

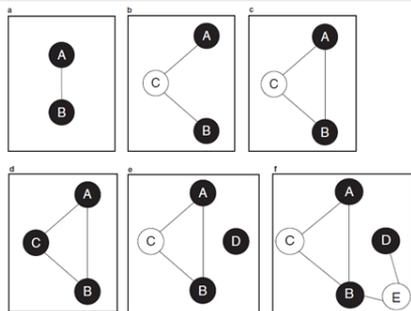


REVISIONES SISTEMÁTICAS, COMPARACIONES INDIRECTAS, METAANÁLISIS EN RED. CLAVES PARA SU ANÁLISIS Y LECTURA CRÍTICA

LECTURA CRÍTICA

Manuel Francisco Pérez Almagro
Hospital Universitario Son Espases.

LISTA DE COMPROBACIÓN DE COMPARACIONES INDIRECTAS (CI)¹



CITA BIBLIOGRÁFICA A VALORAR:

Asha MZI, Al-Asaad Y, Khalil SFH. The comparative efficacy and safety of anti-CD20 monoclonal antibodies for relapsing-remitting multiple sclerosis: A network meta-analysis. *IBRO Neurosci Rep.* 2021 Aug 27;11:103-111. doi: 10.1016/j.ibneur.2021.08.003. PMID: 34505112; PMCID: PMC8411244.

¹ Ortega A, Froga M.D., Alegre-de-Rey E.J., Puigventós-Latorre F., Porta A., Ventayol P., Tenias J.M., Hawkins N.S., Caldwell D.M. A checklist for critical appraisal of indirect comparisons. *Int J Clin Pract.* 2014 Oct;68(10):1181-9. doi: 10.1111/ijcp.12487. PMID: 25269948

PARTE A/PREGUNTAS ELIMINATORIAS: ¿Son válidos los resultados de la comparación indirecta?

<p>¿Está justificado realizar una comparación indirecta (CI)?</p> <p><i>¿Existe una comparación directa? Las comparaciones directas son más fiables (generalmente asociadas a menores sesgos) que las indirectas. Si hay una comparación directa y una indirecta puede ser interesante valorar si llegan a la misma conclusión, es decir si hay consistencia (no hay diferencias) entre los resultados de ambas. Si no hay diferencias aumentará nuestra fiabilidad en el resultado y si hay diferencias debemos cuestionarnos a qué pueden deberse esas diferencias.</i></p> <p><i>Para valorarse se puede hacer una comparación indirecta se debe cumplir:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿Están claros el objetivo, la población, los métodos (incluidas asunciones) y los resultados? (si no hay transparencia en todos estos aspectos no se puede o dificulta la evaluación de la CI) - ¿Los estudios comparados son comparables clínicamente? (Características de la población estudiada, condiciones coexistentes, cointervenciones, dosificación, duración del tratamiento y resultados evaluados que influyen o modifican la magnitud del efecto de la intervención) - ¿La medida de resultados es comparable en cuanto a su definición y su presentación? - ¿La medida de resultados es clínicamente relevante? 	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SÉ</p>
<p>¿El método de CI es apropiado?</p> <p>- Las comparaciones indirectas no ajustadas (que no comparan el efecto relativo, sino que cogen un brazo de un estudio sin considerar el comparador) se consideran no apropiadas.</p> <p>Tipos (Ver anexo I): CI no ajustada, CI no ajustada cruda, CI no ajustada informal, CI ajustada, Metanálisis de redes de tratamiento o network-meta-analysis</p> <p>- Métodos de comparaciones indirectas: Bucher, Metanálisis de redes de tratamiento, mezclas de comparaciones indirectas, metanálisis de múltiples tratamientos.</p> <p>- ¿Existe una explicación narrativa de todas las comparaciones?</p>	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SÉ</p>
<p>¿Se realizó una búsqueda adecuada de todos los estudios pertinentes?</p> <p><i>¿Se dirige adecuadamente la pregunta para establecer la CI? (Valorar acrónimo PICO (Patient, Intervention; Comparison; Outcome)-ver anexo I-)</i></p> <p><i>¿Están incluidos todos los estudios relevantes? ¿El comparador es relevante?</i></p>	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SÉ</p>

Tras las respuestas a estas tres preguntas, ¿consideras que debes continuar analizando este estudio? SÍ NO



PARTE A/PREGUNTAS ELIMINATORIAS: ¿Son válidos los resultados de la comparación indirecta?

