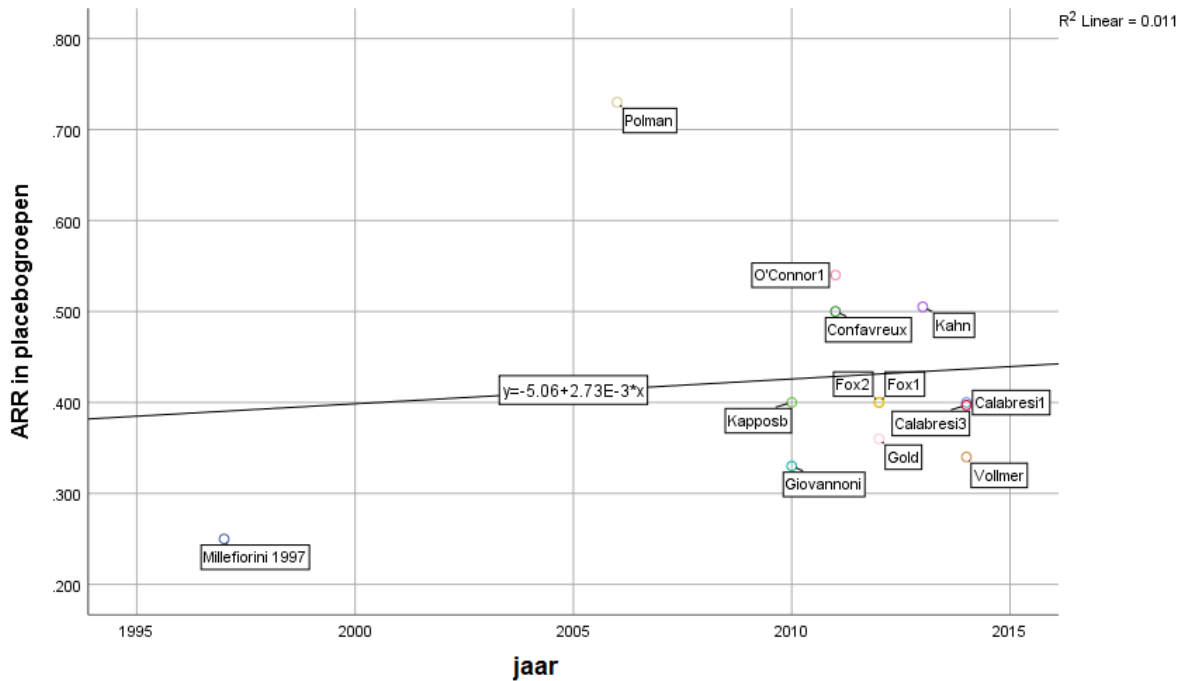


Bijlage 3 bij Richtlijn MS 2023

BIJLAGE 3A. [UITKOMSTMAAT: ANNUALIZED RELAPSE RATE]

Onderstaande plot van de annualized relapse rates in de placebogroepen – de meest gebruikte comparator in het netwerk – versus jaar van publicatie van de studies die in deze richtlijn zijn geïnccludeerd, laat geen statistisch significante trend zien ($R^2 = 0.011$; $F=0.121$, $df=11$, $p>0.05$).



De globale test voor inconsistentie van het netwerk leverde geen statistisch significante uitkomst op: χ^2 statistiek: 2.055; $df=4$, $P = 0.726$. Wel is Polman (2006) afgewaardeerd voor indirect bewijs vanwege de sterk afwijkende ARR in de placebogroep.

