 e 4.2).

Nos estudos de Mateos *et al.*, 2009 [29] e Palumbo *et al.*, 2009 [32] o tratamento de referência foi MPV. Nestes estudos o tratamento com MPV foi comparado com TPV e MPV-T, respectivamente (ver tabelas 4.1 e 4.2).

Estes estudos formam assim uma rede de comparações entre nove terapêuticas (ver figura 4.2) que constitui a base para o presente estudo.

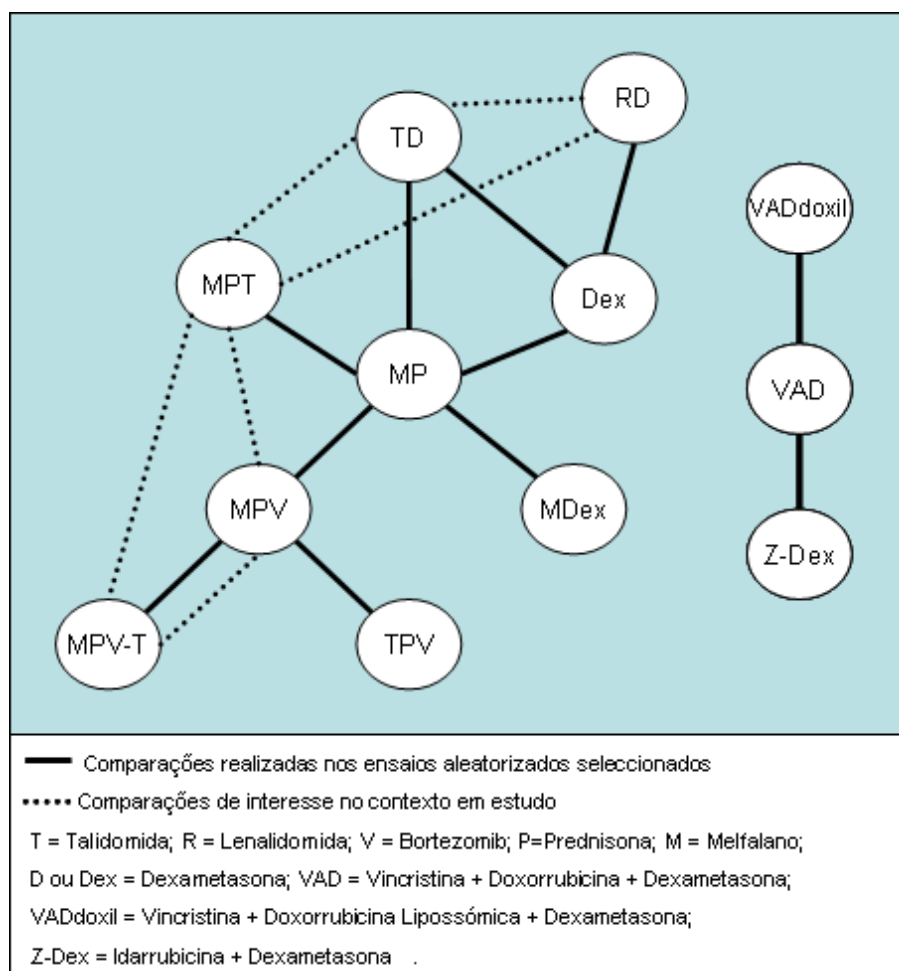


Figura 4.2: Estrutura da evidência

Os 15 ensaios clínicos fornecem informação sobre nove comparações dis-

tintas. Adicionalmente é ainda de salientar a não existência de evidência directa quanto às comparações MPT vs MPV, MPT vs MPV-T, MPT vs RD, MPT vs RD e TD vs RD, definidas nos objectivos como sendo as comparações de especial interesse no contexto actual. Já no que concerne à comparação entre MPV e MPV-T, foi identificado um estudo, cujos resultados preliminares foram apresentados publicamente na reunião anual da ASCO de 2009. Como tal, esta comparação será feita com recurso à evidência directa e indirecta.

#### 4.1.2 Avaliação da qualidade da informação

Todos os estudos considerados são ensaios clínicos multicêntricos, prospectivos, controlados e aleatorizados.

Foi feita uma apreciação qualitativa dos estudos atendendo a:

- Procedimentos de aleatorização;
- Ocultação;
- Análise por intenção de tratar (ITT);
- Critérios de avaliação (*endpoints*) principais;
- Critérios utilizados para avaliação da resposta;
- Publicação de resultados finais vs análises intermédias.

Quanto ao **procedimento de aleatorização**, verifica-se que seis das 15 publicações consideradas ([34], [21], [11], [47], [25] e [41]) referem explicitamente a utilização de procedimentos de aleatorização centralizados com ocultação das respectivas listas de aleatorização, medida destinada a minimizar viéses de selecção. Em seis estudos é ainda referido o recurso a procedimentos de aleatorização estratificada atendendo a factores de prognóstico

como por exemplo  $\beta$ 2-microglobulina ([41], [46]) ou índice prognóstico ISS ([53]) e variáveis clínicas como o estágio Durie-Salmon ([47],[25]) ou ainda estratificação por centro de ensaio ([11],[25]).

Apenas três estudos foram conduzidos com **ocultação** dupla em relação à alocação por grupo de tratamento (ver tabela 4.3). Os restantes estudos foram conduzidos sem ocultação. Não obstante, atendendo a que a avaliação da resposta à terapêutica é baseada em critérios objectivos não é expectável que este facto tenha um impacto significativo nos resultados.

Verifica-se ainda que em oito estudos foi feita uma **análise por intenção de tratar** (ver tabela 4.3), que reflecte de forma mais fidedigna o tratamento num contexto real.

No que diz respeito aos **critérios de avaliação principais** (*end-points*) verifica-se que três estudos consideraram a taxa global de resposta ([34], [40] e [29]), quatro estudos avaliaram a sobrevivência global ([21], [12], [11] e [47]), seis estudos consideraram outros *time-to-event endpoints* tais como tempo até progressão de doença ([41], [46]), sobrevivência livre de progressão ([32], [25], [53]) ou sobrevivência livre de eventos ([50]). Em dois estudos, não foi possível inferir qual o *endpoint* primário escolhido ([44] e [18]). Embora esta variabilidade tenha consequências ao nível da dimensão da amostra e dos tempos de seguimento previstos para cada estudo, é importante salientar que todos os estudos avaliaram e reportaram taxas globais de resposta, consideradas nesta análise como o critério de medida de eficácia.

Quanto aos **critérios de resposta à terapêutica**, verifica-se que em cinco estudos a avaliação foi feita com base nos critérios de *European Group*



for *Blood Marrow Transplantation* (EBMT) [4], em cinco com base nos critérios de *International Myeloma Working Group* (IMWG) [1], num caso foram utilizados os critérios de *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) [40]. Em quatro estudos apenas publicados em forma de resumo não foi possível identificar inequivocamente quais os critérios usados (ver tabela 4.3). No que diz respeito à definição genérica de resposta ao tratamento as principais diferenças entre estes critérios são:

- Redução da excreção de proteína-M na urina de 24 horas
  - Critérios IMWG e EBMT- referem uma redução  $\geq 90\%$  em relação aos valores pré-tratamento, ou redução para valores inferiores a 200 mg;
  - Critérios ECOG - nos casos com proteína-M quantificável no soro e na urina estes critérios são menos exigentes requerendo apenas uma redução de pelo menos 50% em relação aos valores pré-tratamento. No entanto, nos casos em que a proteína-M é apenas mensurável na urina, são considerados os mesmos critérios de IMWG e EBMT.
- Necessidade de re-confirmação de resposta:
  - Critérios IMWG - Não estabelecem nenhum período mínimo de tempo para re-confirmação de resposta;
  - Critérios EBMT - Requerem uma confirmação da resposta seis semanas depois da primeira avaliação;
  - Critérios ECOG - Estabelecem um período mínimo de duas semanas.

Não é possível estabelecer com rigor qual o significado clínico destas diferenças. Para uma descrição detalhada dos critérios de avaliação consultar o apêndice B.

É ainda importante referir que 12 das 15 publicações se referem à **análise final dos resultados** dos respectivos estudos, embora com tempos de seguimento variáveis. O estudo de Sacchi *et al.* [44] comparativo entre MPT e MP, de Mateos *et al.* [29] comparativo entre MPV e TPV e de Palumbo *et al.* [32], que faz a comparação entre MPV e MPV-T, constituem excepções por corresponderem a análises preliminares, comunicadas em reuniões científicas, de estudos que ainda se encontravam em fase de recrutamento activo ou em *follow-up* à data de apresentação dos resultados.

Um último aspecto a destacar é o encerramento prematuro dos estudos de Wijermans *et al.* [50] que comparou MPT com MP e de Zonder *et al.* [53] que comparou RD com Dexametasona. Em ambos os casos, o recrutamento foi concluído antes de se atingir o número de doentes inicialmente planeado. No caso do estudo de Wijermans *et al.* [50] foram recrutados 333 dos 420 doentes inicialmente planeados. O motivo apresentado pelos autores para o encerramento prematuro deste estudo foi a diminuição significativa do recrutamento registada após a publicação dos resultados de 2 estudos comparativos entre MP e MPT, bastante favoráveis ao MPT, e que pôs em causa a exequibilidade do ensaio nos prazos estabelecidos. No estudo de Zonder *et al.* [53] foram apenas recrutados 198 dos 500 doentes inicialmente previstos. O motivo para o encerramento prematuro deste estudo relacionou-se, uma vez, mais com a existência de dados externos que, na opinião dos autores, vieram questionar a aceitabilidade do tratamento com dexametasona como comparador adequado, levantando questões éticas que motivaram a sua interrupção. Estes dados são relevantes na medida em que poderão afectar o poder estatístico destes estudos para detectar diferenças entre os tratamentos. Até à data em que foi realizada a pesquisa, 9 de Junho de 2009, ambos tinham sido apenas publicados em forma de resumo.

Globalmente, constata-se assim que a somar à escassez da informação disponível (apenas 15 estudos que avaliam nove comparações entre nove tratamentos) existem ainda problemas relacionados com o desenho dos estudos e com a qualidade das publicações, que irão inevitavelmente afectar a robustez da análise.

Já no que concerne às meta-análises, a revisão sistemática e meta-análise de Hicks *et al.*, 2008 [19] centrou-se na avaliação da eficácia e toxicidade de talidomida no tratamento de primeira linha de doentes com mieloma múltiplo. Esta meta-análise, que analisou dados agregados de 4144 doentes, avaliou o benefício da utilização de talidomida em diversos contextos clínicos: indução pré-ASCT (5 estudos); indução em doentes não elegíveis para transplantação (5 estudos) e manutenção após ASCT (4 estudos). Os resultados obtidos foram genericamente favoráveis à talidomida, quer no contexto de indução (encontrando um Risco Relativo (RR) de resposta em esquemas contendo talidomida vs. comparador igual a 1.50; IC 95% 1.33-1.68), quer no contexto do tratamento de manutenção (com um *Hazard Ratio* de sobrevivência global igual a 0.61; IC 95% 0.37-1.01) [19].

No entanto, esta meta-análise, que utilizou métodos de comparação directa, recorreu à agregação de dados relativos a esquemas terapêuticos diversos tanto para constituição do grupo de tratamento com talidomida como do comparador. De facto, no grupo de tratamento com talidomida foram englobados dados relativos aos tratamentos MPT e TD e, no contexto indução pré-ASCT, dos tratamentos TD e VAD-T (associação de vincristina, doxorubicina, dexametasona e talidomida). De forma idêntica o grupo comparador englobou dados dos tratamentos clássicos MP, dexametasona e VAD. Trata-se portanto de uma abordagem que consideramos pouco adequada quando se pretende fazer um estudo comparativo entre regimes terapêuticos. A não inclusão de esquemas terapêuticos contendo os novos agentes bortezomib e lenalidomida, é outra limitação importante da utilização dos re-

sultados desta meta-análise, claramente centrada na talidomida, para este trabalho. Pelas razões acima apontadas, os resultados não foram considerados no presente estudo.

A segunda meta-análise, publicada em 1998 por *Myeloma Trialists' Collaborative Group*[16], reporta-se ao estudo comparativo entre a associação melfalano-prednisona (MP) e esquemas combinados de quimioterapia (e.g. VBAP e VMPC) no tratamento de mieloma múltiplo. Como tal, embora esta meta-análise não se enquadre directamente no âmbito deste estudo, surge como uma referência importante, na medida em que reporta as taxas globais de resposta ao MP estimadas em 20 estudos com base em dados individuais de 4930 doentes. Esta informação foi utilizada na análise de sensibilidade realizada para testar a robustez do modelo de comparação indirecta (ver secção 4.2.3).

#### 4.1.3 Caracterização geral dos estudos seleccionados

Uma observação mais cuidadosa das tabelas 4.1 e 4.2 permite identificar algumas variações entre estudos, não só quanto aos esquemas terapêuticos utilizados (e.g. dose de talidomida preconizada nos braços de tratamento com MPT é variável nos estudos 1, 3 e 5), mas também no que concerne à própria duração planeada do tratamento (e.g. seis ciclos no estudo 1, 12 ciclos no estudo 3 e oito ciclos no estudo 5). Estas variações, que são um espelho real da variabilidade observada na prática clínica corrente, constituem uma potencial fonte de heterogeneidade e obviamente deverão ser tomadas em consideração aquando da interpretação dos resultados da análise quantitativa.

Um outro aspecto central que importa analisar diz respeito às características clínicas e demográficas dos doentes incluídos nos diversos estudos, na medida em que a inclusão de doentes com melhor prognóstico poderá condicionar diferenças no efeito terapêutico observado. Neste contexto, é importante destacar a homogeneidade verificada entre os estudos que, com exceção dos estudos de Rajkumar *et al.*, 2006 [40] e de Rajkumar *et al.*, 2008 [41], visaram apenas a inclusão de doentes não elegíveis para transplantação. Uma revisão detalhada dos critérios de elegibilidade permite identificar critérios comuns à maioria dos estudos, nomeadamente:

- Doentes com idade igual ou superior a 65 anos ou não elegíveis para transplantação (13 em 15 estudos);
- Doentes sem tratamento prévio (todos os estudos);
- Estádio Durie-Salmon II/III ou I de elevado risco (todos os estudos).

Adicionalmente, em alguns estudos foram ainda considerados critérios de exclusão como a presença de neuropatias periféricas clinicamente significativas (4 em 15 estudos), *performance status*  $\geq 3$  (6 em 15 estudos) ou disfunção renal significativa (4 em 15 estudos).

Estes aspectos são importantes na medida em que asseguram alguma comparabilidade entre os estudos quanto ao tipo de doentes incluídos.

A tabela 4.4 apresenta uma caracterização sumária do índice prognóstico *International Staging System*, do estágio Durie-Salmon e da mediana de idades referentes aos doentes incluídos nos 15 ensaios clínicos seleccionados, características com impacto conhecido no prognóstico e probabilidade de resposta à terapêutica. É ainda de referir que em todos os ensaios clínicos a percentagem de doentes com imunoglobulinemia do tipo IgA variou entre 22% e 31% (um subtipo com pior prognóstico comparativamente com IgG). Quanto ao género, a percentagem de doentes do género feminino foi variável

entre 45% a 60%.

## 4.2 Síntese quantitativa da evidência

Os dados utilizados na presente meta-análise estão apresentados na tabela 4.5.

### 4.2.1 Selecção do modelo

Neste estudo a comparação entre o modelo de efeitos aleatórios e de efeitos fixos foi feita atendendo a vários critérios que constituem abordagens alternativas ao factor de Bayes.

O **factor pseudo-Bayes** é uma medida alternativa que faz uso de distribuições preditivas *a posteriori* ao invés da preditiva *a priori*, permitindo assim contornar dificuldades de cálculo resultantes da utilização de especificações *a priori* vagas. O factor pseudo-Bayes foi calculado usando as ordenadas preditivas condicionais de acordo com o descrito em Paulino, Turkamn e Murteira, 2003 [35]. A tabela 4.6 apresenta ainda a **soma dos logaritmos das ordenadas preditivas condicionais** para cada modelo.

A análise comparativa dos modelos atendendo ao factor pseudo-Bayes dá preferência ao modelo de efeitos aleatórios (valor maior do que 1). De forma idêntica, a soma dos logaritmos das ordenadas preditivas condicionais apresenta um valor mais elevado para o modelo de efeitos aleatórios.

O gráfico da figura 4.3 dá-nos uma visão global das observações que se encontram melhor ajustadas para cada modelo. Podemos assim verificar que a observação 15 (referente ao braço de tratamento com Melfalano em associação com Dexametasona no estudo de Hernandez *et al.*, 2004 [18]) é claramente melhor ajustada pelo modelo de efeitos fixos. Não obstante, em

termos globais o gráfico é favorável à selecção do modelo de efeitos aleatórios.

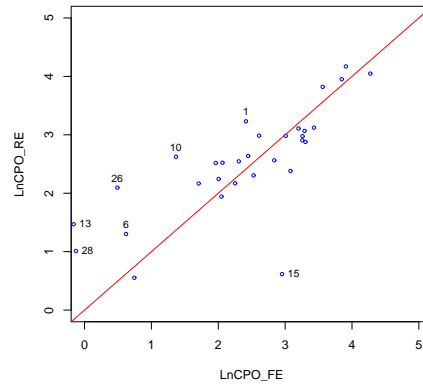


Figura 4.3: Log(CPO): Modelo de efeitos fixos contra Modelo de efeitos aleatórios

O critério **DIC Deviance Information Criterion** é uma medida de comparação de modelos que considera um termo de penalização da complexidade do modelo (pD). Segundo este critério, o melhor modelo é o modelo de efeitos aleatórios pois é o que apresenta o menor valor de DIC (ver tabela 4.7).

O **estudo da adequabilidade** com recurso às variáveis de discrepância  $T_1(y; \theta)$  e  $T_2(y; \theta)$  descritas em 3.2.3, confirma uma vez mais a melhor adequabilidade do modelo de efeitos aleatórios.

De facto, verifica-se que o modelo de efeitos aleatórios produz valores de  $p$  mais próximos de 0.5 para ambas as variáveis de T1 e T2 (ver tabela 4.8). Adicionalmente, na análise gráfica (ver figuras 4.4 e 4.5), verifica-se que no modelo de efeitos aleatórios as nuvens de pontos encontram-se distribuídas para um e outro lado da bissectriz do primeiro quadrante de forma mais equitativa.