- ¿Está justificado realizar una comparación indirecta (CI)? SÍ NO
 NO SÉ

¿Existe una comparación directa? Las comparaciones directas son más fiables (generalmente asociadas a menores sesgos) que las indirectas. Si hay una comparación directa y una indirecta puede ser interesante valorar si llegan a la misma conclusión, es decir si hay consistencia (no hay diferencias) entre los resultados de ambas. Si no hay diferencias aumentará nuestra fiabilidad en el resultado y si hay diferencias debemos cuestionarnos a qué pueden deberse esas diferencias.

Para valorarse se puede hacer una comparación indirecta se debe cumplir:

- ¿Están claros el objetivo, la población, los métodos (incluidas asunciones) y los resultados? (si no hay transparencia en todos estos aspectos no se puede o dificulta la evaluación de la CI)
- ¿Los estudios comparados son comparables clínicamente? (Características de la población estudiada, condiciones coexistentes, cointervenciones, dosificación, duración del tratamiento y resultados evaluados que influyen o modifican la magnitud del efecto de la intervención)
- ¿La medida de resultados es comparable en cuanto a su definición y su presentación?
- ¿La medida de resultados es clínicamente relevante?

- ¿El método de CI es apropiado? SÍ NO
 NO SÉ

- Las comparaciones indirectas no ajustadas (que no comparan el efecto relativo, sino que cogen un brazo de un estudio sin considerar el comparador) se consideran no apropiadas.

Tipos (Ver anexo I): CI no ajustada, CI no ajustada cruda, CI no ajustada informal, CI ajustada, Metanálisis de redes de tratamiento o network-metanálisis

- Métodos de comparaciones indirectas: Bucher, Metanálisis de redes de tratamiento, mezclas de comparaciones indirectas, metanálisis de múltiples tratamientos.

- ¿Existe una explicación narrativa de todas las comparaciones?

- ¿Se realizó una búsqueda adecuada de todos los estudios pertinentes? SÍ NO
 NO SÉ

¿Se dirige adecuadamente la pregunta para establecer la CI? (Valorar acrónimo PICO (Patient, Intervention; Comparison; Outcome)-ver anexo I-)

¿Están incluidos todos los estudios relevantes? ¿El comparador es relevante?

Tras las respuestas a estas tres preguntas, ¿consideras que debes continuar analizando este estudio? SÍ NO

CONTINUAR



STOP

Table 1
Characteristics of the included studies.

Authors and study name	Conducted in	Design	Age (mean ± SD)	T (M/F)	EDSS (mean ± SD)	follow-up time (weeks)
Hausser et al. (2017) (OPERA I)	141 centers across 32 countries	Phase III, double-blind	37 ± 9.2	821 (279/542)	2.8 ± 1.3	96
Hausser et al. (2017) (OPERA II)	166 centers across 24 countries	Phase III, double-blind	37.3 ± 9.1	835 (284/551)	2.81 ± 1.3	96
Hausser et al. (2008)	32 centers in the United States and Canada	Phase II, double-blind	40.23 ± 8.6	104 (23/81)	2.5 ± 1.08	48
Kappos et al. (2011)	79 centers across 20 countries	Phase II, double-blind	37.22 ± 8.9	163 (60/103)	3.26 ± 1.47	48
Hausser et al. (2020) (ASCLEPIOS I)	385 sites in 37 countries	Phase III, double-blind	38.35 ± 8.91	927 (292/635)	2.96 ± 1.36	96
Hausser et al. (2020) (ASCLEPIOS II)		Phase III, double-blind	38.09 ± 9.4	955 (317/638)	2.88 ± 1.35	96
Bar-Or et al. (2018) (MIRROR)	10 countries	Phase IIb, double-blind	37.47 ± 9.54	133 (41/92)	Non-available	24

Aunque haya pequeñas diferencias entre los estudios presentados (tiempo de seguimiento, EDSS distintos) podría estar justificado hacer una comparación indirecta

PARTE A/PREGUNTAS ELIMINATORIAS: ¿Son válidos los resultados de la comparación indirecta?