League table

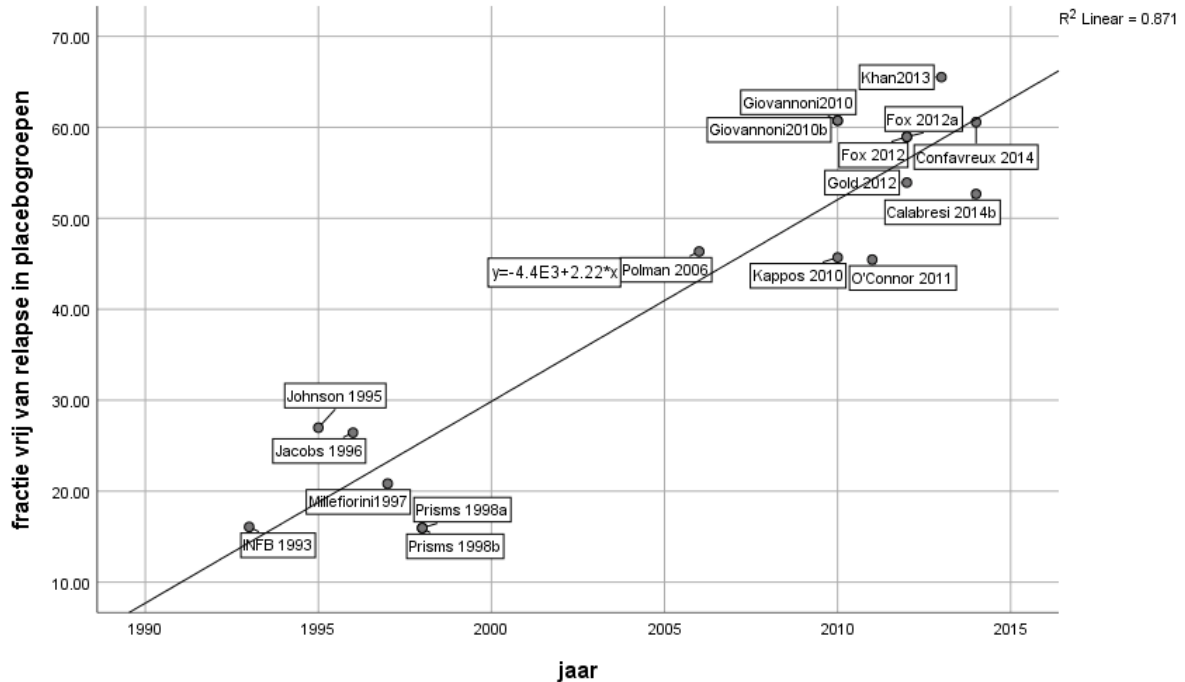
0.630 (0.339, 0.920)	0.179 (0.019, 0.339)	0.630 (0.339, 0.920)
0.451 (0.140, 0.761)	0.451 (0.140, 0.761)	0.451 (0.140, 0.761)
0.451 (-0.761, -0.140)	cladribine	0.451 (-0.761, -0.140)
-0.630 (-0.920, -0.339)	-0.179 (-0.339, -0.019)	dimethylfumaraat
-0.549 (-0.836, -0.262)	-0.098 (-0.257, 0.060)	0.081 (-0.037, 0.199)
-0.755 (-1.036, -0.474)	-0.305 (-0.454, -0.155)	-0.126 (-0.220, -0.031)
-0.772 (-1.044, -0.499)	-0.321 (-0.470, -0.172)	-0.142 (-0.243, -0.041)
-0.118 (-0.757, 0.521)	0.333 (-0.257, 0.923)	0.512 (-0.069, 1.093)
-0.319 (-0.631, -0.007)	0.132 (-0.062, 0.325)	0.311 (0.148, 0.473)
-0.533 (-0.822, -0.244)	-0.083 (-0.260, 0.095)	0.096 (-0.043, 0.236)
-0.472 (-0.779, -0.165)	-0.022 (-0.210, 0.167)	0.158 (0.001, 0.314)
-0.634 (-0.922, -0.346)	-0.183 (-0.359, -0.008)	-0.004 (-0.142, 0.133)
-0.526 (-0.814, -0.238)	-0.076 (-0.252, 0.100)	0.103 (-0.034, 0.241)
-0.940 (-1.219, -0.660)	-0.489 (-0.624, -0.354)	-0.310 (-0.396, -0.224)
-0.601 (-0.917, -0.285)	-0.150 (-0.352, 0.052)	0.029 (-0.144, 0.201)
-0.808 (-1.102, -0.514)	-0.358 (-0.522, -0.193)	-0.178 (-0.305, -0.051)