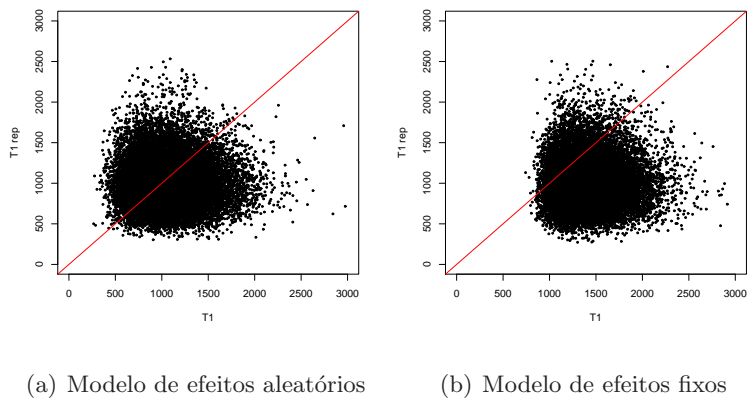


Figura 4.4: T1 observados contra T1 replicados

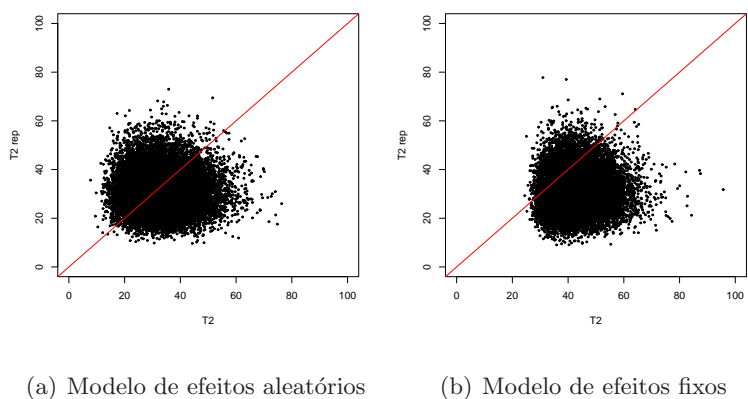


Figura 4.5: T2 observados contra T2 replicados

Os critérios de comparação e medidas de adequabilidade avaliados indicam de uma forma consistente que, do ponto de vista bayesiano, o modelo de efeitos aleatórios é preferível ao modelo de efeitos fixos.

O valor médio estimado do desvio padrão é igual a 0.2944 com intervalo de maior densidade *a posteriori* a 95% dado por 0.0213 e 0.5847. Este resultado denota variabilidade entre estudos e deve ser interpretado atendendo à estrutura dos dados, ou seja, espera-se que esta variabilidade seja fundamentalmente um reflexo da variabilidade encontrada entre os 5 estudos



que compararam MP com MPT (pois é a comparação consubstanciada pelo maior número de estudos). Embora a identificação das fontes de heterogeneidade esteja fora do âmbito do presente estudo, as diferenças observadas entre estudos quanto às doses de talidomida e melfalano utilizadas ou ainda à duração do tratamento poderão constituir uma explicação plausível (ver tabela 4.1).

Os resultados dos testes de convergência (incluindo os gráficos considerados mais relevantes) relativos ao modelo de efeitos aleatórios estão descritos no anexo C.

#### 4.2.2 Resultados

Os resultados obtidos em relação à razão das chances de resposta para as 36 comparações dois a dois possíveis entre os nove tratamentos em estudo estão apresentados nas tabelas 4.9 e 4.10.

A figura 4.6 apresenta os boxplot dos valores simulados das distribuições marginais *a posteriori* das razões das chances de resposta para as 36 comparações dois a dois possíveis entre os nove tratamentos em estudo.

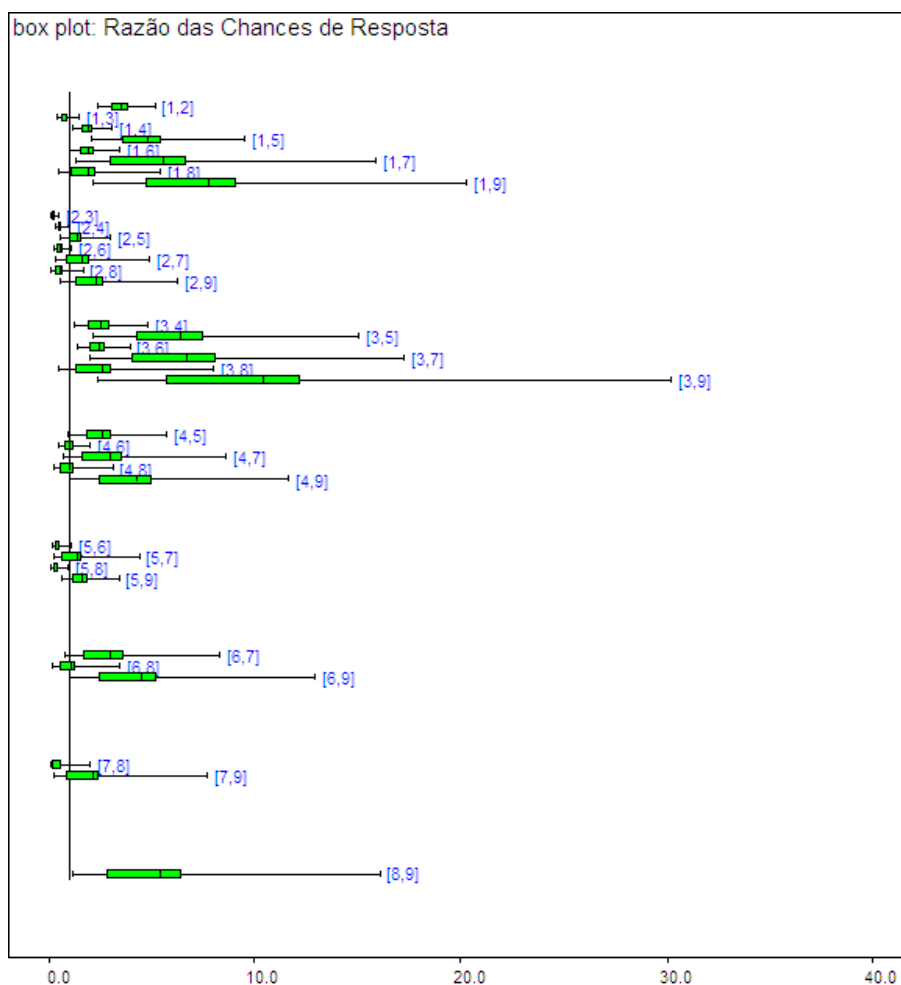


Figura 4.6: Boxplot dos valores simulados das distribuições marginais  $a$  *posteriori* dos  $or[b, k]$

Numa primeira análise verifica-se que estes resultados são consistentes com o esperado em relação aos tratamentos MP e Dex que apresentaram chances de resposta mais baixas em relação a todos os outros tratamentos, ainda que em alguns casos não tenha sido possível demonstrar um significado estatístico. Também no que concerne à comparação MPT vs. MP, os resultados obtidos são coerentes com o esperado, tendo ficado demonstrado um benefício inequívoco do tratamento com MPT quanto à taxa global de resposta (razão das chances de resposta, 3.53; intervalo HPD 95%, 2.22 a

4.94). Assim, estes resultados reiteram a convicção actual de que o tratamento MPT deve ser considerado o tratamento de referência na terapêutica de primeira linha de doentes não elegíveis para transplantação autóloga de células estaminais, vindo assim substituir o tratamento com MP instituído como *standard* desde as décadas de 1980-1990.

Na realidade foi essa mesma convicção que condicionou a escolha das comparações de interesse definidas nos objectivos (ver secção 2), em que se deu especial destaque ao estudo comparativo de MPT com outros esquemas terapêuticos contendo os novos fármacos lenalidomida, bortezomib e talidomida, em alguns casos ainda em fase de estudo em ensaios clínicos.

Assim, quanto às comparações definidas nos objectivos como sendo de especial interesse no contexto clínico actual verifica-se que:

- Nas comparações em que MPT foi tomado como tratamento de referência, os dados parecem indicar uma tendência para um aumento das chances de resposta com os tratamentos MPV, RD e MPV-T embora sem significado estatístico. Já no que concerne à comparação com TD, os resultados indicam superioridade de MPT (razão das chances de resposta, 0.57; intervalo HPD 95%, 0.20-1.00);
- No que concerne à comparação entre RD e TD, verifica-se uma tendência para uma melhoria das chances de resposta com o tratamento RD. No entanto é de salientar a amplitude do intervalo HPD que denota uma grande incerteza associada a esta estimativa (razão das chances de resposta, 2.99; intervalo HPD 95%, 0.42-6.77);
- Por último, quanto à comparação de MPV-T com MPV, única comparação das acima referidas em relação à qual foi identificado um estudo de comparação directa (Palumbo *et al.* [32]), os resultados apontam uma tendência para um aumento das chances de resposta com MPV-T, uma vez mais sem significado estatístico (razão das chances

de resposta, 1.62; HPD 95%, 0.48-3.01). A título de curiosidade, neste caso, é ainda interessante comparar estes resultados com os resultados obtidos mediante aplicação da metodologia clássica para estimação da razão das chances considerando apenas os dados do estudo de comparação directa. Quando consideramos apenas a evidência directa, o intervalo de confiança a 95% para a razão das chances é 0.92 a 2.36, sendo o valor estimado para essa razão igual a 1.47. Vemos assim que, embora a razão das chances obtida com o modelo seja aproximadamente da mesma ordem de grandeza (1.62 vs 1.47), os resultados do modelo apresentam uma maior variabilidade (intervalo HPD 95%, 0.48-3.01).

Globalmente, estes resultados sugerem ainda que o agente alquilante mel-falano continua a ter um papel relevante no tratamento de primeira linha de doentes com mieloma múltiplo não elegíveis para transplantação (veja-se por exemplo os resultados obtidos nas comparações TPV/MPV e MPV-T/TPV).

Por último, são ainda de referir os resultados inesperados referentes aos tratamentos TD e TPV, contraditórios com a convicção actual de que a combinação destes agentes tem uma acção sinérgica que lhes confere uma actividade aumentada contra o mieloma múltiplo face a esquemas de tratamento clássicos como por exemplo MDex (ver resultados relativos às comparações TD/MDex e TPV/MDex na tabela 4.9).

Os resultados obtidos quanto às taxas de resposta encontram-se na tabela 4.11. O tratamento com taxas de resposta mais elevadas é o MPV-T (taxa de resposta, 81%, HPD 95%, 63 a 95%) logo seguido pelo tratamentos MPT, MPV e RD que apresentam valores médios de taxa global de resposta

compreendidos entre 70% a 75% (ver tabela 4.11). Os tratamentos MDex, TD e TPV surgem em terceiro lugar com valores médios de taxa de resposta compreendidos entre 52% e 57% (ver tabela 4.11). Neste estudo os tratamentos que apresentaram taxas globais de resposta mais baixas foram a associação MP (taxa global de resposta, 41%; HPD 95%, 35 a 47%) e o tratamento com dexametasona em monoterapia (taxa global de resposta, 36%; HPD 95%, 22 a 51%).

De facto, a probabilidade de o tratamento com MPV-T ser o melhor quanto à taxa global de resposta é igual a 0.61, seguindo-se o tratamento RD, com probabilidade 0.28, e o tratamento com MPV, com probabilidade 0.062 (ver tabela 4.12).

No entanto, estes resultados devem ser encarados com precaução na medida em que, tanto no que concerne ao tratamento MPV-T como ao tratamento RD, se baseiam em informação muito escassa o que, como seria de esperar, tem implicações na variabilidade e robustez dos resultados (veja-se por exemplo nas tabelas 4.9 e 4.10 a amplitude dos intervalos HPD 95% das comparações MPV-T/MP, RD/MP, MPV-T/Dex, RD/Dex, MPV-T/TD ou ainda MPV-T/TPV).

No caso do regime terapêutico MPV-T, os dados utilizados reportam-se a uma análise intermédia de um estudo que ainda está a decorrer pelo que será importante aguardar pelos resultados finais do estudo [32].

Já no caso do tratamento com RD os dados provêm de um estudo encerrado prematuramente, comunicados numa reunião científica mas ainda não publicados em artigo, e que incluiu um número de doentes bastante inferior ao planeado inicialmente (198 ao invés de 500) [53]. A utilização da associação lenalidomida com dexametasona (RD) no tratamento de primeira linha de doentes com mieloma múltiplo já foi avaliada no âmbito do estudo

de fase II não aleatorizado de Rajkumar *et al.*, 2005 [39]. Embora neste estudo tenha sido reportada uma taxa global de resposta de 91%, reiterando a elevada actividade deste esquema terapêutico contra mieloma múltiplo, é importante ter presente que este estudo de fase II incluiu apenas 34 doentes.

Quanto ao estudo do significado estatístico da comparação entre tratamentos com base na razão das chances de resposta, apresentam-se ainda os resultados obtidos com recurso à metodologia baseada na determinação da menor região de credibilidade HPD que contém o valor 1, descrita em Paulino, A. Turkman e Murteira, 2003 [35].

Trata-se de uma abordagem alternativa à determinação da menor região HPD com um nível de credibilidade fixado (intervalos HPD a 95% apresentados nas tabelas 4.9 e 4.10).

Esta abordagem poderá ser encarada como o correspondente, no contexto bayesiano, a um teste de hipóteses bilateral definido como

$$H_0 = \theta \in V_\epsilon(\theta_0) \quad \text{vs.} \quad H_1 = \theta \notin V_\epsilon(\theta_0),$$

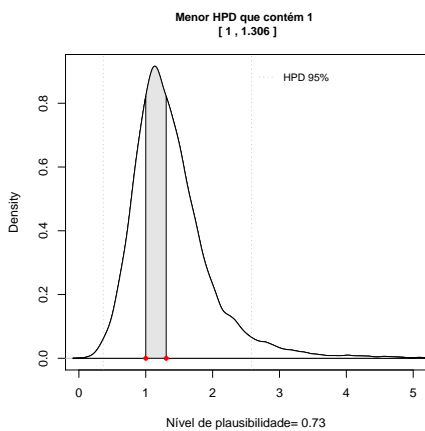
em que  $V_\epsilon$  representa uma região centrada em  $\theta_0$  de raio  $\epsilon$  escolhido de modo a que *a posteriori* os pontos sejam praticamente indistinguíveis de  $\theta_0$ .

Em termos práticos, atendendo a que o objectivo do estudo é avaliar a plausibilidade de a razão das chances ser igual a 1, este método baseia-se na construção da menor região de credibilidade HPD que contém o 1 à qual corresponde uma dada probabilidade  $p_x$ .

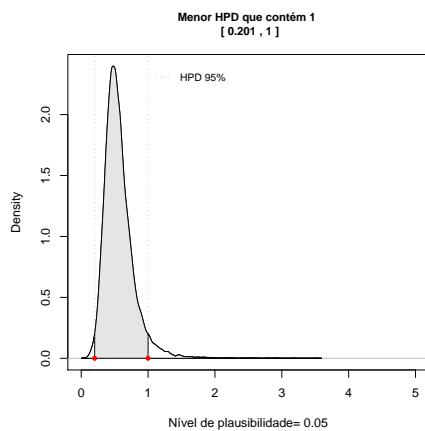
A medida da evidência a favor da hipótese nula (Razão das chances  $\in V_\epsilon(1)$ ) é assim dada pela probabilidade *a posteriori* do conjunto dos valores menos plausíveis do que 1, ou seja,  $P_{\text{favorável}H_0} = 1 - p_x$ . A figura 4.7 apresenta os resultados da aplicação desta metodologia<sup>1</sup> às comparações de especial interesse neste estudo.

---

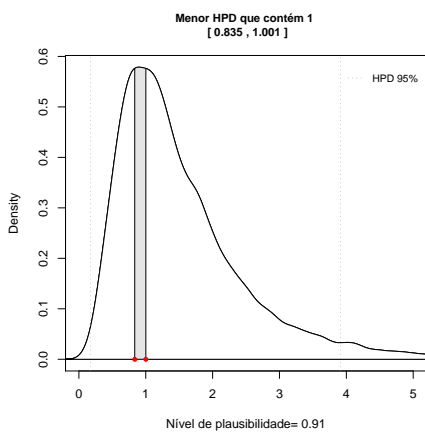
<sup>1</sup>Função gentilmente cedida pela Prof<sup>a</sup> Doutora Valeska Andreozzi, construída nas aulas de Introdução aos Métodos Bayesianos do curso de Mestrado em Bioestatística



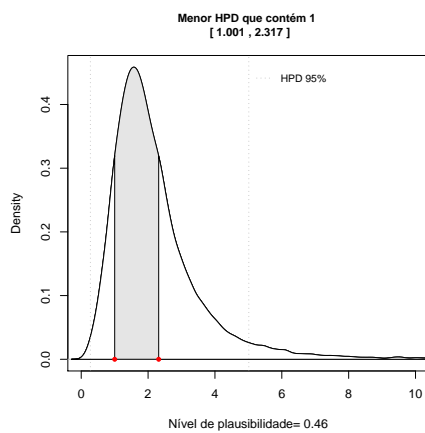
(a) MPV/MPT



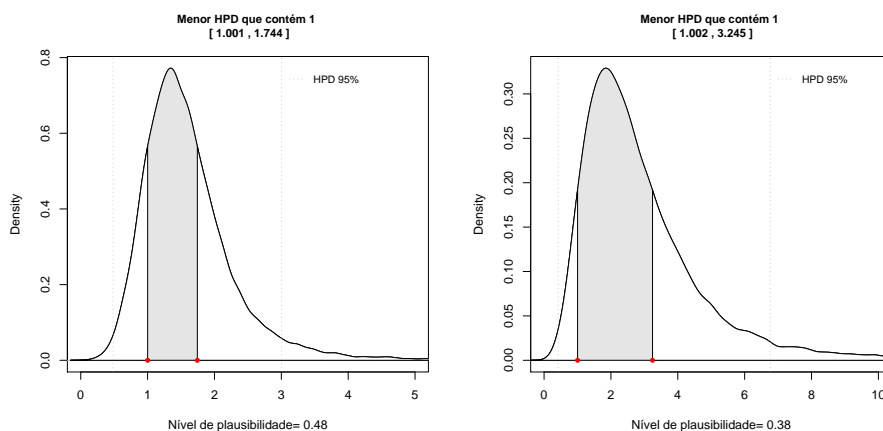
(b) TD/MPT



(c) RD/MPT



(d) MPV-T/MPT



(e) MPV-T/MPV

(f) RD/TD

Figura 4.7: Teste bilateral sobre a razão das chances de resposta.

$H_0$ : Razão das chances  $\in V_\epsilon(1)$  vs  $H_1$ : Razão das chances  $\notin V_\epsilon(1)$

Nível de plausibilidade = probabilidade *a posteriori* do conjunto dos valores da razão das chances menos plausíveis do que 1

### 4.2.3 Análise de sensibilidade

#### Distribuição *a priori* do parâmetro de heterogeneidade

A utilização de distribuições *a priori* vagas quando se dispõe de poucos dados pode ser problemática pois estas distribuições, embora escolhidas com o intuito de serem pouco informativas, poderão exercer uma influência indesejada nos resultados. Este problema é mais evidente com os parâmetros de escala.

Lambert *et al.*, 2005 [22] demonstraram, por estudos de simulação em modelos de meta-análise com efeitos aleatórios, que a escolha da distribuição *a priori* para a variância pode de facto ter influência nos resultados, sobretudo quando se trabalha com um número reduzido de estudos. Como tal, estes autores recomendam que seja sempre realizada uma análise de sensibilidade em relação à escolha da distribuição *a priori* para o parâmetro de escala.