<p>- ¿Está justificado realizar una comparación indirecta (CI)?</p> <p>¿Existe una comparación directa? Las comparaciones directas son más fiables (generalmente asociadas a menores sesgos) que las indirectas. Si hay una comparación directa y una indirecta puede ser interesante valorar si llegan a la misma conclusión, es decir si hay consistencia (no hay diferencias) entre los resultados de ambas. Si no hay diferencias aumentará nuestra fiabilidad en el resultado y si hay diferencias debemos cuestionarnos a qué pueden deberse esas diferencias.</p> <p>Para valorarsi se puede hacer una comparación indirecta se debe cumplir:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿Están claros el objetivo, la población, los métodos (incluidas asunciones) y los resultados? (si no hay transparencia en todos estos aspectos no se puede o dificulta la evaluación de la CI) - ¿Los estudios comparados son comparables clínicamente? (Características de la población estudiada, condiciones coexistentes, cointervenciones, dosificación, duración del tratamiento y resultados evaluados que influyen o modifican la magnitud del efecto de la intervención) - ¿La medida de resultados es comparable en cuanto a su definición y su presentación? - ¿La medida de resultados es clínicamente relevante? 	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> NO SÉ</p>
<p>- ¿El método de CI es apropiado?</p> <p>Las comparaciones indirectas no ajustadas (que no comparan el efecto relativo, sino que cogen un brazo de un estudio sin considerar el comparador) se consideran no apropiadas.</p> <p>Tipos (Ver anexo I): CI no ajustada, CI no ajustada cruda, CI no ajustada informal, CI ajustada, Metanálisis de redes de tratamiento o network-metanalysis</p> <p>- Métodos de comparaciones indirectas: Bucher, Metanálisis de redes de tratamiento, mezclas de comparaciones indirectas, metanálisis de múltiples tratamientos.</p> <p>- ¿Existe una explicación narrativa de todas las comparaciones?</p>	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> NO SÉ</p>
<p>- ¿Se realizó una búsqueda adecuada de todos los estudios pertinentes?</p> <p>¿Se dirige adecuadamente la pregunta para establecer la CI? (Valorar acrónimo PICO [Patient, Intervention, Comparison, Outcome]-ver anexo I.)</p> <p>¿Están incluidos todos los estudios relevantes? ¿El comparador es relevante?</p>	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> NO SÉ</p>

Tras las respuestas a estas tres preguntas, ¿consideras que debes continuar analizando este estudio?

SÍ
↓
CONTINUAR



NO
↓
STOP

2.1. Search strategy and selection criteria

Two independent authors searched Embase, PubMed, and the Cochrane Library database until August 20, 2020. There were no date limits regarding the publication date of the included studies. The strategy was based on specific keywords and Boolean operators as demonstrated in Appendix 1. The protocol of the current article was not registered.

Appendix 1. The used search strategy in the PubMed database

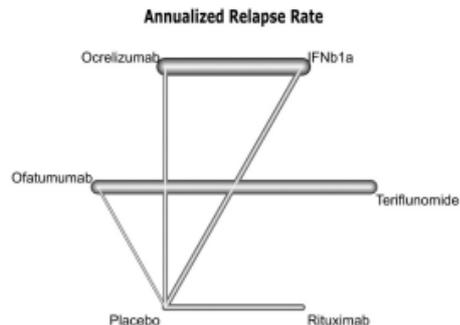
#1 "rituximab" OR "ocrelizumab" OR "ofatumumab" OR "ublituximab"
 #2 "trial" OR "rand*" OR "randomized" OR "randomised"
 #3 "multiple sclerosis"
 #4 "relapsing" OR "remitting"
 #5 #1 AND #2 AND #3 AND #4

PARTE B/ PREGUNTAS DE DETALLE: GUÍA DE AYUDA PARA VALORAR UNA COMPARACIÓN INDIRECTA

Esta guía no es una relación exhaustiva de todos los aspectos a tener en cuenta en la CI, pretende poner de manifiesto algunos aspectos claves que nos permitan valorar críticamente este tipo de estudios. Lo ideal es que la mayoría de los ÍTEM sean fiables o aceptables. Si algunos de los ítem es de fiabilidad baja, debemos cuestionarnos seriamente si utilizar este estudio.