-0.259 (-0.384, -0.135)	-0.053 (-0.166, 0.060)	-0.036 (-0.146, 0.073)	-0.690 (-1.272, -0.108)	-0.489 (-0.656, -0.322)	-0.275 (-0.421, -0.129)	-0.336 (-0.427, -0.245)
-0.052 (-0.223, 0.119)	0.154 (-0.008, 0.317)	0.171 (0.010, 0.331)	-0.483 (-1.077, 0.111)	-0.282 (-0.486, -0.078)	-0.068 (-0.255, 0.120)	-0.129 (-0.277, 0.019)
-0.391 (-0.474, -0.307)	-0.184 (-0.250, -0.119)	-0.168 (-0.232, -0.104)	-0.822 (-1.396, -0.247)	-0.620 (-0.759, -0.482)	-0.406 (-0.522, -0.290)	-0.468 (-0.599, -0.336)
0.022 (-0.108, 0.152)	0.229 (0.113, 0.344)	0.245 (0.152, 0.339)	-0.408 (-0.994, 0.177)	-0.207 (-0.386, -0.028)	0.007 (-0.128, 0.141)	-0.054 (-0.225, 0.116)
-0.085 (-0.215, 0.044)	0.121 (0.006, 0.236)	0.138 (0.045, 0.231)	-0.516 (-1.101, 0.069)	-0.315 (-0.493, -0.136)	-0.101 (-0.235, 0.033)	-0.162 (-0.332, 0.008)
0.077 (-0.078, 0.231)	0.283 (0.138, 0.428)	0.300 (0.157, 0.442)	-0.354 (-0.943, 0.235)	-0.153 (-0.344, 0.038)	0.061 (-0.111, 0.233)	ofatumumab
0.016 (-0.117, 0.148)	0.222 (0.104, 0.340)	0.238 (0.142, 0.335)	-0.415 (-1.001, 0.171)	-0.214 (-0.394, -0.034)	ocrelizumab	-0.061 (-0.233, 0.111)
0.230 (0.068, 0.391)	0.436 (0.283, 0.589)	0.452 (0.300, 0.605)	-0.201 (-0.792, 0.390)	natalizumab	0.214 (0.034, 0.394)	0.153 (-0.038, 0.344)
0.431 (-0.150, 1.011)	0.637 (0.059, 1.215)	0.654 (0.076, 1.232)	mitoxantron	0.201 (-0.390, 0.792)	0.415 (-0.171, 1.001)	0.354 (-0.235, 0.943)
-0.223 (-0.313, -0.133)	-0.016 (-0.084, 0.052)	interferon	-0.654 (-1.232, -0.076)	-0.452 (-0.605, -0.300)	-0.238 (-0.335, -0.142)	-0.300 (-0.442, -0.157)
-0.206 (-0.306, -0.107)	glatirameracetat	0.016 (-0.052, 0.084)	-0.637 (-1.215, -0.059)	-0.436 (-0.589, -0.283)	-0.222 (-0.340, -0.104)	-0.283 (-0.428, -0.138)
 fingolimod	0.206 (0.107, 0.306)	0.223 (0.133, 0.313)	-0.431 (-1.011, 0.150)	-0.230 (-0.391, -0.068)	-0.016 (-0.148, 0.117)	-0.077 (-0.231, 0.078)
-0.081 (-0.199, 0.037)	0.126 (0.031, 0.220)	0.142 (0.041, 0.243)	-0.512 (-1.093, 0.069)	-0.311 (-0.473, -0.148)	-0.096 (-0.236, 0.043)	-0.158 (-0.314, -0.001)
0.098 (-0.060, 0.257)	0.305 (0.155, 0.454)	0.321 (0.172, 0.470)	-0.333 (-0.923, 0.257)	-0.132 (-0.325, 0.062)	0.083 (-0.095, 0.260)	0.022 (-0.167, 0.210)
0.549 (0.262, 0.836)	0.755 (0.474, 1.036)	0.772 (0.499, 1.044)	0.118 (-0.521, 0.757)	0.319 (0.007, 0.631)	0.533 (0.244, 0.822)	0.472 (0.165, 0.779)

