

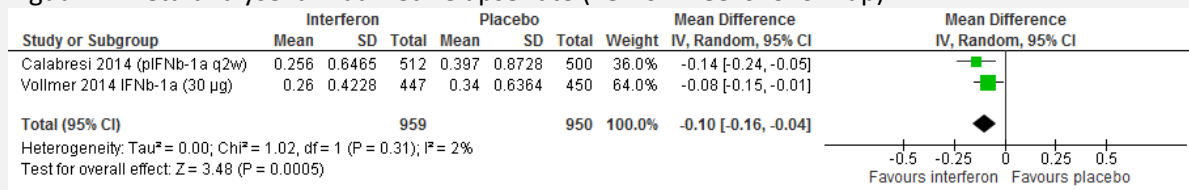
Bijlage 1 bij Richtlijn MS 2023

Wat is het verschil tussen een traditionele meta-analyse en een netwerkmeta-analyse?:

Meta-analyse: de resultaten van klinisch homogene studies worden kwantitatief samengevoegd tot een overall resultaat (zie figuur 1: interferon versus placebo). Doel hiervan is een meer nauwkeurige schatting van het effect doordat meer data worden gebruikt voor een statistische toets.

Een van de nadelen van de traditionele meta-analyse is dat alleen vergelijking van twee middelen (paarsgewijze vergelijkingen) mogelijk is, bijvoorbeeld van interferon versus placebo of van alemtuzumab versus interferon (zie verder op).

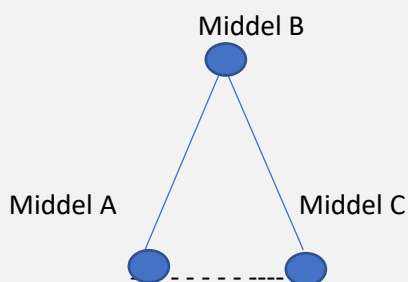
Figuur 1. Meta-analyse: annualized relapse rate (48-104 weeks follow-up)



Netwerkmeta-analyse: dit is een uitbreiding van de traditionele meta-analyse. Vaak zijn voor een behandeling van een aandoening namelijk veel meer middelen beschikbaar dan alleen twee middelen. Idealiter zouden alle beschikbare middelen direct met elkaar vergeleken moeten zijn. Dit is echter lang niet altijd het geval. Sommige middelen zijn alleen met een placebo vergeleken, sommige middelen zijn alleen onderling vergeleken, en sommige middelen zijn onderling en met een placebo vergeleken. Bij een netwerkmeta-analyse kunnen al deze vergelijkingen worden gecombineerd. Doel hiervan is om 1) een meer nauwkeurige schatting van het effect te verkrijgen en 2) een ranking te maken van welke middelen meer of minder effectief en/of veilig zijn.

Hoe werkt een netwerkmeta-analyse? Een hypothetisch, zeer versimpeld voorbeeld: er zijn drie middelen A, B en C (figuur 2). Een clinicus of patiënt wil weten welke van de drie het meest effectief is. Er zijn studies waarin middel A met middel B is vergeleken en er zijn studies waarin middel B met middel C is vergeleken, maar er zijn geen studies waarin middel A met middel C is vergeleken. Een netwerkmeta-analyse maakt gebruik van het feit dat in alle studies middel B is gebruikt en men daardoor middel A en middel C **indirect** kan vergelijken: het effect van middel A versus middel C – in termen van bijvoorbeeld gestandaardiseerd gemiddeld verschil ($SMD_{AC}^{Indirect}$) – kan worden geschat als het verschil van $SMD_{AB}^{Direct} - SMD_{BC}^{Direct}$. Als er wel studies zouden zijn waarin middel A met middel C is vergeleken dan kan $SMD_{AC}^{Indirect}$ worden gecombineerd (en gewogen) met SMD_{AC}^{Direct} tot SMD_{AC}^{Mixed} . SMD_{AC}^{Mixed} is in principe een meer nauwkeurige schatting dan de directe en indirecte schatting.

Figuur 2. Hypothetisch voorbeeld van een netwerk



Een belangrijke voorwaarde voor de validiteit van een netwerk meta-analyse is transitiviteit. Transitiviteit vereist dat interventie B gelijk c.q. identiek is wanneer deze verschijnt in A versus B

studies en B versus C studies met betrekking tot karakteristieken die van invloed kunnen zijn op de twee relatieve effecten die gebruikt worden voor de berekening van het effect A versus C.

Wat betreft de placebogroepen van trials die in deze richtlijn zijn besproken is er voldoende reden om de voorwaarde van transitiviteit kritisch te beoordelen. Zo hebben verschillende studies (Inusah et al. 2010; Nicholas et al., 2011; Steinvorth et al., 2013; Röver et al., 2015) laten zien dat de annualized relapse rate in de placebogroepen in de loop der tijd afneemt. Hierdoor zijn 'historische' en meer recente placebogroepen niet zonder meer gelijk.

Voor het nagaan van een mogelijke schending van transitiviteit wordt voor een netwerk meta-analyse voor de relevante uitkomstmaten een tijdtrendanalyse van de placebogroepen verricht.

Daarnaast wordt nagegaan of er sprake is van globale inconsistentie van het netwerk, de statistische manifestatie van intransitiviteit. Indien er sprake is van een statistisch significante tijdtrend én een statistisch significante p-waarde die wijst op globale inconsistentie worden studies die als 'outliers' kunnen worden gezien, geëxcludeerd uit de netwerk meta-analyse. Indien deze exclusie wel bewerkstelligt dat er geen sprake meer is van globale inconsistentie maar een tijdtrend nog statistisch significant is, worden de resterende studies die als 'outliers' worden gezien, met GRADE afgewaardeerd als indirect bewijs.

Voor de netwerkmeta-analyse in deel 2 zijn de placebo gecontroleerde vergelijkingen die in 2.4.1 zijn besproken, gecombineerd met de vergelijkingen tussen twee middelen die in het eerste deel van 2.4.2 zijn besproken.

De conclusies van de netwerkmeta-analyse hebben betrekking op de volgende uitkomstmaten: annualized relapse rate, vrij van relapse, toename van invaliditeit en stoppen vanwege bijwerkingen. Per uitkomstmaat wordt een tabel gepresenteerd waarin de middelen geordend zijn naar de kwaliteit van bewijs (mogelijke) klinische relevante, effectgrootte en de P-score.