ITEM	OPCIONES	FIABILIDAD	COMENTARIO
1 COMPARADOR COMUN Construir el gráfico del estudio. ¿Cuántos comparadores intermedios existen entre dos tratamientos a comparar A y B que se pretenden comparar indirectamente?	1	ALTA	Con más de 2 comparadores entre A y B, los intervalos de confianza (IC) de la diferencia estimada indirectamente son muy amplios y existe mucho riesgo al interpretar los resultados si no se consideran en todo momento los IC. La elaboración de un gráfico con todo los estudios incluidos, y aún mejor con los resultados de estos estudios proporciona una valiosa información para la interpretación de la evidencia disponible
	2 más de 2	DUDOSA BAJA	
2 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA ¿Se utilizaron métodos sistemáticos para localizar todos los estudios relevantes? (incluyeron búsqueda en diferentes bases de datos así como la estrategia de búsqueda, siguieron las referencias, no usaron límites estrictos, valoraron sesgo de publicación, etc)	Si, cumple todo	ALTA	Para intentar localizar los artículos relevantes debería abordarse la búsqueda en diferentes bases de datos. Debe especificarse la estrategia para que pueda reproducirse y comprobar que cumple los criterios especificados.
	No se cumple totalmente pero se especifica el sesgo y como puede afectar	ACEPTABLE	
	No se cumple ni se indica el sesgo	BAJA	
3 CRITERIOS DE SELECCIÓN DE ESTUDIOS PARA LA COMPARACION ¿Están definidos previamente? ¿Son razonables? ¿Se han aplicado de forma sistemática?	Si, cumple todo	ALTA	Una selección sesgada de estudios puede condicionar totalmente los resultados, por lo que los criterios de selección deben ser explícitos y estar definidos antes de la selección. Es importante poder comprobar que no hay una selección sesgada de los estudios, que se detalle si se han excluido estudios, el motivo, y este debe ser razonable. Si se ha realizado una revisión sistemática debería incluir un diagrama de flujo con la información localizada y seleccionada
	Alguno de estos puntos es mejorable, aunque aceptable	ACEPTABLE	
	No se cumple alguno de los puntos o se hace de forma inaceptable (sesgo importante)	BAJA	

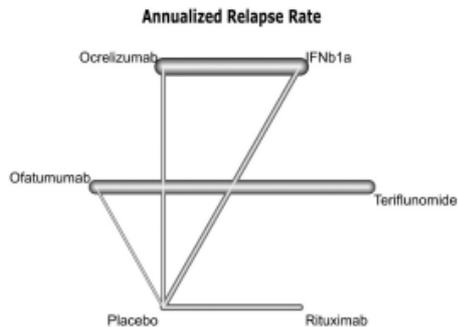
ITEM	OPCIONES	FIABILIDAD	COMENTARIO
1 COMPARADOR COMUN Construir el gráfico del estudio. ¿Cuántos comparadores intermedios existen entre dos tratamientos a comparar A y B que se pretenden comparar indirectamente?	1	ALTA	Con más de 2 comparadores entre A y B, los intervalos de confianza (IC) de la diferencia estimada indirectamente son muy amplios y existe mucho riesgo al interpretar los resultados si no se consideran en todo momento los IC. La elaboración de un gráfico con todo los estudios incluidos, y aún mejor con los resultados de estos estudios proporciona una valiosa información para la interpretación de la evidencia disponible
	2	DUDOSA	
	más de 2	BAJA	



3.3. Network structure

Fig. 2 depicts the network structure of anti-CD20 mAbs and their comparator arms for the primary outcomes. Interventions entailed OCR, OFA, RTX, interferon beta-1a (IFN β -1a), teriflunomide, and a placebo intervention. Eligible trials included comparisons of active medications versus a placebo intervention, except one trial (Hauser et al., 2017) which has compared OCR and IFN β -1a. Primary outcomes were reported in all trials (ARR in 3897 and SAEs in 3895 patients).