-0.174 (-0.318, -0.030)	-0.282 (-0.426, -0.138)	0.132 (0.037, 0.226)	-0.207 (-0.324, -0.090)	terfilunomide
0.033 (-0.152, 0.218)	-0.074 (-0.260, 0.111)	0.339 (0.188, 0.489)	ponesimod	0.207 (0.090, 0.324)
-0.306 (-0.418, -0.193)	-0.413 (-0.527, -0.300)	placebo	-0.339 (-0.489, -0.188)	-0.132 (-0.226, -0.037)
0.108 (-0.024, 0.240)	ozanimod_1.0	0.413 (0.300, 0.527)	0.074 (-0.111, 0.260)	0.282 (0.138, 0.426)
ozanimod_0.5	-0.108 (-0.240, 0.024)	0.306 (0.193, 0.418)	-0.033 (-0.218, 0.152)	0.174 (0.030, 0.318)
0.162 (-0.008, 0.332)	0.054 (-0.116, 0.225)	0.468 (0.336, 0.599)	0.129 (-0.019, 0.277)	0.336 (0.245, 0.427)
0.101 (-0.033, 0.235)	-0.007 (-0.141, 0.128)	0.406 (0.290, 0.522)	0.068 (-0.120, 0.255)	0.275 (0.129, 0.421)
0.315 (0.136, 0.493)	0.207 (0.028, 0.386)	0.620 (0.482, 0.759)	0.282 (0.078, 0.486)	0.489 (0.322, 0.656)
0.516 (-0.069, 1.101)	0.408 (-0.177, 0.994)	0.822 (0.247, 1.396)	0.483 (-0.111, 1.077)	0.690 (0.108, 1.272)
-0.138 (-0.231, -0.045)	-0.245 (-0.339, -0.152)	0.168 (0.104, 0.232)	-0.171 (-0.331, -0.010)	0.036 (-0.073, 0.146)
-0.121 (-0.236, -0.006)	-0.229 (-0.344, -0.113)	0.184 (0.119, 0.250)	-0.154 (-0.317, 0.008)	0.053 (-0.060, 0.166)
0.085 (-0.044, 0.215)	-0.022 (-0.152, 0.108)	0.391 (0.307, 0.474)	0.052 (-0.119, 0.223)	0.259 (0.135, 0.384)
0.004 (-0.133, 0.142)	-0.103 (-0.241, 0.034)	0.310 (0.224, 0.396)	-0.029 (-0.201, 0.144)	0.178 (0.051, 0.305)
0.183 (0.008, 0.359)	0.076 (-0.100, 0.252)	0.489 (0.354, 0.624)	0.150 (-0.052, 0.352)	0.358 (0.193, 0.522)
0.634 (0.346, 0.922)	0.526 (0.238, 0.814)	0.940 (0.660, 1.219)	0.601 (0.285, 0.917)	0.808 (0.514, 1.102)

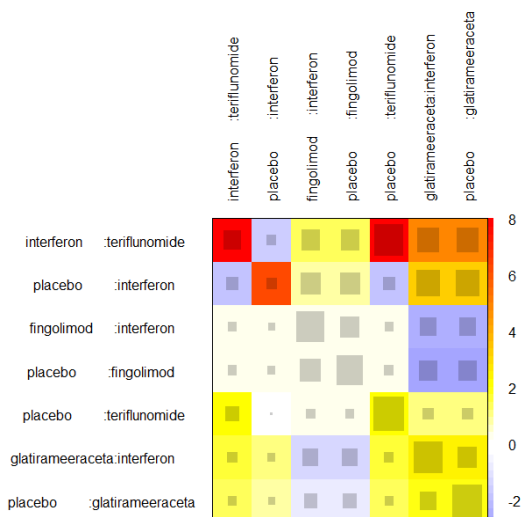
BIJLAGE 3B. [UITKOMSTMAAT: VRIJ VAN RELAPSE]

Onderstaande plot van de fractie vrij van relapse in de placebogroepen – de meest gebruikte comparator in het netwerk – versus jaar van publicatie van de studies die in deze richtlijn zijn geïncludeerd, laat een statistisch significante trend zien ($R^2 = 0.871$; $F=101.189$, $df=15$, $p<0.001$).