Neste trabalho, optou-se por definir uma distribuição *a priori* pouco informativa para o parâmetro de precisão  $\tau = 1/\sigma^2$

$$\tau \sim \text{Gama}(0.001, 0.001).$$

Esta distribuição apresenta um "pico" de densidade de probabilidade em valores próximos de zero e é uma das distribuições *a priori* mais frequentemente utilizadas para parâmetros de variância [27].

Apresentam-se de seguida os resultados da análise de sensibilidade realizada considerando as distribuições *a priori* para o desvio padrão  $sd$

$$sd \sim \text{Uniforme}(0, 2)$$

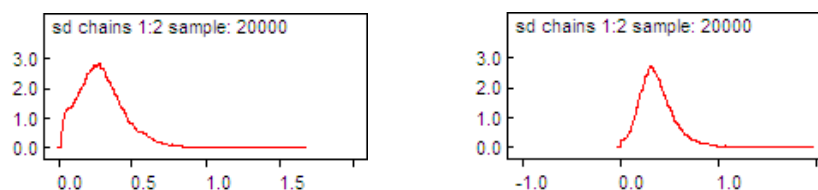
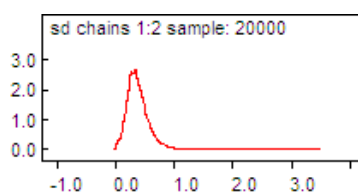
e

$$sd \sim \text{Uniforme}(0, 10).$$

A tabela 4.13 apresenta as estimativas *a posteriori* do valor médio e intervalos HPD a 95% para alguns dos parâmetros do modelo. Verifica-se que a utilização de uma distribuição *a priori* Uniforme para o desvio padrão condiciona um ligeiro aumento do valor médio *a posteriori* deste parâmetro. Em relação aos outros parâmetros verifica-se que embora os valores médios *a posteriori* sejam da mesma ordem de grandeza, a utilização da distribuição *a priori* Uniforme, conduz a um aumento da amplitude dos intervalos HPD a 95%.

Por último é ainda interessante constatar que considerando a distribuição *a priori* Uniforme para o desvio padrão, a variação dos parâmetros de (0, 2) para (0, 10) parece não ter impacto significativo nas estimativas *a posteriori* do valor médio e intervalos HPD.

A figura 4.8 apresenta a densidade *a posteriori* do Desvio Padrão obtida sob os diferentes cenários.

(a) Prior:  $\tau \sim \text{Gama}(0.001, 0.001)$ (b) Prior:  $sd \sim \text{Uniforme}(0, 2)$ (c) Prior:  $sd \sim \text{Uniforme}(0, 10)$ Figura 4.8: Densidade *a posteriori* do Desvio Padrão

Apesar da escassez de dados, a análise de sensibilidade revelou robustez dos resultados em relação às variações testadas na distribuição *a priori* assumida para o parâmetro de escala.

### Informação *a priori* sobre taxa global de resposta com MP

Seguidamente apresentam-se os resultados da análise de sensibilidade relativa à informação *a priori* utilizada na modelação da probabilidade de resposta ao tratamento MP, tratamento de referência do modelo (ver "Funções dos parâmetros do modelo" na secção 3.2.2).

Para tal, foram utilizados os dados da meta-análise de *Myeloma Trialists' Collaborative Group* de 1998, [16] referentes à taxa de resposta ao tratamento com MP reportada em 20 ensaios clínicos aleatorizados.

De salientar que nesta meta-análise a taxa de resposta ao MP é superior à

reportada nos estudos mais recentes (aprox. 50% vs. aprox. 40%). Esta variação poderá ser explicada pela recente alteração dos critérios de avaliação de resposta ao tratamento em doentes com mieloma múltiplo.

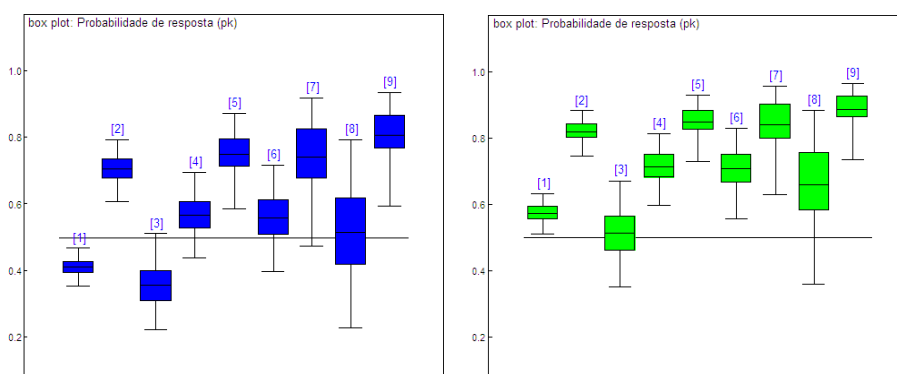
Dada a estrutura do modelo utilizado, espera-se que a alteração deste tipo de informação tenha apenas impacto na estimativa da probabilidade de resposta a cada tratamento.

A tabela 4.14 apresenta os resultados da análise de sensibilidade no que respeita à informação *a priori* sobre a taxa de resposta ao MP.

Verifica-se que, a probabilidade de resposta a cada tratamento estimada pelo modelo é muito sensível em relação a esta informação *a priori*, sendo consistentemente mais elevada para todos os tratamentos quando se utiliza a informação *a priori* da meta-análise de 1998.

Este aumento proporcional é bastante evidente na figura 4.9.

Verifica-se assim que os resultados referentes à probabilidade de resposta a cada tratamento são muito sensíveis à informação *a priori* utilizada sobre o tratamento com MP. Este aspecto vem uma vez mais salientar a necessidade de precaução na interpretação dos resultados apresentados dada a escassez de dados.



(a) Cenário Base

(b) Meta-análise 1998

Figura 4.9: Análise de sensibilidade: Influência da informação *a priori* sobre probabilidade de resposta a MP na probabilidade *a posteriori* de resposta a cada tratamento

Tabela 4.1: Esquemas terapêuticos

#	Referência	N	Intervenção	Duração	Publicação
1	Palumbo, 2008 [34]	164	MP: melfalano $4mg/m^2$ e prednisona $40mg/m^2$ po d1-7, q4w	6 ciclos	Artigo
		167	MPT: MP + talidomida $100mg/dia$ po em contínuo	6 ciclos	
2	Hulin, 2009 [21]	116	MP: melfalano $0,2mg/kg$ e prednisona $2mg/kg$ po d1-4, q6w	12 ciclos	Artigo
		113	MPT: MP + talidomida $100mg/dia$ po em contínuo	12 ciclos	
3	Facon, 2007 [12] <sup>†</sup>	196	MP: melfalano $0,25mg/kg$ e prednisona $2mg/kg$ po d1-4, q6w	12 ciclos	Artigo
		125	MPT: MP + talidomida $< 400mg/dia$ po em contínuo	12 ciclos	
4	Sacchi, 2009 [44]	60	MP: melfalano $0,25mg/kg$ e prednisona $60mg/m^2$ po d1-4, q4w	10 ciclos	Resumo
		68	MPT: MP + talidomida $100mg/dia$ po em contínuo	10 ciclos	
5	Wijermans, 2008 [50]	168	MP: melfalano $0,25mg/kg$ e prednisona $1mg/kg$ po d1-5, q4w	8 ciclos	Resumo
		165	MPT: MP + talidomida $200mg/dia$ po em contínuo	8 ciclos	
6	Facon, 2006 [11]*	122	MP: melfalano $0,25mg/kg$ e prednisona $2mg/kg$ po d1-4, q6w	12 ciclos	Artigo
		127	Dex: dexametasona $40mg/dia$ po d1-4, d9-12 e d17-20 nos ciclos 1 e 2 e $40mg/dia$ po d1-4 nos ciclos seguintes	12 ciclos	
		118	MD: melfalano e dexametasona conforme acima descrito	12 ciclos	
7	Hernandez, 2004 [18]	96	MP: melfalano $9mg/m^2$ e prednisona $60mg/m^2$ po d1-4, q4w	12 ciclos	Artigo
		100	MD: melfalano $9mg/m^2$ e dexametasona $20mg/m^2$ po d1-4 e d9-12, q4w	12 ciclos	
8	Shustik, 2006 [47]	234	MP: melfalano $9mg/m^2$ e prednisona $100mg/dia$ po d1-4, q4w	12 ciclos	Artigo
		232	MD: melfalano $9mg/m^2$ d1-4, dexametasona $40mg/dia$ po d1-4 e d15-18 nos ciclos 1 a 3 e d1-4 nos ciclos seguintes	12 ciclos	
9	Ludwig, 2009 [25]	141	MP: melfalano $0,25mg/kg$ e prednisolona $2mg/kg$ po d1-4, q4w	9 ciclos	Artigo
		141	TD: talidomida $50 - 400mg/dia$ em contínuo e dexametasona d1-4 e d15-18 ciclos pares e d1-4 ciclos ímpares, q4w	9 ciclos	

<sup>†</sup> Terceiro braço de tratamento com VAD+melfalano  $100mg/m^2$  seguido de transplantação excluído da análise.

\* Quarto braço de tratamento com dexametasona em associação com interferão excluído da análise.

Tabela 4.2: Esquemas terapêuticos (continuação)

#	Referência	N	Intervenção	Duração	Publicação
10	Rajkumar, 2006 [40]	100	Dex: dexametasona 40mg/dia po d1-4, d9-12 e d17-20, q4w	4-8 ciclos	Artigo
		99	TD: talidomida 200mg/dia po em contínuo e dexametasona 40mg/dia po d1-4, d9-12 e d17-20, q4w	4-8 ciclos	
11	Rajkumar, 2008 [41]	235	Dex: dexametasona 40mg/dia po d1-4, d9-12 e d17-20 nos ciclos 1 a 4 e d1-4 nos seguintes, q4w	até progressão/ toxicidade	Artigo
		235	TD: talidomida 200mg/dia po em contínuo e dexametasona 40mg/dia po d1-4, d9-12 e d17-20, q4w	até progressão/ toxicidade	
12	Zonder, 2007 [53]	98	Dex: dexametasona 40mg/dia po d1-4, d9-12 e d17-20 ciclos 1-3, q5w e d1-4, d15-18 nos seguintes, q4w	até progressão/ toxicidade	Resumo
		100	RD: lenalidomida 25mg/dia po 28d/35d ciclos 1-3 e 21d/28d nos seguintes e dexametasona como acima descrito	até progressão/ toxicidade	
13	San Miguel, 2008 [46]	338	MP: melfalano 9mg/m <sup>2</sup> e prednisona 60mg/m <sup>2</sup> po d1-4, q6w	9 ciclos	Artigo
		344	MPV: MP + bortezomib 1,3mg/m <sup>2</sup> iv biw nos ciclos 1-4 e d1, 8, 22 e 29 nos ciclos 5-9	9 ciclos	
14	Mateos, 2009 [29]	98	MPV: melfalano 9mg/m <sup>2</sup> prednisona 60mg/m <sup>2</sup> po d1-4, q5w e bortezomib 1,3mg/m <sup>2</sup> iv biw ciclo 1, q6w e d1, 8, 22 e 29 nos ciclos 5-9, q5w	9 ciclos	Resumo
		107	TPV: bortezomib e prednisona como acima descrito talidomida 100mg/dia em contínuo	9 ciclos	
15	Palumbo, 2009 [32]	229	MPV: melfalano 9mg/m <sup>2</sup> e prednisona 60mg/m <sup>2</sup> po d1-4, bortezomib 1,3mg/m <sup>2</sup> iv d1, 8, 15 e 22, q5w e	9 ciclos	Resumo
		221	MPVT: MPV + talidomida 50mg/dia d1-35, q5w	9 ciclos	

Tabela 4.3: Avaliação da qualidade dos estudos

#	Referência	Ocultação	Análise ITT	Critérios de resposta
1	Palumbo, 2008 [34]	Não	Sim	EBMT
2	Hulin, 2009 [21]	Sim	Não	IMWG modificado <sup>†</sup>
3	Facon, 2007 [12]	Não	Sim	IMWG modificado <sup>†</sup>
4	Sacchi, 2009 [44]	Não	Não	—
5	Wijermans, 2008 [50]	Não	—	IMWG
6	Facon, 2006 [11]	Não	Sim	IMWG modificado <sup>†</sup>
7	Hernandez, 2004 [18]	Não	Sim	IMWG modificado <sup>‡</sup>
8	Shustik, 2006 [47]	Não	Não	EBMT modificado*
9	Ludwig, 2009 [25]	Não	Sim	EBMT
10	Rajkumar, 2006 [40]	Não	Não	ECOG
11	Rajkumar, 2008 [41]	Sim	Sim	EBMT
12	Zonder, 2007 [53]	Sim	Não	—
13	San Miguel, 2008 [46]	Não	Não	EBMT
14	Mateos, 2009 [29]	Não	Sim	—
15	Palumbo, 2009 [32]	Não	Sim	—

Abreviaturas: EBMT: European Group for Blood Marrow Transplantation

IMWG: International Myeloma Working Group; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

— Dados não disponíveis na publicação

<sup>†</sup> Resposta parcial: redução  $\geq 75\%$  excreção de cadeias leves na urina de 24 horas (ao invés de  $\geq 90\%$ )

<sup>‡</sup> Resposta completa: paraproteína-M sérica não detectável por electroforese (ao invés de imunofixação)

\* Resposta mantida após 4 semanas (ao invés de 6 semanas) e não inclusão da avaliação de parâmetros clínicos como lesões ósseas e plasmacitomas

Tabela 4.4: Caracterização clínica e demográfica dos doentes incluídos

#	Referência	Idade Mediana (mín-máx)	Índice prognóstico ISS			Estádio Durie-Salmon		
			% de doentes			% de doentes		
			1	2	3	I	II	III
1	Palumbo, 2008 [34]	72 (60-85)	24	47	29	0	38	62
2	Hulin, 2009 [21]	78,5 (75-89)	25	43	32	—	—	—
3	Facon, 2007 [12]	— (65-75)	32	37	31	—	—	—
4	Sacchi, 2009 [44]	75 (63-88)	—	—	—	0	55	45
5	Wijermans, 2008 [50]	— (65- —)	—	—	—	—	—	—
6	Facon, 2006 [11]	70 (67-72)	—	—	—	11	28	60
7	Hernandez, 2004 [18]	74 (61-89)	—	—	—	5	40	55
8	Shustik, 2006 [47]	70,9 (41-90)	—	—	—	5	24	71
9	Ludwig, 2009 [25]	72 (54-86)	—	—	—	4	29	67
10	Rajkumar, 2006 [40]	65 (38-83)	—	49	12†	—	—	—
11	Rajkumar, 2008 [41]	64 (31-86)	—	36	64	—	—	—
12	Zonder, 2007 [53]	65	—	—	—	—	—	—
13	San Miguel, 2008 [46]	71 (48-91)	19	47	34	—	—	—
14	Mateos, 2009 [29]	— (65- —)	—	—	—	—	—	—
15	Palumbo, 2009 [32]	71 (65- —)	—	—	—	—	—	—

† Índice prognóstico não avaliável em 40% dos doentes  
 Abreviaturas: ISS International Staging System  
 — Dados não disponíveis na publicação



Tabela 4.5: Resposta à terapêutica observada nos 15 ensaios clínicos ( $r_{ik}/n_{ik}$ )

Referência	MP 1	MPT 2	Dex 3	MDex 4	MPV 5	TD 6	RD 7	TPV 8	MPV-T 9
Palumbo, 2008 [34]	84/164	141/167							
Hulin, 2009 [21]	35/113	66/116							
Facon, 2007 [12]	57/165	57/75							
Sacchi, 2009 [44] †	33/60	51/68							
Wijermans, 2008 [50] †	79/168	109/165							
Facon, 2006 [11]	45/122		44/127	77/118					
Hernandez, 2004 [18]	27/87			34/83					
Shustik, 2006 [47]	90/234			106/232					
San Miguel, 2008 [46]	128/338				251/344				
Ludwig, 2009 [25]	71/141					97/142			
Rajkumar, 2006 [40]			41/100			62/99			
Rajkumar, 2008 [41]			108/235			148/235			
Zonder, 2007 [53] †			37/72				52/61		
Mateos, 2009 [29] †					87/98			79/107	
Palumbo, 2009 [32] †					178/229				185/221

† Estudos publicados em resumo

Tabela 4.6: Factor pseudo-Bayes

	Modelo de efeitos aleatórios $M_{RE}$	Modelo de efeitos fixos $M_{FE}$
FPB $M_{RE}/M_{FE}$		4.435989
SlnCPO	78.91367	74.47768

SlnCPO - Soma dos logaritmos das ordenadas preditivas condicionais  
 FPB - Factor pseudo-Bayes

Tabela 4.7: DIC - *Deviance Information Criterion*

	Modelo de efeitos aleatórios	Modelo de efeitos fixos
DIC	221.364	226.158
Dbar	193.370	203.109
pD	27.994	23.049

Dbar = média.post de  $-2\log L$   
 pD = número efectivo de parâmetros  
 DIC = Dbar + pD

Tabela 4.8: Medidas da qualidade de ajustamento T1 e T2

Modelo	Valor-p T1	Valor-p T2
Efeitos aleatórios	0.4345	0.4256
Efeitos fixos	0.1424	0.1278

Tabela 4.9: Razão das Chances de resposta ao tratamento

Comparação	Média	SD	HPD 95%	
			Lim Inf	Lim Sup
MPT/MP	3.53	0.72	2.22	4.94
Dex/MP	0.83	0.27	0.38	1.35
MDex/MP	1.95	0.50	1.10	2.95
MPV/MP	4.78	2.20	1.63	8.43
TD/MP	1.92	0.65	0.84	3.16
RD/MP	5.55	4.44	0.68	13.08
TPV/MP	1.90	1.55	0.20	4.36
MPV-T/MP	7.76	6.48	1.01	16.51
Dex/MPT	0.24	0.09	0.09	4.25
MDex/MPT	0.57	0.19	0.27	0.95
MPV/MPT	1.41	0.75	0.36	2.58
TD/MPT	0.57	0.23	0.20	1.00
RD/MPT	1.64	1.42	0.17	3.91
TPV/MPT	0.56	0.52	0.06	1.32
MPV-T/MPT	2.28	1.95	0.27	5.01
MDex/Dex	2.54	0.94	1.02	4.32
MPV/Dex	6.36	3.84	1.27	1.24
TD/Dex	2.40	0.66	1.27	3.72
RD/Dex	6.71	4.62	1.32	14.48
TPV/Dex	2.53	2.66	0.14	6.17
MPV-T/Dex	10.39	10.41	0.94	23.44
MPV/MDex	2.60	1.49	0.57	4.77
TD/MDex	1.03	0.40	0.36	1.79
RD/MDex	2.98	2.77	0.30	6.99
TPV/MDex	1.03	0.88	0.08	2.44
MPV-T/MDex	4.22	4.25	0.42	9.32

Legenda: M = Melfalano; P = Prednisona; T = Talidomida

D ou Dex = Dexametasona; V = Bortezomib; R = Lenalidomida

SD = Desvio Padrão; HPD = Intervalo de maior densidade *a posteriori*

Tabela 4.10: Razão das Chances de resposta ao tratamento (continuação)