ITEM	OPCIONES	FIABILIDAD	COMENTARIO
1 COMPARADOR COMUN Construir el gráfico del estudio. ¿Cuántos comparadores intermedios existen entre dos tratamientos a comparar A y B que se pretenden comparar indirectamente?	1	ALTA	Con más de 2 comparadores entre A y B, los intervalos de confianza (IC) de la diferencia estimada indirectamente son muy amplios y existe mucho riesgo al interpretar los resultados si no se consideran en todo momento los IC. La elaboración de un gráfico con todo los estudios incluidos, y aún mejor con los resultados de estos estudios proporciona una valiosa información para la interpretación de la evidencia disponible
	2	DUDOSA	
	más de 2	BAJA	



3.3. Network structure

Fig. 2 depicts the network structure of anti-CD20 mAbs and their comparator arms for the primary outcomes. Interventions entailed OCR, OFA, RTX, interferon beta-1a (IFN β -1a), teriflunomide, and a placebo intervention. Eligible trials included comparisons of active medications versus a placebo intervention, except one trial (Hauser et al., 2017) which has compared OCR and IFN β -1a. Primary outcomes were reported in all trials (ARR in 3897 and SAEs in 3895 patients).

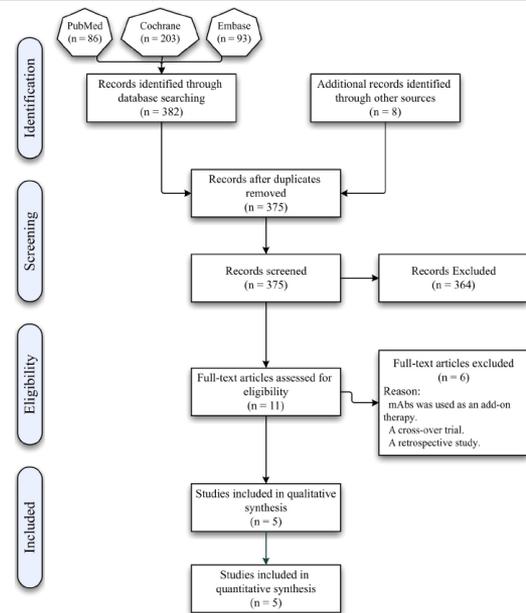
Grafico poco claro, podría indicar número de participantes y número de estudios en cada comparación

2	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	Si, cumple todo	ALTA	Para intentar localizar los artículos relevantes debería abordarse la búsqueda en diferentes bases de datos. Debe especificarse la estrategia para que pueda reproducirse y comprobar que cumple los criterios especificados.
	¿Se utilizaron métodos sistemáticos para localizar todos los estudios relevantes? (incluyeron búsqueda en diferentes bases de datos así como la estrategia de búsqueda, siguieron las referencias, no usaron límites estrictos, valoraron sesgo de publicación, etc)	No se cumple totalmente pero se especifica el sesgo y como puede afectar	ACEPTABLE	
	No se cumple ni se indica el sesgo	BAJA		

- Se hace una búsqueda en varias bases de datos (PubMed, Embase, Cochrane Library database), se hace esfuerzo en revisión de la búsqueda.
 - No se registró el protocolo de la revisión.
 - Describen estrategia en PubMed (replicándola salen 85, ellos indican 86).
 - Excluyen ensayos Fase I, estudios retrospectivos, metanálisis, abstracts congresos y artículos revisión.
 - No valoran sesgo de publicación porque indican que no es posible por el pequeño número de estudios.
- Podría haber abordado más bases de datos, aunque en otras RS el número de estudios localizados es similar
- **Se incluyeron 5 ECAs en el meta-análisis**