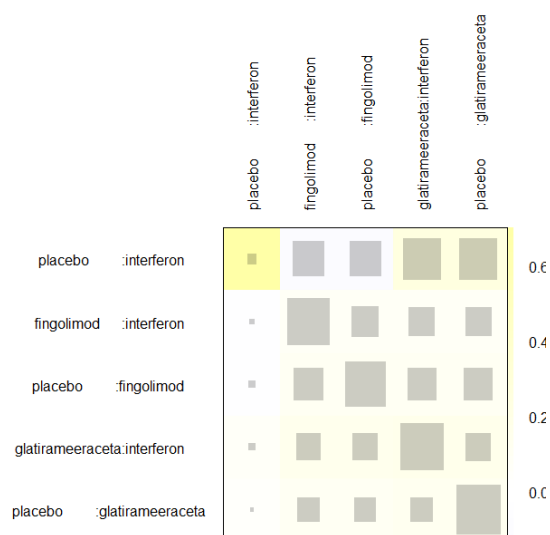
De globale test voor inconsistentie van het netwerk levert een significante p-waarde op: χ^2 statistic: 24.545; $df=3$, $P < 0.001$.

De netheat graph bevestigt dat interferon vs. teriflunomide en interferon vs. placebo bijdragen aan de incoherentie van het netwerk. Zie rode intersectie van rij en kolom teriflunomide vs. interferon vs. placebo.



Voor de in de tekst besproken netwerk meta-analyse zijn de vier studies (drie studies vergelijken interferon- β met placebo, één studie mitoxantron met placebo) met fractie vrij van relapse $\leq 21\%$ in placebogroepen buiten beschouwing gelaten. Evenals de trial van Vermersch (teriflunomide versus interferon) omdat deze mede globale incoherentie van het netwerk veroorzaakt.

Na de exclusie van vijf studies wijst de netheat graph niet meer op globale inconsistentie van het netwerk. Eveneens geeft de globale test voor inconsistentie geen significante uitkomst: χ^2 statistiek: 1.216, $df=2$, $p > 0.05$. Echter, er is nog steeds een lineaire tijdtrend ($R^2=0.794$; $p < 0.001$). Maar zonder Jacobs1996 en Johnson1995 niet langer ($R^2=0.232$; $p=0.134$). Deze twee studies zijn derhalve als indirect bewijs afgewaardeerd.



Per studie bijdragen (als percentage) aan effectschatting van interventies vs. placebo. In rood de twee als indirect bewijs geclassificeerde studies. In geel de placebo gecontroleerde vergelijkingen.

	interferon	glatirameeracetaat	fingolimod	Dimethyl-fumaraat	cladribine	random RR
	0	0	0	0	0	Camms
	0	0	0	0	0	Cohen 2012
	0	0	0	0	0	Coles 2012
	0	0	0	0	49.1727	Giovannoni 2006
	0	0	0	0	50.8273	Giovannoni 2010b
	0	0	0	47.1359	0	Fox 2012a
	0	0	0	52.8641	0	Gold 2012
	13.69	4.6267	7.6533	0	0	Cohen2010
	6.2357	2.1074	35.7423	0	0	Calabresi
	7.4543	2.5193	42.7277	0	0	Kappos
	18.7226	4.2009	3.6995	0	0	O'Connor
	1.0896	0.2445	0.2153	0	0	Cadavid200
	11.6828	2.6213	2.3085	0	0	Mikol2008
	10.8727	28.0422	2.1484	0	0	Fox 2012
	17.1195	44.1536	3.3828	0	0	Khan2013
	3.5028	9.0342	0.6921	0	0	Johnson199
	0	0	0	0	0	Havrdova
	9.63	2.44	1.43	0	0	Jacobs 1996
	0	0	0	0	0	Polman
	0	0	0	0	0	Confavreux
	0	0	0	0	0	O'Connor