Comparação	Média	SD	HPD 95%	
			Lim Inf	Lim Sup
TD/MPV	0.47	0.29	0.10	0.94
RD/MPV	1.36	1.59	0.06	3.41
TPV/MPV	0.40	0.23	0.07	0.81
MPV-T/MPV	1.62	0.77	0.48	3.01
RD/TD	2.99	2.27	0.42	6.77
TPV/TD	1.09	1.07	0.08	2.68
MPV-T/TD	4.48	4.50	0.47	10.19
TPV/RD	0.52	1.16	0.01	1.46
MPV-T/RD	2.13	3.93	0.04	5.60
MPV-T/TPV	5.35	4.57	0.39	12.63

Legenda: M = Melfalano; P = Prednisona; T = Talidomida  
D ou Dex = Dexametasona; V = Bortezomib; R = Lenalidomida  
SD = Desvio Padrão; HPD = Intervalo de maior densidade *a posteriori*

Tabela 4.11: Taxa de resposta ao tratamento ( $p_k$ )

Tratamento	Média	SD	Mediana	HPD 95%	
				Lim Inf	Lim Sup
MP	0.41	0.028	0.41	0.35	0.47
MPT	0.70	0.047	0.71	0.61	0.80
Dex	0.36	0.073	0.35	0.22	0.51
MDex	0.57	0.064	0.57	0.44	0.69
MPV	0.75	0.072	0.75	0.60	0.89
TD	0.56	0.080	0.56	0.39	0.71
RD	0.74	0.115	0.76	0.51	0.94
TPV	0.52	0.145	0.52	0.23	0.79
MPV-T	0.81	0.867	0.82	0.63	0.95

Legenda: M = Melfalano; P = Prednisona; T = Talidomida  
D ou Dex = Dexametasona; V = Bortezomib; R = Lenalidomida  
SD = Desvio Padrão; HPD = Intervalo de maior densidade *a posteriori*

Tabela 4.12: Probabilidade de cada tratamento ser o melhor quanto à taxa de resposta

Tratamento	Probabilidade†
MP	0.000
MPT	0.035
Dex	0.000
MDex	0.001
MPV	0.062
TD	0.001
RD	0.282
TPV	0.004
MPV-T	0.615

†Valor médio da distribuição *a posteriori* de  $best[k]$

Tabela 4.13: Análise de sensibilidade - Distribuição *a priori* do parâmetro de heterogeneidade

Parâmetro	Distribuição <i>a priori</i> do parâmetro de heterogeneidade					
	$\tau \sim \text{Gama}(0.001, 0.001)$		$sd \sim \text{Uniforme}(0, 2)$		$sd \sim \text{Uniforme}(0, 10)$	
	Média	HPD 95%	Média	HPD 95%	Média	HPD 95%
sd	0.294	0.021 , 0.585	0.378	0.032 , 0.749	0.378	0.034 , 0.730
d[2]	1.242	0.847 , 1.626	1.246	0.815 , 1.732	1.246	0.783 , 1.687
d[3]	-0.239	-0.834 , 0.377	-0.243	-0.969 , 0.479	-0.242	-0.961 , 0.468
d[4]	0.636	0.162 , 1.124	0.643	0.096 , 1,211	0.645	0.107 , 1.223
d[5]	1.491	0.764 , 2.276	1.491	0.582 , 2.392	1.495	0.575 , 2.401
d[6]	0.603	-0.0316 , 1.23	0.609	-0.082 , 1.417	0.608	-0.134 , 1.343
d[7]	1.509	0.259 , 2.749	1.502	0.0605 , 2.873	1.504	0.173 , 2.932
d[8]	0.433	-0.861 , 1,662	0.437	-0.998 , 1,933	0.433	-1.013 , 1,899
d[9]	1.886	0.788 , 3.020	1.874	0.533 , 3.223	1.893	0.503 , 3.178
or[2,5]	1.405	0.365 , 2.583	1.468	0.302 , 3.001	1.472	0.244 , 2.923
or[2,6]	0.565	0.203 , 1.002	0.584	0.166 , 1.127	0.583	0.162 , 1.099
or[2,7]	1.637	0.173 , 3.913	1.757	0.068 , 4.368	1.729	0.081 , 4.328
or[2,9]	2.282	0.273 , 5.014	2.466	0.160 , 5.857	2.518	0.142 , 5.975
or[5,9]	1.621	0.483 , 3.005	1.652	0.317 , 3.270	1.678	0.375 , 3.361
or[6,7]	2.987	0.421 , 6.767	3.126	0.238 , 7.550	3.102	0.281 , 7.420

Legenda:  $\tau$  = Precisão,  $sd$  = Desvio padrão, HPD = Intervalo de maior densidade *a posteriori*

Tabela 4.14: Análise de sensibilidade - Informação *a priori* sobre taxa de resposta ao tratamento com MP

Parâmetro	Informação <i>a priori</i> sobre taxa de resposta ao MP			
	Cenário base§		Meta-análise de 1998†	
	Média	HPD 95%	Média	HPD 95%
sd	0.294	0.021 , 0.585	0.296	0.022 , 0.590
d[2]	1.242	0.847 , 1.626	1.242	0.846 , 1.636
d[3]	-0.239	-0.834 , 0.377	-0.239	-0.841 , 0.399
d[4]	0.636	0.162 , 1.124	0.634	0.166 , 1.127
d[5]	1.491	0.764 , 2.276	1.495	0.761 , 2.285
d[6]	0.603	-0.0316 , 1.23	0.607	-0.020 , 1.260
d[7]	1.509	0.259 , 2.749	1.505	0.205 , 2.729
d[8]	0.433	-0.861 , 1,662	0.434	-0.906 , 1.651
d[9]	1.886	0.788 , 3.020	1.886	0.713 , 2.945
T[1]	0.410	0.354 , 0.466	0.573	0.512 , 0.637
T[2]	0.704	0.609 , 0.796	0.820	0.750 , 0.885
T[3]	0.357	0.222 , 0.509	0.514	0.358 , 0.680
T[4]	0.566	0.438 , 0.693	0.713	0.603 , 0.820
T[5]	0.749	0.604 , 0.885	0.850	0.750 , 0.941
T[6]	0.558	0.391 , 0.710	0.706	0.567 , 0.839
T[7]	0.742	0.514 , 0.941	0.841	0.673 , 0.974
T[8]	0.516	0.229 , 0.793	0.661	0.392 , 0.904
T[9]	0.807	0.630 , 0.949	0.887	0.773 , 0.977

Legenda: HPD = Intervalo de maior densidade *a posteriori*  
T[k] = Probabilidade de resposta ao tratamento *k*  
§Dados dos grupos tratados com MP nos 10 ensaios clínicos incluídos no presente estudo [34], [21], [12], [44] [50], [11], [18], [47], [46], [25]  
†*Myeloma Trialists' Collaborative Group* 1998, [16]



# Capítulo 5

## Conclusões

Embora mieloma múltiplo continue a ser uma doença incurável, a introdução recente de três novos fármacos bortezomib, lenalidomida e talidomida veio transformar a abordagem terapêutica desta doença.

Até 2007 a terapêutica com melfalano em associação com prednisona (MP) era considerada como o tratamento de primeira linha *standard* em doentes idosos e/ou não elegíveis para transplantação de medula óssea. No entanto, estudos recentes conduzidos nos últimos anos têm vindo a avaliar novos esquemas terapêuticos envolvendo combinações diversas de fármacos clássicos como melfalano, prednisona ou dexametasona com os novos fármacos bortezomib, lenalidomida e talidomida. Embora vários estudos aleatorizados comparativos tenham claramente demonstrado a superioridade da associação melfalano, prednisona e talidomida (MPT) em comparação com MP quanto à sobrevivência global e sobrevivência livre de progressão de doença ([34], [21]), [12]), existem outras associações terapêuticas que têm revelado resultados igualmente promissores no tratamento destes doentes.

Encontramo-nos portanto perante um problema de decisão clínica de escolha entre múltiplas opções terapêuticas possíveis que não é facilmente resolúvel com recurso às metodologias clássicas da meta-análise, baseadas na com-

paração directa entre 2 tratamentos.

A esta questão acresce ainda outra dificuldade relacionada com o facto de não existir evidência directa sobre comparações consideradas relevantes, ou seja, este problema clínico caracteriza-se pela escassez de ensaios clínicos aleatorizados de comparação directa entre as terapêuticas de interesse.

Depois de realizada uma revisão da literatura com o objectivo de identificar e seleccionar estudos relevantes para o problema em estudo, neste trabalho, foi ainda proposta a utilização de um modelo que, mediante combinação de evidência directa e indirecta, permitiu a comparação simultânea das múltiplas opções terapêuticas.

Os resultados obtidos são consistentes com o esperado em relação aos tratamentos MP e Dex, que apresentaram chances de resposta mais baixas em relação a todos os outros tratamentos. Também no que concerne à comparação MPT vs. MP, os resultados obtidos são coerentes com o esperado, tendo ficado demonstrado um benefício inequívoco do tratamento com MPT quanto à taxa global de resposta (razão das chances de resposta, 3.53; intervalo HPD 95%, 2.22 a 4.94). Neste estudo, são ainda de salientar os resultados promissores obtidos em relação aos tratamentos MPV-T e RD que, não obstante, e tal como já anteriormente referido, devem ser encarados com precaução.

Por outro lado, os esquemas terapêuticos TD e TPV revelaram resultados inferiores ao esperado. Por último, os resultados parecem indicar que mel-falano, um fármaco clássico no tratamento de mieloma múltiplo, continua a ser um componente importante nos esquemas terapêuticos contendo os novos agentes.

Uma das principais limitações deste estudo relaciona-se com a escassez de dados. Adicionalmente, e do ponto de vista clínico, a escolha da resposta

ao tratamento como *endpoint* de avaliação da eficácia apresenta algumas limitações na medida em que se trata de uma variável *surrogate* cuja relação com *time-to-event endpoints* como a sobrevivência global ou sobrevivência livre de doença, mais relevantes do ponto de vista clínico, não está estabelecida. Por último, seria ainda importante integrar na análise outros aspectos relevantes na decisão clínica como por exemplo a toxicidade do tratamento.

A metodologia de análise assentou em dois pressupostos centrais, a homogeneidade da variância e o pressuposto de consistência entre evidência directa e indirecta. Estes pressupostos são consequência das limitações encontradas na estrutura dos dados, na medida em que é a escassez de informação de comparação directa que cria a necessidade de recorrer a comparações indirectas e o número reduzido de estudos limita naturalmente qualquer tentativa de estabelecer uma estrutura de variância-convariância mais complexa. Não obstante, seria desejável desenvolver metodologias de avaliação da plausibilidade destes pressupostos.

Outra limitação deste modelo assenta no facto de dar igual peso a todos os estudos não sendo possível incorporar informação relevante sobre a "qualidade" dos mesmos. De facto, os resultados sobre os dois tratamentos MPV-T e RD foram obtidos com base em informação, publicada apenas na forma de resumo, proveniente de resultados preliminares de um estudo que ainda está em curso e de outro estudo que foi terminado prematuramente. Este aspecto vem assim salientar a importância de uma selecção criteriosa dos estudos atendendo não só a aspectos clínicos e metodológicos mas também atendendo à qualidade da informação publicada na literatura. Não obstante, a grande amplitude dos intervalos HPD das razões das chances de resposta envolvendo estes tratamentos é um indício de incerteza que dever ser considerado na interpretação dos resultados.

Para além dos aspectos acima referidos, é ainda importante referir a pos-

sibilidade de existência de outros vieses dificilmente avaliáveis como por exemplo o viés de publicação.

Esta abordagem possibilita a realização de comparações que nunca foram e que muito provavelmente nunca virão a ser realizadas no âmbito de ensaios clínicos de comparação directa.

Ao permitir a avaliação simultânea de múltiplas opções terapêuticas, mediante integração de toda a evidência considerada relevante para um dado problema clínico, esta metodologia oferece várias potencialidades enquanto ferramenta auxiliar para a tomada de decisões clínicas. Adicionalmente, esta metodologia poderá ainda contribuir para o desenvolvimento de estudos futuros por exemplo na selecção de comparadores com relevância na prática clínica ou, ao permitir estimar diferenças esperadas entre os tratamentos, no cálculo amostral. Por último, aplicando conceitos ligados à teoria da decisão como o valor da informação, esta metodologia poderá ainda auxiliar na identificação de áreas de investigação prioritárias.

Capítulo **6**

Referências bibliográficas

# Bibliografia

- [1] International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*, 20(10):1–7, 2006.
- [2] Finn Wisloff Alastair Smith and Diana Samson. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. *British Journal of Haematology*, 132(4):410–51, 2006.
- [3] H Avet-Loiseau, M Attal, P Moreau, C Charbonnel, and et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myélome. *Blood*, 109:3489–3495, 2007.
- [4] Joan Bladé, Diana Samson, Donna Reece, and Jane Apperley et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haematopoietic stem cell transplanation. *British Journal of Haematology*, 102:1115–1123, 1998.
- [5] Deborah M Caldwell, AE Ades, and JP Higgins. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *British Medical Journal*, 331:897–900, 2005.
- [6] The Cochrane Collaboration. <http://www.cochrane-handbook.org/>, Acedido em Junho de 2009.

- 
- [7] G. Cook, R. E. Clark, T. C. M. Morris, M. Robertson, and et al. A randomized study (WOS MM1) comparing the oral regime Z-Dex (idarubicin and dexametasone) with vincristine, adriamycin and dexamethasone as induction therapy for newly diagnosed patients with multiple myeloma. *British Journal of Haematology*, 126:792–798, 2004.
- [8] M. A. Dimopoulos, A. Pouli, K. Zervas, V. Grigoraki, A. Symeonidis, and et al. Prospective randomized comparison of vincristine, doxorubicin and dexamethasone (VAD) administered as intravenous bolus injection and VAD with liposomal doxorubicin as first-line treatment in multiple myeloma . *Journal of Clinical Oncology*, 24(3):431–436, 2006.
- [9] Trevor Baglin Drew Provan, Charles R. J. Singer and John Lilleyman. *Oxford Handbook of Clinical Haematology*. Oxford University Press, Oxford, UK, 2004.
- [10] BGM Durie and SE Salmon. A clinical staging system for multiple myeloma. *Cancer*, 36:842–854, 1975.
- [11] Thierry Facon, Jean-Yves Mary, Brigitte Pégourie, and et al. Dexamethasone-based regimens versus melphalan-prednisone for elderly multiple myeloma patients ineligible for high-dose therapy. *Blood*, 107(4):1292–1298, 2006.
- [12] Thierry Facon, Jean Yves Mary, Cyrille Hulin, Lotfi Benboubker, and et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *The Lancet*, 370:1209–1218, 2007.
- [13] MA Gertz, MQ Lacy, A Dispensieri, PR Greipp, and et al. Clinical implications of t(11;14)(q13;q32), t(4;14)(p16.3;q32), and 17p13 in mye-

- loma patients treated with high-dose therapy. *Blood*, 106:2837–2840, 2005.
- [14] P. R. Greipp. Eastern Cooperative Oncology Group E1A00: phase III randomized study of dexamethasone with or without thalidomide in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Clinical Advances in Hematology and Oncology*, 1(3):188–189, 2003.
- [15] Philip R Greipp, Jesus San Miguel, Brian GM Durie, John J Crowley, and et al. International Staging System for multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*, 23(15):3412–3420, 2005.
- [16] Myeloma Trialists’ Collaborative Group. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: An overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. *Journal of Clinical Oncology*, 16(12):3832–3842, 1998.
- [17] Nina Gulbrandsen, A. Waage, Peter Gimsing, I. Turessom, and et al. A randomised placebo controlled study with melphalan/prednisone versus melphalan/prednisone/thalidomide: quality of life and toxicity. In *EHA Annual Meeting Abstracts*, 2008.
- [18] J.M Hernandez, R Garcia-Sanz, E. Golvano, J. Bladé, and et al. Randomized comparison of dexametasone combined with melphalan versus melphalan with prednisone in the treatment of elderly patients with multiple myeloma. *British Journal of Haematology*, 127:159–164, 2004.
- [19] Lisa K. Hicks, Adam E. Haynes, Donna E. Reece, Irwin R. Walker, and et al. A meta-analysis and systematic review of thalidomide for patients with previously untreated multiple myeloma. *Cancer Treatment Reviews*, 34:442–452, 2008.
- [20] Julian PT Higgins and Anne Whitehead. Borrowing strength from



- external trials in a meta-analysis. *Statistics in Medicine*, 15:2733–2749, 1996.
- [21] Cyrille Hulin, Thierry Facon, Philippe Rodon, Brigitte Pegourie, and et al. Efficacy of melphalan and prdnisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. *Journal of Clinical Oncology*, 27(22):3664–3670, 2009.
- [22] Paul C. Lambert, Alex J Sutton, Paul R Burton, Keith R Abrams, and David R Jones. How vague is vague? A simulation study of the impact of the use of vague prior distributions in MCMC using WinBUGS. *Statistics in Medicine*, 24:2401–2428, 2005.
- [23] Guobing Lu and A.E. Ades. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Statistics in Medicine*, 23:3105–3124, 2004.
- [24] Guobing Lu and A.E. Ades. Assessing evidence inconsistency in mixed treatment comparisons. *Journal of the American Statistical Association*, 101(474):447–459, 2006.
- [25] Heinz Ludwig, Roman Hajek, Elena Tóthová, Johannes Drach, and et al. Thalidomide-dexametasone compared with melphalan-prednisolone in elderly patients with multiple myeloma. *Blood*, 113(15):3435–3442, 2009.
- [26] Thomas Lumley. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. *Statistics in Medicine*, 21:2313–2324, 2002.
- [27] D.J. Lunn, A. Thomas, N. Best, and D. Spiegelhalter. WinBUGS – a Bayesian modelling framework: concepts, structure, and extensibility. *Statistics and Computing*, 10:325–337, 2000.

- [28] F. Berrino et al. M. Sant, T. Aureleid. Eurocare-3: Survival of cancer patients diagnosed 1990-94 - results and c commentary. *Annals of Oncology*, 14(Supplement 5):v61–v118, 2003.
- [29] Maria-Victoria Mateos, Albert Oriol, Joaquin Martinez, Maria-Teresa Cibeira, and et al. Bortezomib (Velcade)-Melphalan-Prednisone (VMP) versus Velcade-Thalidomide-Prednisone (VTP) in elderly untreated multiple myeloma (MM) patients. In *EHA Annual Meeting Abstracts*, 2009.
- [30] Registo Oncológico Nacional. *Registo Oncológico Nacional 2001*. Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil, 2008.
- [31] A Palumbo and SV Rajkumar. Treatment of newly diagnosed myeloma. *Leukemia*, 23:449–456, 2009.
- [32] A. P. Palumbo, S. Bringhen, D. Rossi, S. Berretta, V. Montefusco, J. Peccatori, M. Galli, A. Carella, P. Omede, M. Boccadoro, and Italian Multiple Myeloma Network (GIMEMA). A phase III study of VMPT versus VMP in newly diagnosed elderly myeloma patients. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*, 27(15S):8515–, 2009. URL <http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/27/15S/8515>.
- [33] Antonio Palumbo, Sara Bringhen, Tommaso Caravita, Emanuela Merla, and et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *The Lancet*, 367:825–831, 2006.
- [34] Antonio Palumbo, Sara Bringhen, Anna M. Liberatti, Tommaso Caravita, and et al. Oral melphalan, prednisone and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomized controlled trial. *Blood*, 112(8):3107–3114, 2008.