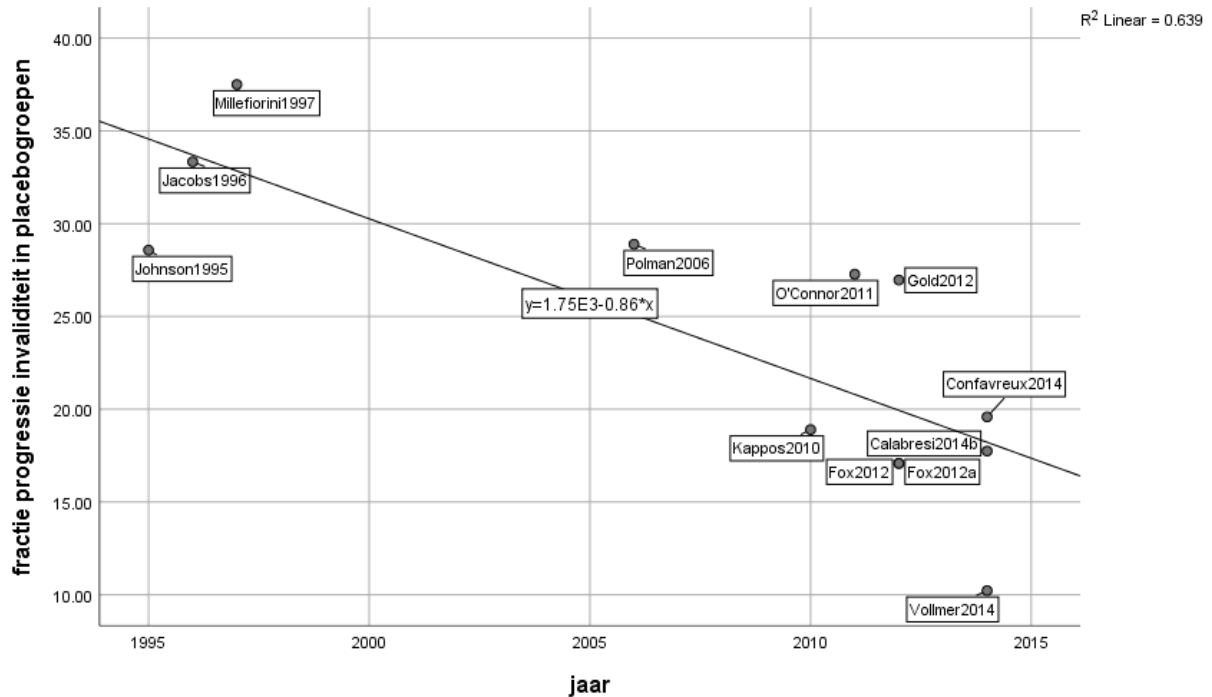
ocrelizumab	alemtuzumab	Teriflunomide	natalizumab
0	5.6826	0	0
0	13.0873	0	0
0	16.1684	0	0
0	0	0	0
0	0	0	0
0	0	0	0
0	0	0	0
9.1267	9.1267	0	0
4.1571	4.1571	0	0
4.9696	4.9696	0	0
12.4817	12.4817	0	0
0.7264	0.7264	0	0
7.7885	7.7885	0	0
7.2485	7.2485	0	0
11.413	11.413	0	0
2.3352	2.3352	0	0
34.9383	0	0	0
4.815	4.815	0	0
0	0	0	100
0	0	46.6511	0
0	0	53.3489	0

BIJLAGE 3C. [UITKOMSTMAAT TOENEMENDE INVALIDITEIT].

Onderstaande plot van de fractie progressie van invaliditeit in placebogroepen – de meest gebruikte comparator in het netwerk – versus jaar van publicatie van de studies die in deze richtlijn zijn geïncorporeerd, laat een statistisch significante trend zien ($R^2 = 0.639$; $F=17.709$, $df=10$, $p<0.001$).

Echter, de globale test voor inconsistentie van het netwerk geeft geen significante p-waarde: χ^2 statistic: 1.304; $df=2$, $P > 0.05$.

Zonder Jacobs1996 en Millefiorini1997 geen significante tijdtrend ($R^2=0.387$; $p>0.05$). In combinatie met de niet-significante p-waarde voor de globale test voor inconsistentie zijn daarom deze twee studies als indirect bewijs afgewaardeerd.