- [35] Carlos Daniel Paulino, M. Antónia Amaral Turkman, and Bento Murteira. *Estatística Bayesiana*. Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa, 2003.
- [36] C.A. Porter and R. M. Rifkin. Clinical benefits and economic analysis of pegylated liposomal doxorubicin/vincristine/dexamethasone versus doxorubicin/vincristine/dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Clinical Lymphoma Myeloma*, 7(suppl 4):s150–s155, 2007.
- [37] R Development Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2006. URL <http://www.R-project.org>. ISBN 3-900051-07-0.
- [38] S. V. Rajkumar, S Jacobus, N. Callander, R. Fonseca, and et al. Randomized trial of lenalidomide plus high-dose dexametasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone in newly diagnosed myeloma (E4A03), a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. In *ASCO Annual Meeting Abstracts*, 2008.
- [39] S. Vincent Rajkumar, Suzannes R. Hayman, Martha Q. Lacy, and et al. Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed patients. *Blood*, 106(13):4050–4053, 2005.
- [40] S. Vincent Rajkumar, Emily Blood, David Vesole, Rafael Fonseca, and Philip R. Greipp. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexametasone compared with dexametasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: A clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group . *Journal of Clinical Oncology*, 24(3):431–436, 2006.
- [41] S. Vincent Rajkumar, Laura Rosiñol, Mohamad Hussein, John Cata-

- lano, and et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled study of thalidomide plus dexametasone compared with dexametasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*, 26(13):2171–2177, 2008.
- [42] Paul G Richardson, Constantine Mitsiades, Robert Schlossman, and et al. New drugs for myeloma. *The Oncologist*, 12:664–689, 2007.
- [43] Robert M Rifkin, Stephanie A Gregory, Ann Mohrbacher, and Mohammad A. Hussein. Pegylated liposomal doxorubicin, vincristine, and dexamethasone provide significant reduction in toxicity compared with doxorubicin, vincristine, and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Cancer*, 106(4):848–858, 2006.
- [44] Stefano Sacchi, Raffaella Marchselli, Samantha Pozzi, Alessia Bari, and et al. A randomized phase II study (GISL-MM03 Trial) with oral Melphalan+Prednisone (MP) versus Melphalan+Prednisone+Thalidomide (MPT) for newly diagnosed elderly patients with multiple myeloma. In *EHA Annual Meeting Abstracts*, 2009.
- [45] Geaorgia Salanti, Julian PT Higgins, AE Ades, and John PA Ioannidis. Evaluation of networks of randomized trials. *Statistical Methods in Medical Research*, 17:279–301, 2007.
- [46] Jesús F San Miguel, Rudolf Schlag, Nuriet K. Khuageva, Meletios A Dimopoulos, and et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*, 359(9):906–917, 2008.
- [47] Chaim Shustik, Andrew Belch, Sue Robinson, Sheldom H Rubin, Sean P. Dolan, and et al. A randomized comparison of melphalan with prednisone or dexamethasone as induction therapy and dexamethasone

- or observation as maintenance therapy in multiple myeloma: NCIC CTG MY.7. *British Journal of Haematology*, 136:203–211, 2006.
- [48] Brian J. Smith. boa: An R Package for MCMC Output Convergence Assessment and Posterior Inference. *Journal of Statistical Software*, 21(11):1–37, 2007.
- [49] Fujian Song, Douglas G Altman, Anne-Marie Glenny, and Jonathan J Deeks. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *British Medical Journal*, 326:472–476, 2003.
- [50] P. Wijermans, M. Schaafsma, Y. van Norden, R. Ammerlaan, S. Wittebol, H. Sinnige, Sonja Zweegman, M. van Marwijk Kooi, R. Van der Griend, H. Lokhorst, and P. Sonneveld. Melphalan + Prednisone Versus Melphalan + Prednisone + Thalidomide in Induction Therapy for Multiple Myeloma in Elderly Patients: Final Analysis of the Dutch Cooperative Group HOVON 49 Study. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 112(11):649–, 2008. URL <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;112/11/649>.
- [51] K. Zervas, D. Mihou, E. Katodritou, A. Pouli, C.H. Mitsouli, and et al. VAD-doxil versus VAD-doxil plus thalidomide as initial treatment for multiple myeloma: results of a multicenter randomized trial of the Greek myeloma study group. *Annals of Oncology*, 18(8):1369–1375, 2007.
- [52] F Zhan, Y Huang, S Colla, JP Stewart, and et al. The molecular classification of multiple myeloma. *Blood*, 108:2020–2028, 2006.
- [53] Jeffrey A. Zonder, John Crowley, Mohamad A. Hussein, Vanessa Boilejack, Dennis F. Moore, Brock F. Whittenberger, Muneer H. Abidi,

Brian G.M. Durie, and Bart Barlogie. Superiority of Lenalidomide (Len) Plus High-Dose Dexamethasone (HD) Compared to HD Alone as Treatment of Newly-Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): Results of the Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled SWOG Trial S0232. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 110(11): 77–, 2007. URL <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;110/11/77>.

## Apêndice **A**

### Filtro de pesquisa bibliográfica

A pesquisa de artigos foi realizada na base de dados electrónica MEDLINE utilizando o PubMed (disponível online em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) em 9 de Junho de 2009 com recurso à sintaxe abaixo discriminada.

Foram aplicados dois filtros de pesquisa para identificação de publicações de ensaios clínicos aleatorizados da Cochrane Collaboration (versão de 2008) especificamente desenvolvidos para maximizar sensibilidade (pesquisa #15) e para maximizar sensibilidade e especificidade (pesquisa #16).

Atendendo ao elevado número de artigos identificados na pesquisa #15 (5291) optou-se por utilizar apenas o filtro de máxima sensibilidade e especificidade (pesquisa #16) ao qual foram ainda aplicados limites adequados ao tipo de estudos que se pretendia identificar (pesquisa #17 que identificou 684 artigos).

Por último, foram ainda feitas pesquisas direccionadas para identificar estudos em mieloma múltiplo de tratamento de primeira linha (pesquisas #18 e #20) cujos resultados foram cruzados com a pesquisa #17. No entanto, como nenhum dos estudos identificados por esta via (49 artigos na pesquisa

#20 e 14 na #21) cumpria os critérios de elegibilidade optou-se por rever os resumos dos 684 artigos identificados em #17.

# Pesquisa	Descrição	Resultados
#1	Search: randomized controlled trial [pt]	268393
#2	Search: controlled clinical trial [pt]	78640
#3	Search: randomized [tiab]	201434
#4	Search: placebo [tiab]	118160
#5	Search: drug therapy [sh]	1299501
#6	Search: randomly [tiab]	140593
#7	Search: trial [tiab]	237761
#8	Search: groups [tiab]	969498
#9	Search: #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8	2480140
#10	Search: trial [ti]	82053
#11	Search: clinical trials as topic [mesh: noexp]	142248
#12	Search: #1 or #2 or #3 or #4 or #6 or #10 or #11	650886
#13	Search: humans [mh]	10640096
#14	Search: multiple myeloma [major]	19184
#15	Search: #9 and #13 and #14	5291
#16	Search: #12 and #13 #14	1074
#17	Search: #12 and #13 #14 Limits: Clinical Trial, Meta-analysis, Randomized Controlled Trial, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, Comparative Study, Controlled Clinical Trial	684
#18	Search: multiple myeloma[major] and drug therapy[sh] and "newly diagnosed" Limits: Clinical Trial, Meta-analysis, Randomized Controlled	123

*continua na página seguinte*



*continuação da página anterior*

# Pesquisa	Descrição	Resultados
	Trial, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, Comparative Study, Controlled Clinical Trial	
#19	Search: multiple myeloma[major] and drug therapy[sh] and ("initial therapy" or "initial treatment") Limits: Clinical Trial, Meta-analysis, Randomized Controlled Trial, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, Comparative Study, Controlled Clinical Trial	38
#20	Search: #18 not #17	49
#21	Search: #19 not #17	14

Tabela A.1: Sintaxe da pesquisa bibliográfica realizada no PubMed

# Apêndice **B**

## Critérios de avaliação de resposta à terapêutica

### Critérios de resposta EBMT

De acordo com os critérios EBMT [4], a resposta à terapêutica compreende três subcategorias principais: resposta completa (RC), resposta parcial (RP) e resposta mínima (RM).

No âmbito deste estudo, à semelhança da prática clínica usual, as únicas subcategorias que se enquadram na resposta objectiva à terapêutica são a resposta completa e a resposta parcial.

Uma **resposta completa (RC)** corresponde à verificação simultânea dos seguintes critérios:

- Ausência de paraproteína monoclonal no soro e na urina avaliada por imunofixação e mantida por um período mínimo de 6 semanas. A presença de bandas oligoclonais consistentes com uma reconstituição imunitária oligoclonal não exclui resposta completa;
- Aspirado ou biopsia medular com  $< 5\%$  de plasmócitos;

- Ausência de novas lesões ósseas e não progressão das lesões pré-existentes;
- Desaparecimento de quaisquer plasmacitomas nos tecidos moles.

Uma **resposta parcial (RP)** corresponde   verifica o simultânea dos seguintes cr terios:

- Redu o do nível sérico de paraproteína monoclonal em pelo menos 50% mantida durante um período mínimo de 6 semanas;
- Redu o da excre o urinária de cadeias leves em pelo menos 90% ou para valores inferiores a 200mg, avaliada na urina de 24 horas e mantida por um período mínimo de 6 semanas;
- Ausência de novas lesões ósseas e não progressão das lesões pré-existentes;
- Se aplicável, redu o da dimensão de plasmacitomas nos tecidos moles em pelo menos 50%;
- Apenas nos casos de mieloma não-secretor, redu o em pelo menos 50% do número de plasmócitos detectados no aspirado ou biopsia medulares mantida durante pelo menos 6 semanas.

### Crêterios de resposta IMWG

Os cr terios de resposta   terapêutica IMWG [1] definem 4 subcategorias de resposta: resposta completa estrita; resposta completa; resposta parcial muito boa e resposta parcial. No âmbito deste estudo,   semelhança da prática clínica usual, foram apenas consideradas as subcategorias resposta completa e resposta parcial.

Uma **resposta completa (RC)** corresponde   verifica o simultânea dos seguintes cr terios:

- Ausência de paraproteína monoclonal no soro e na urina avaliada por imunofixa o;

- Aspirado ou biopsia medular com  $< 5\%$  de plasmócitos;
- Ausência de novas lesões ósseas e não progressão das lesões pré-existentes;
- Desaparecimento de quaisquer plasmacitomas nos tecidos moles.

Uma **resposta parcial (RP)** corresponde à verificação simultânea dos seguintes critérios:

- Redução do nível sérico de paraproteína monoclonal em pelo menos 50%;
- Redução da excreção urinária de cadeias leves em pelo menos 90% ou para valores inferiores a 200mg, avaliada na urina de 24 horas;
- Não aparecimento de novas lesões ósseas e não progressão das lesões pré-existentes;
- Se aplicável, redução da dimensão de plasmacitomas nos tecidos moles em pelo menos 50%;
- Se, na fase pré-tratamento, a paraproteína monoclonal não for mensurável no soro nem na urina, considerar a diminuição em pelo menos 50% da diferença entre níveis de cadeias leves livres envolvidas e não envolvidas ao invés da paraproteína monoclonal;
- Se, na fase pré-tratamento, a paraproteína monoclonal e as cadeias leves não forem mensuráveis mas a percentagem de plasmócitos na medula  $\geq 30\%$ , considerar redução em pelo menos 50% dos plasmócitos no aspirado ou biopsia medular.

### Critérios de resposta ECOG

Estes critérios foram referenciados no artigo de Rajkumar *et al.*, 2006 [40]. Segundo estes critérios uma resposta objectiva ao tratamento deverá corresponder cumulativamente aos seguintes critérios:

- Redução do nível sérico de paraproteína monoclonal em pelo menos 50%;
- Redução da excreção urinária de cadeias leves em pelo menos 50% em relação ao valor pré-tratamento;
- Nos casos com doença mensurável apenas na urina, redução da excreção urinária de cadeias leves em pelo menos 90% avaliada na urina de 24 horas;
- As respostas devem ser confirmadas mediante duas avaliações consecutivas espaçadas pelo menos 2 semanas;
- Não aparecimento de novas lesões ósseas e não progressão das lesões pré-existentes;
- Não aparecimento de novos plasmacitomas nem progressão dos pré-existentes.

## Apêndice C

# Avaliação da Convergência - Modelo de efeitos aleatórios

Este anexo contém os resultados dos testes de diagnóstico da convergência do método de amostragem de Gibbs para o modelo de efeitos aleatórios.

Esta avaliação foi feita considerando duas cadeias paralelas após um total de 350.000 iterações com um espaçamento entre iterações (*thin*) igual a 30 e período de aquecimento (*burn-in*) de 50.000.

A análise dos gráficos em anexo e os resultados dos testes de convergência indicam que alguns parâmetros apresentam problemas de convergência. Embora estes resultados obriguem a uma certa precaução na interpretação de alguns resultados, trata-se de uma questão incontornável intimamente relacionada com a escassez de dados.

**BROOKS, GELMAN, AND RUBIN CONVERGENCE DIAGNOSTICS:**

Iterations used = 2e+05:349970

Potential Scale Reduction Factors

```

-----
      d[2]      d[3]      d[4]      d[5]      d[6]      d[7]      d[8]      d[9]
0.9999304 0.9999756 0.9999252 0.9999003 0.9999190 0.9999504 0.9999277 0.9999781

      mA      mu[1]      mu[10]      mu[11]      mu[12]      mu[13]      mu[14]      mu[15]
0.9999796 0.9999003 1.0001426 1.0000185 1.0004781 0.9999504 0.9999658 0.9999620

      mu[2]      mu[3]      mu[4]      mu[5]      mu[6]      mu[7]      mu[8]      mu[9]
1.0002871 1.0008856 1.0004176 1.0000040 0.9999001 0.9999577 0.9999293 1.0005875

      or[1,2]   or[1,3]   or[1,4]   or[1,5]   or[1,6]   or[1,7]   or[1,8]   or[1,9]
0.9999673 0.9999374 0.9999405 0.9999801 0.9999053 0.9999002 0.9999038 0.9999031

      or[2,3]   or[2,4]   or[2,5]   or[2,6]   or[2,7]   or[2,8]   or[2,9]   or[3,4]
0.9999541 0.9999355 1.0000045 0.9999030 0.9999000 0.9999084 0.9999001 0.9999539

      or[3,5]   or[3,6]   or[3,7]   or[3,8]   or[3,9]   or[4,5]   or[4,6]   or[4,7]
0.9999065 0.9999332 0.9999236 0.9999001 0.9999060 0.9999585 0.9999015 0.9999044

      or[4,8]   or[4,9]   or[5,6]   or[5,7]   or[5,8]   or[5,9]   or[6,7]   or[6,8]
0.9999008 0.9999082 0.9999001 0.9999000 0.9999392 0.9999598 0.9999219 0.9999382

      or[6,9]   or[7,8]   or[7,9]   or[8,9]      sd      sd.MP
0.9999016 0.9999477 0.9999003 0.9999058 1.0001048 0.9999807

```

Multivariate Potential Scale Reduction Factor = 1.005701+0i

Corrected Scale Reduction Factors

```

-----
      Estimate      0.975
d[2]      1.0000884 1.0002108
d[3]      1.0000940 1.0003982
d[4]      0.9999505 1.0000521
d[5]      1.0004097 1.0004108
d[6]      0.9999628 1.0000395
d[7]      1.0000389 1.0002419
d[8]      0.9999347 1.0000460
d[9]      1.0001617 1.0004764
mA      1.0003362 1.0006571
mu[1]     0.9999808 0.9999819
mu[10]    1.0011055 1.0020856
mu[11]    1.0000516 1.0005282
mu[12]    1.0004862 1.0028092
mu[13]    1.0000918 1.0002949
mu[14]    0.9999798 1.0002444
mu[15]    1.0003461 1.0005958
mu[2]     1.0004485 1.0020057
mu[3]     1.0009146 1.0048711
mu[4]     1.0004682 1.0025488
mu[5]     1.0000049 1.0004231
mu[6]     0.9999356 0.9999359
mu[7]     0.9999925 1.0002246
mu[8]     0.9999455 1.0000635
mu[9]     1.0005894 1.0033511
or[1,2]   1.0008117 1.0010837
or[1,3]   1.0020479 1.0022001
or[1,4]   1.0002458 1.0004090
or[1,5]   1.0023082 1.0026339
or[1,6]   0.9999550 0.9999764
or[1,7]   1.0000794 1.0000803
or[1,8]   1.0009746 1.0009900
or[1,9]   1.0071573 1.0071700
or[2,3]   1.0115065 1.0117368
or[2,4]   1.0002075 1.0003505
or[2,5]   1.0038755 1.0043035
or[2,6]   1.0000946 1.0001068
or[2,7]   1.0009461 1.0009461

```

```

or[2,8] 1.0066831 1.0067180
or[2,9] 1.0038684 1.0038688
or[3,4] 1.0006748 1.0008925
or[3,5] 1.0148808 1.0149088
or[3,6] 1.0000674 1.0002011
or[3,7] 1.0044538 1.0045509
or[3,8] 1.0040030 1.0040036
or[3,9] 1.0194450 1.0194715
or[4,5] 1.0017122 1.0019495
or[4,6] 1.0004955 1.0005016
or[4,7] 1.0038144 1.0038323
or[4,8] 1.0014444 1.0014478
or[4,9] 1.0060230 1.0060571
or[5,6] 1.0000786 1.0000789
or[5,7] 1.0253633 1.0253633
or[5,8] 0.9999414 1.0000990
or[5,9] 1.0002410 1.0004818
or[6,7] 1.0015443 1.0016331
or[6,8] 1.0006234 1.0007775
or[6,9] 1.0057654 1.0057722
or[7,8] 1.0064904 1.0066883
or[7,9] 1.0113956 1.0113969
or[8,9] 1.0010186 1.0010422
sd      1.0008821 1.0017088
sd.MP   1.0006337 1.0009592
    
```

**GEWEKE CONVERGENCE DIAGNOSTIC:**

=====

Fraction in first window = 0.1  
 Fraction in last window = 0.5

Chain: RECODA1C.Chain1::RECODA1C.Chain2

-----

	d[2]	d[3]	d[4]	d[5]	d[6]	d[7]
Z-Score	-1.95055932	-0.7429234	0.7606593	0.05035633	-0.8789903	-1.6698578
p-value	0.05110949	0.4575280	0.4468606	0.95983844	0.3794065	0.0949475

	d[8]	d[9]	mA	mu[1]	mu[10]	mu[11]
Z-Score	0.7023990	1.1825470	-0.1496648	0.4905665	-0.0202311	-2.689781781
p-value	0.4824304	0.2369887	0.8810291	0.6237331	0.9838590	0.007149876

	mu[12]	mu[13]	mu[14]	mu[15]	mu[2]	mu[3]
Z-Score	-1.88087723	2.26549837	-0.1021765	0.2820624	-0.4504231	-0.5994661
p-value	0.05998862	0.02348211	0.9186166	0.7778956	0.6524054	0.5488621

	mu[4]	mu[5]	mu[6]	mu[7]	mu[8]	mu[9]
Z-Score	0.2292204	1.3177787	-0.6042783	0.3728565	0.6387781	-0.2675894
p-value	0.8186976	0.1875777	0.5456586	0.7092553	0.5229673	0.7890154

	or[1,2]	or[1,3]	or[1,4]	or[1,5]	or[1,6]	or[1,7]
Z-Score	-1.94433256	-0.9435084	1.0710052	-0.06371917	-0.6351687	-2.27228624
p-value	0.05185536	0.3454209	0.2841671	0.94919384	0.5253184	0.02306923

	or[1,8]	or[1,9]	or[2,3]	or[2,4]	or[2,5]	or[2,6]
Z-Score	0.5092225	1.2128790	0.0389489	1.98532231	0.5486333	0.1574807
p-value	0.6105963	0.2251761	0.9689311	0.04710862	0.5832571	0.8748660

	or[2,7]	or[2,8]	or[2,9]	or[3,4]	or[3,5]	or[3,6]
Z-Score	-1.66494673	0.9286229	1.5568785	1.109638	0.3396364	-0.1124546
p-value	0.09592338	0.3530846	0.1194993	0.267155	0.7341303	0.9104630

	or[3,7]	or[3,8]	or[3,9]	or[4,5]	or[4,6]	or[4,7]
Z-Score	-1.75248626	0.6536566	0.8860013	-0.2348695	-1.4434528	-1.89101873
p-value	0.07969023	0.5133331	0.3756168	0.8143100	0.1488930	0.05862184

	or[4,8]	or[4,9]	or[5,6]	or[5,7]	or[5,8]	or[5,9]
Z-Score	0.3839464	0.9868581	-1.3874846	-2.28982901	1.0315977	1.65697295
p-value	0.7010181	0.3237122	0.1652940	0.02203123	0.3022606	0.09752495

	or[6,7]	or[6,8]	or[6,9]	or[7,8]	or[7,9]	or[8,9]
Z-Score	-2.03257822	-0.1347623	0.9287661	0.3321644	-0.4345882	0.2171883
p-value	0.04209515	0.8927998	0.3530103	0.7397651	0.6638614	0.8280616



sd      sd.MP  
 Z-Score 0.06984315 1.5003218  
 p-value 0.94431850 0.1335311

**HEIDLEBERGER AND WELCH STATIONARITY AND INTERVAL HALFWIDTH TESTS:**

Halfwidth test accuracy = 0.1

Chain: RECODA1C.Chain1::RECODA1C.Chain2

	Stationarity Test	Keep	Discard	C-von-M	Halfwidth Test	Mean	Halfwidth
d[2]	passed	10033	0	0.26036787	passed	1.24557124	0.003034132
d[3]	passed	10033	0	0.09910585	passed	-0.24263632	0.003694028
d[4]	passed	10033	0	0.08096722	passed	0.63450664	0.003029962
d[5]	passed	10033	0	0.07056090	passed	1.49775025	0.006472205
d[6]	passed	10033	0	0.06605149	passed	0.60589144	0.004548094
d[7]	passed	10033	0	0.13497817	passed	1.50479576	0.009260449
d[8]	passed	10033	0	0.14299650	passed	0.43756136	0.010172606
d[9]	passed	10033	0	0.37247200	passed	1.88768572	0.008770141
mA	passed	10033	0	0.06287017	passed	-0.36504119	0.001721293
mu[1]	passed	10033	0	0.11460115	passed	0.12545024	0.001951904
mu[10]	passed	10033	0	0.10220061	passed	0.05088184	0.002061899
mu[11]	passed	9030	1003	0.08809606	passed	-0.35530257	0.002520290
mu[12]	passed	10033	0	0.26780283	passed	-0.19000364	0.001581136
mu[13]	passed	10033	0	0.11013098	passed	0.05413419	0.003739859
mu[14]	passed	10033	0	0.20220061	passed	2.11311088	0.004899890
mu[15]	passed	10033	0	0.08259867	passed	1.25799070	0.002612793
mu[2]	passed	10033	0	0.27706636	passed	-0.85082279	0.002487075
mu[3]	passed	6021	4012	0.41538802	passed	-0.55014699	0.003012728
mu[4]	passed	10033	0	0.07299473	passed	0.10379750	0.002606889
mu[5]	passed	10033	0	0.07589346	passed	-0.21647246	0.002025699
mu[6]	passed	10033	0	0.11524361	passed	-0.42559696	0.002105276
mu[7]	passed	10033	0	0.04699026	passed	-0.86644890	0.002907615
mu[8]	passed	10033	0	0.14806059	passed	-0.53702122	0.001688278
mu[9]	passed	10033	0	0.23397145	passed	-0.49717637	0.001414665
or[1,2]	passed	10033	0	0.28573324	passed	3.54324843	0.011292757
or[1,3]	passed	10033	0	0.11187925	passed	0.82266557	0.003307671
or[1,4]	passed	10033	0	0.07261077	passed	1.94141344	0.006536304
or[1,5]	passed	10033	0	0.11169375	passed	4.79840644	0.035229716
or[1,6]	passed	10033	0	0.07351672	passed	1.92943762	0.009830734
or[1,7]	passed	10033	0	0.18496819	passed	5.51690095	0.064922299
or[1,8]	passed	10033	0	0.03328452	passed	1.89365064	0.023875846
or[1,9]	passed	10033	0	0.19260003	passed	7.77425207	0.102608947
or[2,3]	passed	10033	0	0.10504877	passed	0.24147024	0.001246703
or[2,4]	passed	10033	0	0.13967243	passed	0.56980839	0.002713120
or[2,5]	passed	10033	0	0.09741272	passed	1.40855413	0.011722332
or[2,6]	passed	10033	0	0.06182358	passed	0.56616055	0.003319496
or[2,7]	passed	10033	0	0.10736488	passed	1.62253728	0.021792926
or[2,8]	passed	10033	0	0.05302193	passed	0.55605451	0.007696286
or[2,9]	passed	10033	0	0.17919254	passed	2.28413437	0.032980552
or[3,4]	passed	10033	0	0.09833567	passed	2.55276369	0.013533750
or[3,5]	passed	10033	0	0.13098331	passed	6.42239038	0.050098258
or[3,6]	passed	10033	0	0.13471452	passed	2.41618852	0.008973461
or[3,7]	passed	10033	0	0.12124420	passed	6.68889159	0.060783430
or[3,8]	passed	10033	0	0.06233430	passed	2.54740657	0.037904486
or[3,9]	passed	10033	0	0.10165555	passed	10.42178129	0.147142768
or[4,5]	passed	10033	0	0.15172061	passed	2.61557583	0.022628150
or[4,6]	passed	10033	0	0.06345210	passed	1.04144572	0.006669649
or[4,7]	passed	10033	0	0.16530121	passed	2.95802187	0.039022927
or[4,8]	passed	10033	0	0.04375849	passed	1.03049316	0.013642660
or[4,9]	passed	10033	0	0.28231705	passed	4.23838020	0.057755090
or[5,6]	passed	10033	0	0.14382296	passed	0.46400006	0.004421486
or[5,7]	passed	10033	0	0.15024363	passed	1.34395386	0.028195228
or[5,8]	passed	10033	0	0.09681126	passed	0.39524601	0.003472154
or[5,9]	passed	10033	0	0.31491344	passed	1.61491516	0.011538287
or[6,7]	passed	10033	0	0.18139229	passed	2.96508410	0.030556434
or[6,8]	passed	10033	0	0.08002346	passed	1.09401140	0.016771138
or[6,9]	passed	10033	0	0.13211468	passed	4.47957553	0.076638891
or[7,8]	passed	10033	0	0.09304970	passed	0.52199899	0.012800230
or[7,9]	passed	10033	0	0.15329621	passed	2.14220863	0.042203765
or[8,9]	passed	10033	0	0.07766484	passed	5.36611663	0.078811644
sd	passed	10033	0	0.13656902	passed	0.29396803	0.002783021
sd.MP	passed	10033	0	0.17124916	passed	0.30385036	0.001521911

**RAFTERY AND LEWIS CONVERGENCE DIAGNOSTIC:**

Quantile = 0.025  
 Accuracy = +/- 0.005  
 Probability = 0.95

Chain: RECODA1C.Chain1::RECODA1C.Chain2

	Thin	Burn-in	Total	Lower	Bound	Dependence	Factor
d[2]	1	2	3795	3746		1.0130806	
d[3]	1	2	3742	3746		0.9989322	
d[4]	1	2	3773	3746		1.0072077	
d[5]	1	2	3727	3746		0.9949279	
d[6]	1	2	3712	3746		0.9909237	
d[7]	1	2	3727	3746		0.9949279	
d[8]	1	2	3742	3746		0.9989322	
d[9]	1	2	3788	3746		1.0112120	
mA	1	2	3742	3746		0.9989322	
mu[1]	1	2	3695	3746		0.9863855	
mu[10]	1	2	3742	3746		0.9989322	
mu[11]	1	2	3697	3746		0.9869194	
mu[12]	1	2	3810	3746		1.0170849	
mu[13]	1	2	3817	3746		1.0189536	
mu[14]	1	2	3688	3746		0.9845168	
mu[15]	1	2	3835	3746		1.0237587	
mu[2]	1	2	3882	3746		1.0363054	
mu[3]	1	2	3697	3746		0.9869194	
mu[4]	1	1	3749	3746		1.0008009	
mu[5]	1	2	3810	3746		1.0170849	
mu[6]	1	1	3756	3746		1.0026695	
mu[7]	1	2	3762	3746		1.0042712	
mu[8]	1	2	3681	3746		0.9826482	
mu[9]	1	2	3810	3746		1.0170849	
or[1,2]	1	2	3795	3746		1.0130806	
or[1,3]	1	2	3742	3746		0.9989322	
or[1,4]	1	2	3786	3746		1.0106781	
or[1,5]	1	2	3727	3746		0.9949279	
or[1,6]	1	2	3712	3746		0.9909237	
or[1,7]	1	2	3733	3746		0.9965296	
or[1,8]	1	2	3742	3746		0.9989322	
or[1,9]	1	2	3788	3746		1.0112120	
or[2,3]	1	2	3795	3746		1.0130806	
or[2,4]	1	1	3756	3746		1.0026695	
or[2,5]	1	2	3742	3746		0.9989322	
or[2,6]	1	2	3697	3746		0.9869194	
or[2,7]	1	2	3660	3746		0.9770422	
or[2,8]	1	2	3773	3746		1.0072077	
or[2,9]	1	1	3756	3746		1.0026695	
or[3,4]	1	1	3763	3746		1.0045382	
or[3,5]	1	2	3725	3746		0.9943940	
or[3,6]	1	2	3773	3746		1.0072077	
or[3,7]	1	2	3681	3746		0.9826482	
or[3,8]	1	2	3819	3746		1.0194875	
or[3,9]	1	2	3697	3746		0.9869194	
or[4,5]	1	2	3788	3746		1.0112120	
or[4,6]	1	1	3756	3746		1.0026695	
or[4,7]	1	2	3673	3746		0.9805125	
or[4,8]	1	2	3773	3746		1.0072077	
or[4,9]	1	2	3712	3746		0.9909237	
or[5,6]	1	2	3773	3746		1.0072077	
or[5,7]	1	2	3697	3746		0.9869194	
or[5,8]	1	2	3788	3746		1.0112120	
or[5,9]	1	2	3652	3746		0.9749066	
or[6,7]	1	2	3727	3746		0.9949279	
or[6,8]	1	2	3788	3746		1.0112120	
or[6,9]	1	2	3697	3746		0.9869194	
or[7,8]	1	1	3756	3746		1.0026695	
or[7,9]	1	2	3788	3746		1.0112120	
or[8,9]	1	2	3749	3746		1.0008009	
sd	1	2	3773	3746		1.0072077	
sd.MP	1	2	3740	3746		0.9983983	

SUMMARY STATISTICS:

Bin size for calculating Batch SE and (Lag 1) ACF = 50

Chain: RECODAlC.Chain1

	Mean	SD	Naive SE	MC Error	Batch SE	Batch ACF	0.025	0.5	0.975	MinIter	MaxIter	Sample
d[2]	1.24233738	0.1952807	0.001952807	0.001799063	0.002072746	0.0098411385	0.85259750	1.24200	1.62400000	50000	349970	10000
d[3]	-0.15007219	0.3227257	0.003227257	0.003702286	0.003393778	0.0252153158	-0.77190750	-0.15820	0.50133250	50000	349970	10000
d[4]	0.61866650	0.2399662	0.002399662	0.002103880	0.002517017	0.0057488652	0.15619750	0.61560	1.09907500	50000	349970	10000
d[5]	1.49233485	0.3759581	0.003759581	0.004173959	0.003972824	0.0147805783	0.72129750	1.49700	2.26802500	50000	349970	10000
d[6]	0.66426594	0.3206598	0.003206598	0.003248466	0.003391063	0.0029088398	0.02438350	0.66040	1.31400000	50000	349970	10000
d[7]	1.59737085	0.6434215	0.006434215	0.006978858	0.006828496	0.0091480532	0.35759000	1.57800	2.89605000	50000	349970	10000
d[8]	0.43065237	0.6386358	0.006386358	0.006361259	0.006820431	0.0221513903	-0.86011750	0.43595	1.70910000	50000	349970	10000
d[9]	1.87853347	0.5590710	0.005590710	0.005347189	0.005973998	-0.0081249498	0.74664000	1.87800	2.98207500	50000	349970	10000
mA	-0.36476007	0.1171979	0.001171979	0.001205974	0.001246960	0.0177304423	-0.60040500	-0.36500	-0.13530000	50000	349970	10000
mu[1]	0.12224729	0.1486839	0.001486839	0.001471625	0.001578551	0.0146393255	-0.17672750	0.12380	0.41480250	50000	349970	10000
mu[10]	0.03712404	0.1621568	0.001621568	0.001790846	0.001715273	0.0095789334	-0.27942250	0.03944	0.35290250	50000	349970	10000
mu[11]	-0.35083869	0.1842303	0.001842303	0.002020678	0.001945001	-0.0006989431	-0.71710500	-0.35050	0.00626335	50000	349970	10000
mu[12]	-0.18658585	0.1255082	0.001255082	0.001309106	0.001315065	-0.0178272349	-0.43420750	-0.18735	0.06226800	50000	349970	10000
mu[13]	0.05853326	0.2374597	0.002374597	0.002595800	0.002529786	0.0177872386	-0.41260750	0.05744	0.52410000	50000	349970	10000
mu[14]	2.10864040	0.3274974	0.003274974	0.003469732	0.003509167	0.0283949599	1.49400000	2.09800	2.78600000	50000	349970	10000
mu[15]	1.25945418	0.1581021	0.001581021	0.001504610	0.001664363	0.0107373753	0.95569750	1.25600	1.57900000	50000	349970	10000
mu[2]	-0.85486813	0.1795603	0.001795603	0.001782610	0.001898279	0.0104000798	-1.21100000	-0.85460	-0.50420000	50000	349970	10000
mu[3]	-0.55575456	0.1565564	0.001565564	0.001701956	0.001646283	-0.0169532295	-0.87041500	-0.55665	-0.25039750	50000	349970	10000
mu[4]	0.10673355	0.2268514	0.002268514	0.002070556	0.002401288	0.0009555274	-0.32981750	0.10565	0.55963000	50000	349970	10000
mu[5]	-0.21388617	0.1503811	0.001503811	0.001290796	0.001585090	0.0028055177	-0.50580750	-0.21520	0.08478675	50000	349970	10000
mu[6]	-0.41926897	0.1706909	0.001706909	0.001822809	0.001809564	0.0186204152	-0.76310500	-0.41325	-0.09567675	50000	349970	10000
mu[7]	-0.86145393	0.2063760	0.002063760	0.002034660	0.002183782	0.0102711857	-1.27200000	-0.85745	-0.46088250	50000	349970	10000
mu[8]	-0.53212607	0.1339311	0.001339311	0.001407865	0.001398889	0.0009675906	-0.78990500	-0.53180	-0.26830000	50000	349970	10000
mu[9]	-0.49396591	0.1126471	0.001126471	0.001061498	0.001199768	0.0071237375	-0.71680000	-0.49230	-0.27749500	50000	349970	10000
or[1,2]	3.53040370	0.7017999	0.007017999	0.006527170	0.007456284	0.0059620672	2.34600000	3.46300	5.07500000	50000	349970	10000
or[1,3]	0.90814831	0.3339767	0.003339767	0.003773732	0.003433899	0.0322499752	0.46209750	0.85370	1.65105000	50000	349970	10000
or[1,4]	1.91139866	0.4812052	0.004812052	0.004585277	0.005093799	0.0090317721	1.16900000	1.85100	3.00222500	50000	349970	10000
or[1,5]	4.77918652	2.0123465	0.020123465	0.022344787	0.021307298	0.0064706830	2.05700000	4.46850	9.66307500	50000	349970	10000
or[1,6]	2.04726348	0.7054308	0.007054308	0.007216398	0.007493244	-0.0052628535	1.02497500	1.93600	3.72200000	50000	349970	10000
or[1,7]	6.15039663	5.4950077	0.054950077	0.065378346	0.058678872	0.0010914354	1.42997500	4.84350	18.10075000	50000	349970	10000
or[1,8]	1.89394694	1.5077159	0.015077159	0.016818485	0.016127296	0.0069921977	0.42309250	1.54600	5.52655000	50000	349970	10000
or[1,9]	7.68923027	5.4691340	0.054691340	0.055888834	0.055322224	-0.0232669573	2.10987500	6.54100	19.72150000	50000	349970	10000
or[2,3]	0.26763543	0.1237623	0.001237623	0.001271723	0.001243530	0.0187852093	0.12029750	0.24690	0.53540250	50000	349970	10000
or[2,4]	0.56263616	0.1883949	0.001883949	0.002018613	0.002010562	0.0177624908	0.29029000	0.53410	1.00800000	50000	349970	10000
or[2,5]	1.40788985	0.6912541	0.006912541	0.007472670	0.007256330	0.0087423527	0.54299750	1.28800	3.05500000	50000	349970	10000
or[2,6]	0.60280085	0.2500056	0.002500056	0.002118405	0.002630681	0.0070327334	0.26719500	0.55840	1.21210000	50000	349970	10000
or[2,7]	1.81163613	1.7497956	0.017497956	0.020035463	0.018070437	0.0007320358	0.39498250	1.40600	5.43012500	50000	349970	10000