Per studie bijdragen (als percentage) aan effectschatting van interventies vs. placebo. In rood de twee als indirect bewijs geïncorporeerde studies. In geel de placebo gecontroleerde vergelijkingen.

random RR	glatirameer acetaat	fingolimod	dimethylifu maraat
Camms2008	0	0	0
Cohen2012	0	0	0
Coles2012	0	0	0
Fox2012a	0	0	38.0525
Gold2012	0	0	61.9475
Cohen2010	3.0033	6.4517	0
Calabresi20	1.3998	39.4914	0
Kappos2010	1.6035	45.2386	0
O'Connor20	16.1083	2.3667	0
Fox2012	41.4218	1.5135	0
Johnson199	23.3482	0.8531	0
Operal2016	0	0	0
Operal2016	0	0	0
Cohen2019	0	0	0
Jacobs1996	5.3345	1.6628	0
Vollmer201	7.7705	2.4222	0
Millefiorini1	0	0	0
Polman200	0	0	0
Hauser2020	0	0	0
Hauser2020	0	0	0
Confavreux	0	0	0
O'Connor20	0	0	0
Kappos2021	0	0	0

ponesimod	ozanimod_1.0	ozanimod_0.5	ofatumumab	ocrelizumab	alemtuzumab	teriflunomide	natalizumab	mitoxantro n	interferon
0	0	0	0	0	5.7698	0	0	0	0
0	0	0	0	0	11.3914	0	0	0	0
0	0	0	0	0	23.702	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	5.18	5.18	5.18	5.18	5.18	0	0	0	7.77
0	2.4143	2.4143	2.4143	2.4143	2.4143	0	0	0	3.6215
0	2.7657	2.7657	2.7657	2.7657	2.7657	0	0	0	4.1485
0	10.3858	10.0117	13.0933	13.0933	13.0933	0	0	0	19.64
0	6.642	6.4027	8.3735	8.3735	8.3735	0	0	0	12.5602
0	3.7439	3.609	4.7199	4.7199	4.7199	0	0	0	7.0798
0	0	0	15.7431	15.7431	0	0	0	0	0
0	0	0	25.1203	25.1203	0	0	0	0	0
0	46.2783	47.0267	0	0	0	0	0	0	0
0	9.1955	9.1955	9.1955	9.1955	9.1955	0	0	0	18.391
0	13.3945	13.3945	13.3945	13.3945	13.3945	0	0	0	26.789
0	0	0	0	0	0	0	0	100	0
0	0	0	0	0	0	0	100	0	0
0	0	0	25.6301	0	0	0	0	0	0
0	0	0	24.3699	0	0	0	0	0	0
21.1662	0	0	21.1662	0	0	42.3324	0	0	0
28.8338	0	0	28.8338	0	0	57.6676	0	0	0
50	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Bijlage 3d.*[uitkomstmaat stoppen vanwege bijwerkingen]*

Globale test voor inconsistentie van het netwerk leverde geen significante p-waarde op: χ^2 statistic: 1.130; dF=2, P= 0.568.

Referenties

- Inusah S, Sormani MP, Cofield SS, Aban IB, Musani SK, Srinivasasainagendra V, Cutter GR. Assessing changes in relapse rates in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2010 Dec;16(12):1414-21;
- Nicholas R, Straube S, Schmidli H, Schneider S, Friede T. Trends in annualized relapse rates in relapsing-remitting multiple sclerosis and consequences for clinical trial design. *Mult Scler.* 2011 Oct;17(10):1211-7.
- Röver C, Nicholas R, Straube S, Friede T. Changing EDSS Progression in Placebo Cohorts in Relapsing MS: A Systematic Review and Meta-Regression. *PLoS One.* 2015 Sep 1;10(9):e0137052;
- Steinorth SM, Röver C, Schneider S, Nicholas R, Straube S, Friede T. Explaining temporal trends in annualised relapse rates in placebo groups of randomised controlled trials in relapsing multiple sclerosis: systematic review and meta-regression. *Mult Scler.* 2013 Oct;19(12):1580-6.