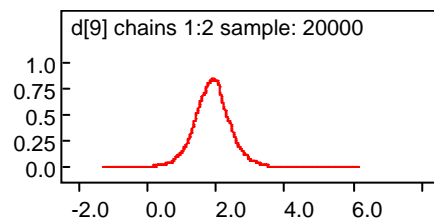
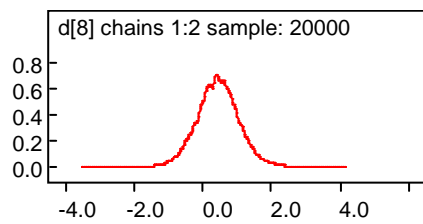
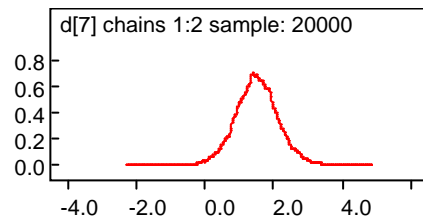
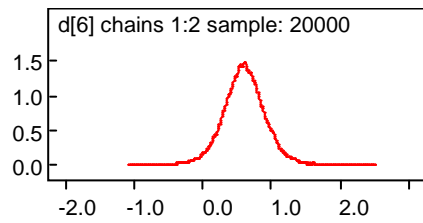
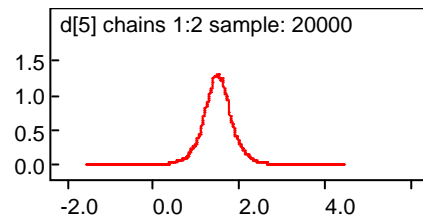
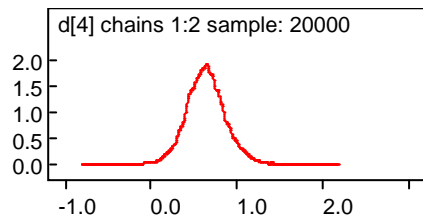
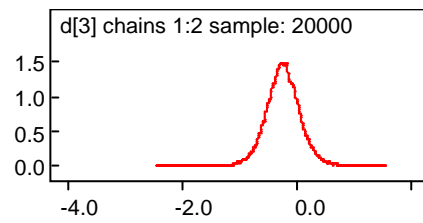
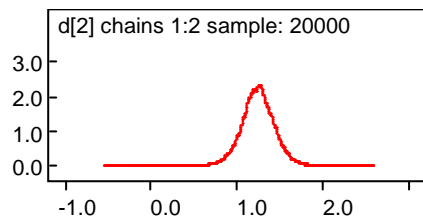
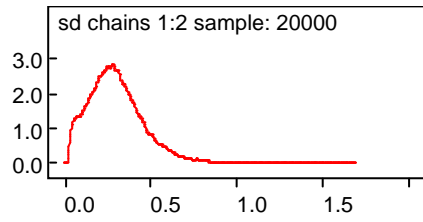
or[2,8]	0.55799454	0.4833774	0.004833774	0.005334100	0.005220039	0.0093032592	0.11498500	0.44515	1.69902500	50000	349970	10000
or[2,9]	2.26243102	1.7132968	0.017132968	0.015851915	0.017232782	-0.0215574088	0.57787000	1.88700	6.11785000	50000	349970	10000
or[3,4]	2.32720260	1.0120859	0.010120859	0.010745540	0.010686706	0.0038073713	0.97907000	2.16900	4.59402500	50000	349970	10000
or[3,5]	5.84635388	3.6598560	0.036598560	0.041708273	0.039426195	0.0117035955	1.90697500	5.23150	13.83025000	50000	349970	10000
or[3,6]	2.33389327	0.6236336	0.006236336	0.005230232	0.006592149	0.0002887638	1.32997500	2.26600	3.76920000	50000	349970	10000
or[3,7]	6.73755063	4.6147700	0.046147700	0.053122635	0.049078836	0.0061344685	1.96192500	5.66300	17.64000000	50000	349970	10000
or[3,8]	2.32681625	2.2677270	0.022677270	0.023467007	0.025114316	0.0166992908	0.42639250	1.79800	7.55110000	50000	349970	10000
or[3,9]	9.41506905	8.4473455	0.084473455	0.086775548	0.089718246	-0.0037641968	2.01400000	7.67400	27.06125000	50000	349970	10000
or[4,5]	2.65433077	1.3939092	0.013939092	0.014452817	0.014429415	0.0150996154	0.95087000	2.40500	5.95710000	50000	349970	10000
or[4,6]	1.13109142	0.4865847	0.004865847	0.004055688	0.005162817	-0.0134010651	0.48649250	1.04750	2.31532500	50000	349970	10000
or[4,7]	3.39932153	3.7876233	0.037876233	0.045862821	0.038232384	-0.0004003132	0.73438750	2.64450	10.33025000	50000	349970	10000
or[4,8]	1.05462316	0.9504416	0.009504416	0.009651640	0.010312937	0.0093099411	0.20529750	0.83095	3.22517500	50000	349970	10000
or[4,9]	4.26756528	3.4551141	0.034551141	0.034337407	0.034532974	-0.0148905084	1.02000000	3.54700	11.73000000	50000	349970	10000
or[5,6]	0.49444877	0.3062172	0.003062172	0.003336397	0.003423898	-0.0025442802	0.16759500	0.43370	1.16905000	50000	349970	10000
or[5,7]	1.49170814	2.0438932	0.020438932	0.022453656	0.028540352	-0.0020911682	0.26589750	1.09400	4.95242500	50000	349970	10000
or[5,8]	0.39458790	0.2230138	0.002230138	0.002312287	0.002425072	0.0189037593	0.12219750	0.34865	0.93130500	50000	349970	10000
or[5,9]	1.60626876	0.7703755	0.007703755	0.007185469	0.007929388	-0.0006092111	0.63658250	1.47900	3.29402500	50000	349970	10000
or[6,7]	3.10114430	2.4887119	0.024887119	0.029226319	0.026029884	-0.0006410489	0.76769000	2.52300	8.81505000	50000	349970	10000
or[6,8]	1.02512145	0.9901657	0.009901657	0.010053034	0.011386508	0.0127525761	0.18848750	0.79350	3.27025000	50000	349970	10000
or[6,9]	4.15275912	3.5498300	0.035498300	0.034778223	0.036562939	-0.0229014110	0.92368000	3.38900	11.94025000	50000	349970	10000
or[7,8]	0.47574440	0.8047912	0.008047912	0.007755785	0.007744401	0.0037313587	0.04883925	0.31235	1.81817500	50000	349970	10000
or[7,9]	1.91336201	2.4206035	0.024206035	0.026345478	0.025367913	0.0050817191	0.24019000	1.34050	6.96830000	50000	349970	10000
or[8,9]	5.33791979	4.8091840	0.048091840	0.039587749	0.053110326	-0.0041767083	1.18000000	4.24700	15.53025000	50000	349970	10000
sd	0.29342378	0.1583814	0.001583814	0.001784402	0.001702647	0.0592687379	0.04897000	0.27485	0.67190000	50000	349970	10000
sd.MP	0.30329597	0.1166384	0.001166384	0.001275741	0.001232132	-0.0047358710	0.12159750	0.28670	0.57910250	50000	349970	10000

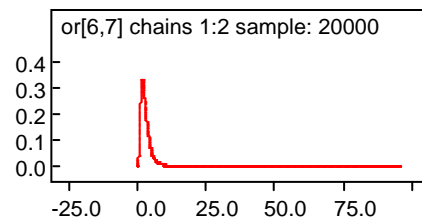
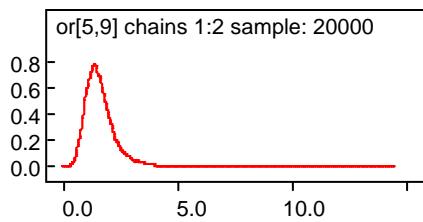
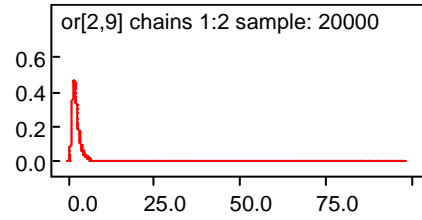
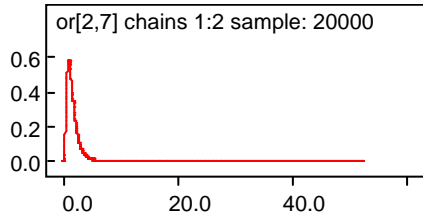
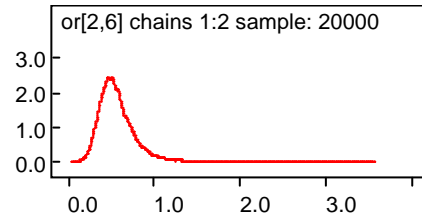
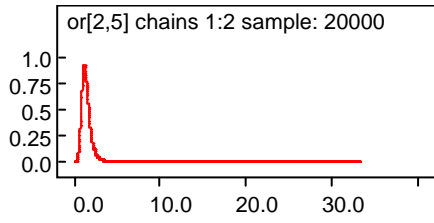
Chain: RECODA1C.Chain2

	Mean	SD	Naive SE	MC Error	Batch SE	Batch ACF	0.025	0.5	0.975	MinIter	MaxIter	Sample
d[2]	1.24443487	0.1986106	0.001986106	0.001894432	0.002085092	0.0106603964	0.85406000	1.244000	1.63900000	50000	349970	10000
d[3]	-0.14902676	0.3229806	0.003229806	0.003791760	0.003383086	0.0200884273	-0.77290250	-0.158800	0.51970500	50000	349970	10000
d[4]	0.61512169	0.2404809	0.002404809	0.002530813	0.002563368	-0.0114279139	0.13309750	0.615000	1.09002500	50000	349970	10000
d[5]	1.48858478	0.3675074	0.003675074	0.003852205	0.003842077	0.0025830812	0.71829000	1.488000	2.23302500	50000	349970	10000
d[6]	0.66621039	0.3199089	0.003199089	0.003473478	0.003370093	-0.0029800263	0.05020400	0.659700	1.31905000	50000	349970	10000
d[7]	1.59950238	0.6413473	0.006413473	0.006920047	0.006759576	0.0187680318	0.37427750	1.587000	2.90402500	50000	349970	10000
d[8]	0.42935440	0.6346749	0.006346749	0.005874412	0.006697792	0.0193451619	-0.84270750	0.430650	1.69500000	50000	349970	10000
d[9]	1.87631916	0.5452889	0.005452889	0.005100613	0.005677963	0.0052049626	0.78094250	1.879000	2.96700000	50000	349970	10000
mA	-0.36462637	0.1178841	0.001178841	0.001090726	0.001265899	-0.0023678086	-0.60190250	-0.364700	-0.12980000	50000	349970	10000
mu[1]	0.12273539	0.1502625	0.001502625	0.001586458	0.001583025	0.0241748235	-0.17242250	0.123300	0.41460250	50000	349970	10000
mu[10]	0.03794105	0.1629794	0.001629794	0.001358855	0.001728125	0.0213048649	-0.29010000	0.040300	0.35131500	50000	349970	10000
mu[11]	-0.35169239	0.1850164	0.001850164	0.002069128	0.001954674	0.0147123221	-0.71940000	-0.348300	0.00546785	50000	349970	10000
mu[12]	-0.18562143	0.1251098	0.001251098	0.001380424	0.001321547	0.0003940706	-0.43050250	-0.183900	0.06007250	50000	349970	10000
mu[13]	0.05814669	0.2355284	0.002355284	0.002206699	0.002487167	0.0122209319	-0.39820000	0.055715	0.52480750	50000	349970	10000
mu[14]	2.10832690	0.3295347	0.003295347	0.003459385	0.003438696	0.0355301075	1.49800000	2.096500	2.79600000	50000	349970	10000
mu[15]	1.25716088	0.1594560	0.001594560	0.001587205	0.001678821	0.0187898903	0.94828500	1.254000	1.57600000	50000	349970	10000
mu[2]	-0.85097032	0.1813670	0.001813670	0.001855031	0.001900632	0.0021011621	-1.20500000	-0.853000	-0.49305500	50000	349970	10000

mu [3]	-0.55263555	0.1573753	0.001573753	0.001477199	0.001656177	0.0126388378	-0.87080500	-0.551800	-0.24669250	50000	349970	10000
mu [4]	0.10365915	0.2265680	0.002265680	0.002503670	0.002367446	0.0113913624	-0.33150250	0.103750	0.55000250	50000	349970	10000
mu [5]	-0.21541482	0.1507772	0.001507772	0.001583971	0.001576949	0.0045299895	-0.50410000	-0.217100	0.08259100	50000	349970	10000
mu [6]	-0.42046259	0.1716694	0.001716694	0.001961141	0.001818814	0.0279649611	-0.76721000	-0.417200	-0.08913475	50000	349970	10000
mu [7]	-0.85941233	0.2076148	0.002076148	0.001639213	0.002184872	-0.0007272460	-1.27500000	-0.857200	-0.45480000	50000	349970	10000
mu [8]	-0.53187269	0.1331757	0.001331757	0.001228119	0.001408957	0.0044109738	-0.78940250	-0.531000	-0.27269250	50000	349970	10000
mu [9]	-0.49644997	0.1123704	0.001123704	0.001119920	0.001180320	0.0079495253	-0.71430250	-0.494400	-0.27739750	50000	349970	10000
or [1,2]	3.54044290	0.7222763	0.007222763	0.007019110	0.007557534	0.0074208679	2.34892500	3.469000	5.14907500	50000	349970	10000
or [1,3]	0.90925287	0.3252426	0.003252426	0.003845218	0.003386393	0.0137242916	0.46169750	0.853200	1.68102500	50000	349970	10000
or [1,4]	1.90454979	0.4758534	0.004758534	0.005191307	0.005069086	-0.0105940071	1.14200000	1.850000	2.97505000	50000	349970	10000
or [1,5]	4.74558531	1.9384399	0.019384399	0.021776188	0.020011341	0.0020631915	2.05097500	4.429000	9.32927500	50000	349970	10000
or [1,6]	0.56038070	0.1912990	0.001912990	0.007416361	0.007530284	-0.0042327742	1.05100000	1.934000	3.74115000	50000	349970	10000
or [1,7]	6.17219964	5.6506430	0.056506430	0.061703972	0.060285770	0.0108012846	1.45382500	4.890500	18.24050000	50000	349970	10000
or [1,8]	1.89673325	1.6577409	0.016577409	0.017507148	0.017025669	0.0139729769	0.43059500	1.538000	5.44510000	50000	349970	10000
or [1,9]	7.61349220	5.1175535	0.051175535	0.046290575	0.051849833	0.0074135934	2.18387500	6.545000	19.44000000	50000	349970	10000
or [2,3]	0.26758958	0.1168664	0.001168664	0.001367089	0.001233449	0.0021394606	0.11839750	0.245800	0.54040750	50000	349970	10000
or [2,4]	0.56038070	0.1912990	0.001912990	0.002048373	0.002018771	0.0081036317	0.28389500	0.534600	1.00400000	50000	349970	10000
or [2,5]	1.39377169	0.6541708	0.006541708	0.006541293	0.006722969	0.0016545401	0.54159000	1.281000	2.96105000	50000	349970	10000
or [2,6]	0.60357899	0.2575765	0.002575765	0.002812581	0.002742210	-0.0046420259	0.26569500	0.558100	1.21605000	50000	349970	10000
or [2,7]	1.81922474	1.7710091	0.017710091	0.019888038	0.019119154	0.0082721547	0.39149500	1.406000	5.55010000	50000	349970	10000
or [2,8]	0.55785043	0.5424052	0.005424052	0.005460322	0.005446477	0.0187077290	0.11690000	0.444600	1.63102500	50000	349970	10000
or [2,9]	2.24368794	1.7306873	0.017306873	0.015200960	0.017161725	-0.0028246267	0.59196000	1.882000	6.08412500	50000	349970	10000
or [3,4]	2.31464404	0.9925890	0.009925890	0.010865197	0.010345510	-0.0006111172	0.96824750	2.162500	4.48510000	50000	349970	10000
or [3,5]	5.77651701	3.1123331	0.031123331	0.032019106	0.031724890	-0.0079114270	1.88997500	5.205000	13.52050000	50000	349970	10000
or [3,6]	2.33747643	0.62239218	0.0062239218	0.005140079	0.006439810	0.0091335509	1.32797500	1.268000	3.82002500	50000	349970	10000
or [3,7]	6.72624791	4.5609485	0.045609485	0.042208874	0.048334486	0.0059661033	1.96500000	5.670500	17.54025000	50000	349970	10000
or [3,8]	2.29962686	2.1047065	0.021047065	0.022315935	0.021497896	0.0166095044	0.42280000	1.796000	7.09022500	50000	349970	10000
or [3,9]	9.25629068	7.3521549	0.073521549	0.069425327	0.073184475	-0.0010983170	2.07400000	7.717500	26.61000000	50000	349970	10000
or [4,5]	2.64352461	1.3566809	0.013566809	0.013564352	0.014311548	0.0047929967	0.95919750	2.407000	5.85322500	50000	349970	10000
or [4,6]	1.13780062	0.4936188	0.004936188	0.005028032	0.005229460	-0.0078599691	0.48759250	1.046000	2.40800000	50000	349970	10000
or [4,7]	3.43929691	4.2410755	0.042410755	0.042931198	0.051861445	-0.0023354965	0.73165750	2.664000	10.66025000	50000	349970	10000
or [4,8]	1.05709097	1.0267367	0.010267367	0.010062104	0.011469407	0.0061362141	0.21289750	0.828900	3.18220000	50000	349970	10000
or [4,9]	4.24381172	3.3837610	0.033837610	0.032143062	0.034175349	0.0094890652	1.06697500	3.569000	11.63000000	50000	349970	10000
or [5,6]	0.49635727	0.2978292	0.002978292	0.002693553	0.002984867	-0.0210321887	0.16939750	0.435500	1.18400000	50000	349970	10000
or [5,7]	1.49294186	1.7101932	0.017101932	0.021550574	0.016965375	0.0115359521	0.26650000	1.107000	5.01030000	50000	349970	10000
or [5,8]	0.39687098	0.2342357	0.002342357	0.002481351	0.002407835	0.0109475338	0.12289000	0.347350	0.95390000	50000	349970	10000
or [5,9]	1.60478567	0.7582905	0.007582905	0.007859857	0.007712301	0.0043238767	0.64949000	1.475000	3.32605000	50000	349970	10000
or [6,7]	3.09980228	2.5343261	0.025343261	0.024058896	0.027244489	0.0036271441	0.78768750	2.523000	8.81947500	50000	349970	10000
or [6,8]	1.02118372	0.9792087	0.009792087	0.010232062	0.009716747	0.0231874211	0.19089750	0.790200	3.13722500	50000	349970	10000
or [6,9]	4.10083531	3.3003455	0.033003455	0.030194918	0.032164511	-0.0015563080	0.95086500	3.413000	11.28025000	50000	349970	10000
or [7,8]	0.46899230	0.6472430	0.006472430	0.006852365	0.006441284	0.0025964646	0.04924875	0.310750	1.78707500	50000	349970	10000
or [7,9]	1.87193186	2.2354043	0.022354043	0.021108692	0.021504733	0.0017751687	0.23437750	1.327000	6.54975000	50000	349970	10000
or [8,9]	5.29892999	4.5429804	0.045429804	0.045058544	0.047813885	0.0223463283	1.18697500	4.259500	15.82100000	50000	349970	10000
sd	0.29163997	0.1565577	0.001565577	0.001867492	0.001669249	0.0688581546	0.04819400	0.272400	0.65566500	50000	349970	10000
sd.MP	0.30540510	0.1183237	0.001183237	0.001341579	0.001236582	-0.0005810554	0.12350000	0.289200	0.58771500	50000	349970	10000

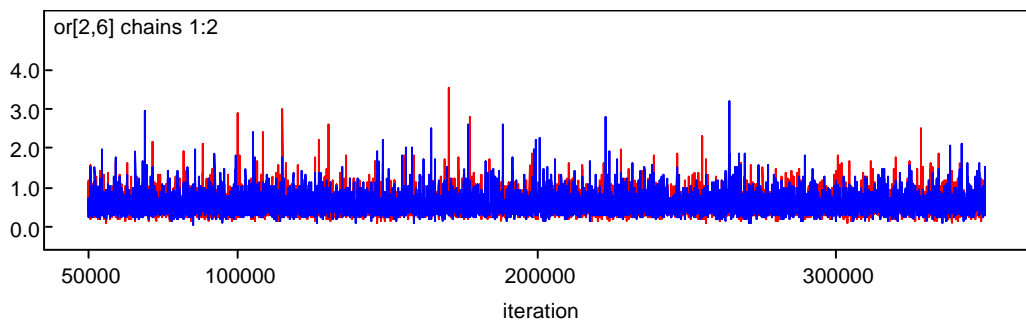
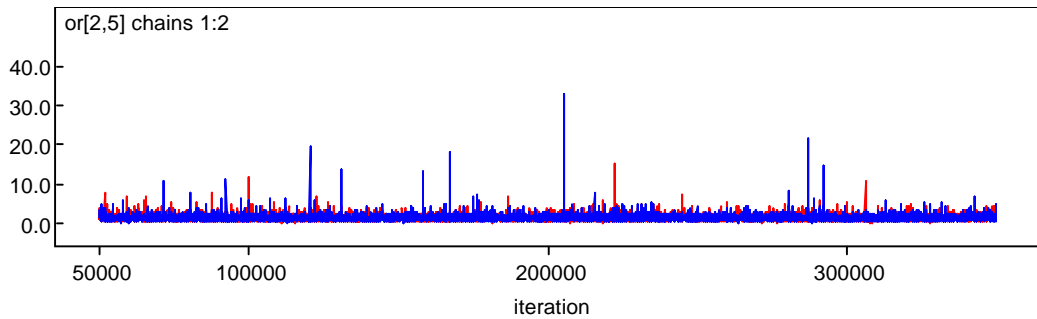
DENSIDADES A POSTERIORI:

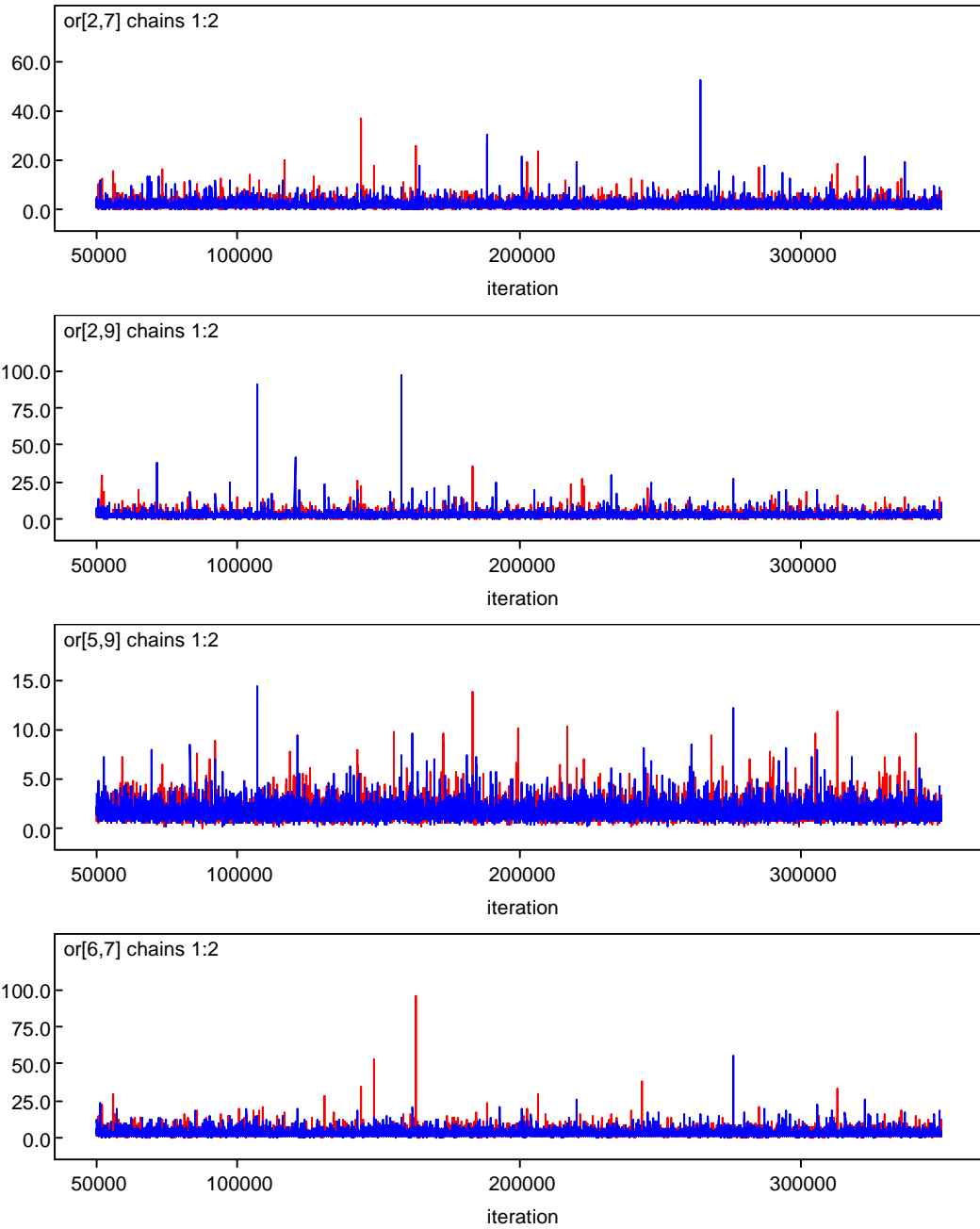




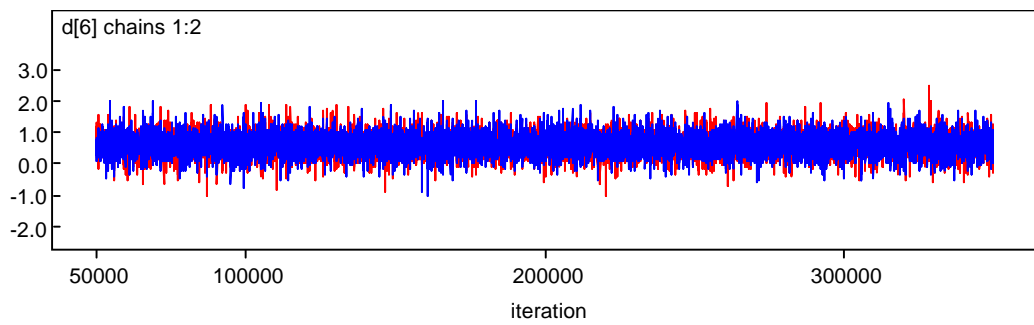
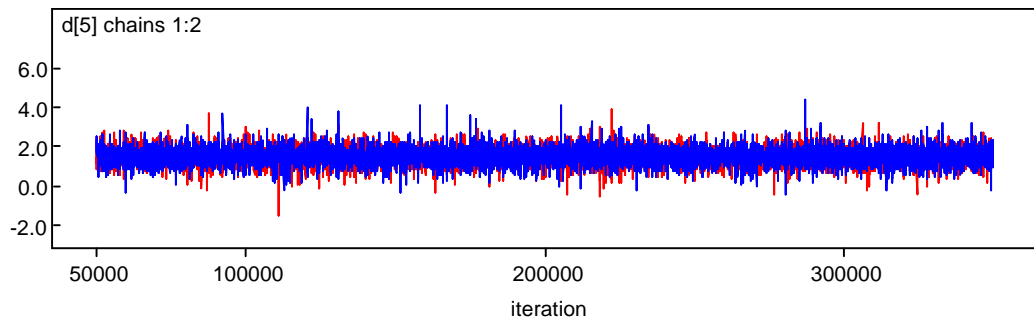
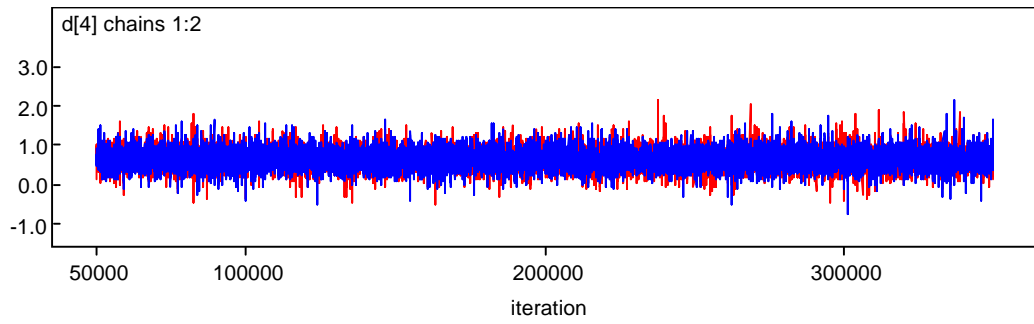
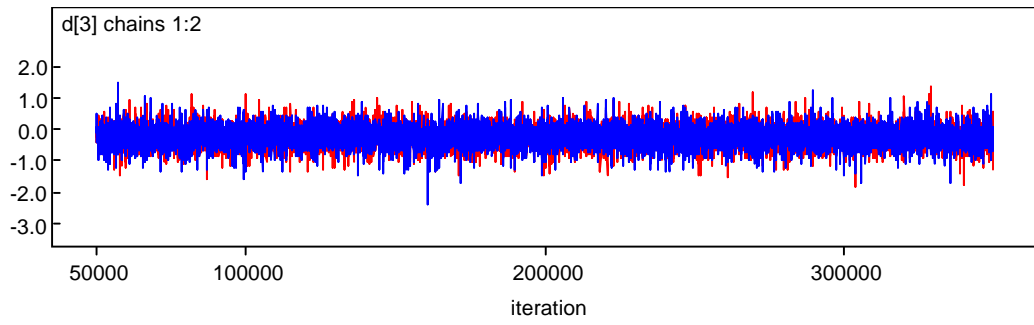
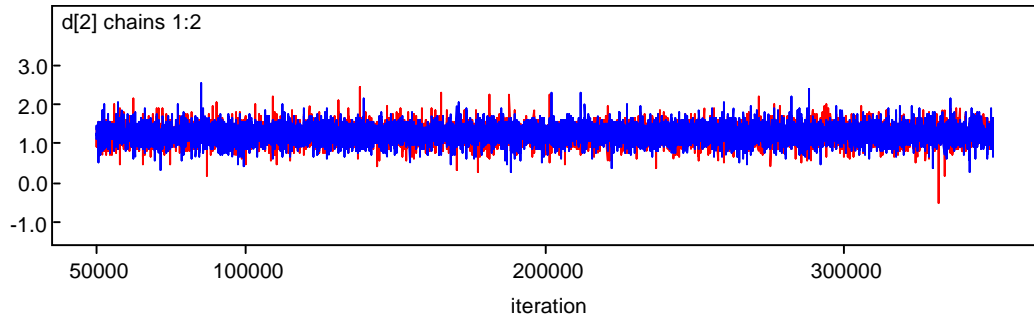
## HISTÓRIA

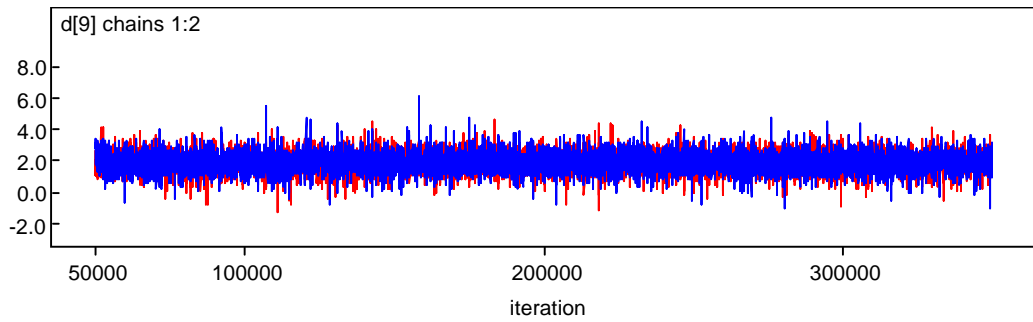
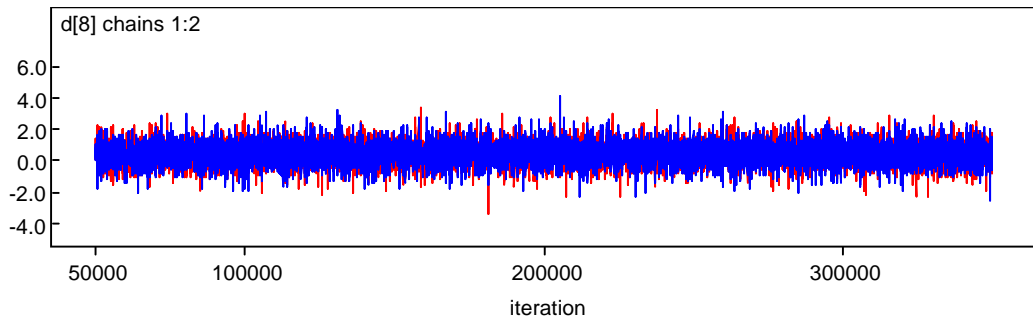
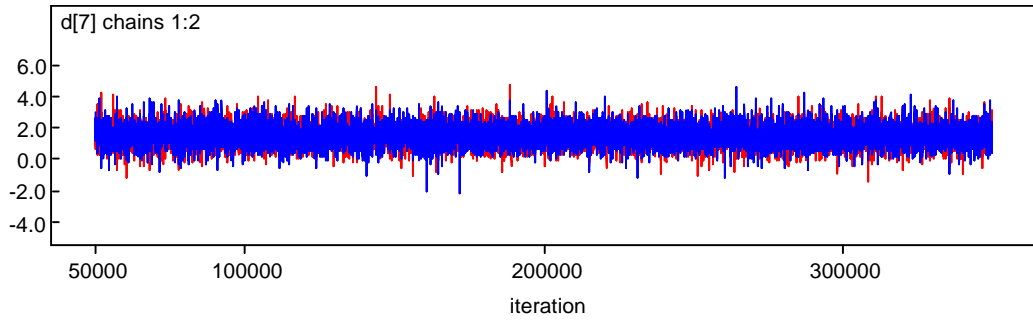
-----





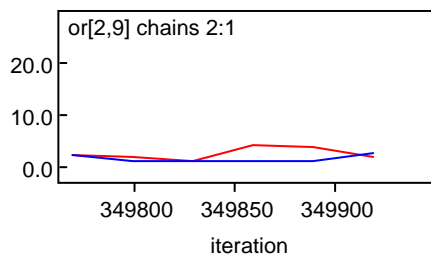
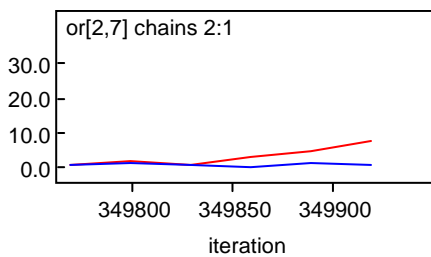
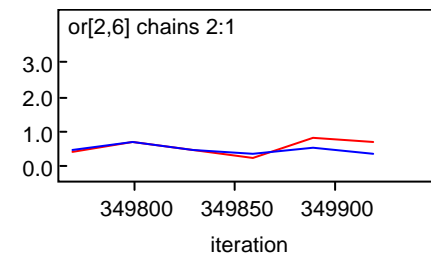
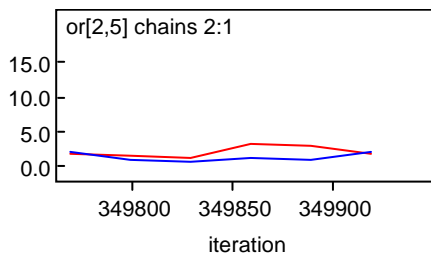


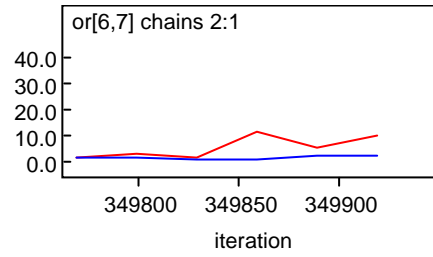
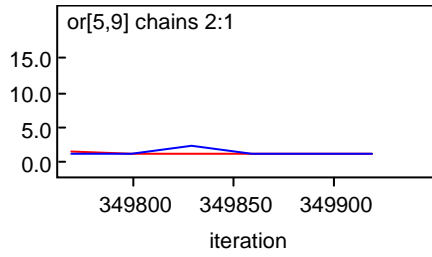




**TRAÇO**

-----

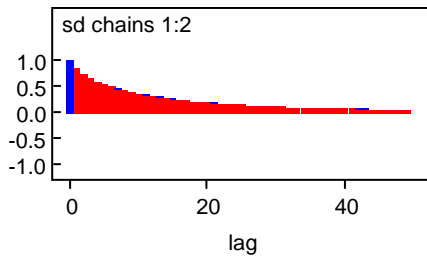




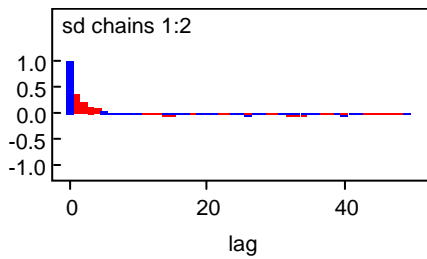
**AUTOCORRELAÇÃO – DESVIO PADRÃO**

-----

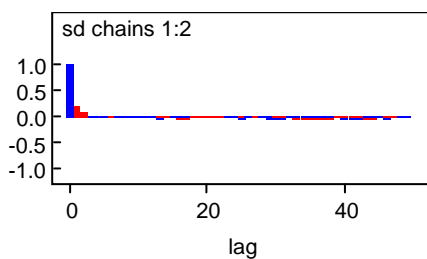
Espaçamento entre iterações = 1



Espaçamento entre iterações = 10



Espaçamento entre iterações = 20



Espaçamento entre iterações = 30