3	CRITERIOS DE SELECCION DE ESTUDIOS PARA LA COMPARACION ¿Están definidos previamente? ¿Son razonables? ¿Se han aplicado de forma sistemática?	Si, cumple todo	ALTA	Una selección sesgada de estudios puede condicionar totalmente los resultados, por lo que los criterios de selección deben ser explícitos y estar definidos antes de la selección. Es importante poder comprobar que no hay una selección sesgada de los estudios, que se detalle si se han excluido estudios, el motivo, y este debe ser razonable. Si se ha realizado una revisión sistemática debería incluir un diagrama de flujo con la información localizada y seleccionada
		Alguno de estos puntos es mejorable, aunque aceptable	ACEPTABLE	
		No se cumple alguno de los puntos o se hace de forma inaceptable (sesgo importante)	BAJA	

3	CRITERIOS DE SELECCION DE ESTUDIOS PARA LA COMPARACION ¿Están definidos previamente? ¿Son razonables? ¿Se han aplicado de forma sistemática?	Si, cumple todo	ALTA		Una selección sesgada de estudios puede condicionar totalmente los resultados, por lo que los criterios de selección deben ser explícitos y estar definidos antes de la selección. Es importante poder comprobar que no hay una selección sesgada de los estudios, que se detalle si se han excluido estudios, el motivo, y este debe ser razonable. Si se ha realizado una revisión sistemática debería incluir un diagrama de flujo con la información localizada y seleccionada
		Alguno de estos puntos es mejorable, aunque aceptable	ACEPTABLE		
		No se cumple alguno de los puntos o se hace de forma inaceptable (sesgo importante)	BAJA		



- ✓ Indican unos **criterios de selección** .
- ❖ No indican si siguen modelo **PICOT**.
- ✓ Presentan diagram de flujo en base a criterios PRISMA.
- ✓ Excluyeron 364, e indican **motivos de exclusión** de los 6 artículos.

Fig. 1. A PRISMA flowchart showing the search process used in the current review.

PARTE B/ PREGUNTAS DE DETALLE: GUÍA DE AYUDA PARA VALORAR UNA COMPARACIÓN INDIRECTA

Esta guía no es una relación exhaustiva de todos los aspectos a tener en cuenta en la CI, pretende poner de manifiesto algunos aspectos claves que nos permitan valorar críticamente este tipo de estudios. Lo ideal es que la mayoría de los ÍTEM sean fiables o aceptables. Si algunos de los ítem es de fiabilidad baja, debemos cuestionarnos seriamente si utilizar este estudio.

ITEM	OPCIONES	FIABILIDAD	COMENTARIO
1 COMPARADOR COMUN Construir el gráfico del estudio. ¿Cuántos comparadores intermedios existen entre dos tratamientos a comparar A y B que se pretenden comparar indirectamente?	1	ALTA	Con más de 2 comparadores entre A y B, los intervalos de confianza (IC) de la diferencia estimada indirectamente son muy amplios y existe mucho riesgo al interpretar los resultados si no se consideran en todo momento los IC. La elaboración de un gráfico con todo los estudios incluidos, y aún mejor con los resultados de estos estudios proporciona una valiosa información para la interpretación de la evidencia disponible
	2 más de 2	DUDOSA BAJA	
2 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA ¿Se utilizaron métodos sistemáticos para localizar todos los estudios relevantes? (incluyeron búsqueda en diferentes bases de datos así como la estrategia de búsqueda, siguieron las referencias, no usaron límites estrictos, valoraron sesgo de publicación, etc)	Si, cumple todo	ALTA	Para intentar localizar los artículos relevantes debería abordarse la búsqueda en diferentes bases de datos. Debe especificarse la estrategia para que pueda reproducirse y comprobar que cumple los criterios especificados.
	No se cumple totalmente pero se especifica el sesgo y como puede afectar No se cumple ni se indica el sesgo	ACEPTABLE BAJA	
3 CRITERIOS DE SELECCIÓN DE ESTUDIOS PARA LA COMPARACION ¿Están definidos previamente? ¿Son razonables? ¿Se han aplicado de forma sistemática?	Si, cumple todo	ALTA	Una selección sesgada de estudios puede condicionar totalmente los resultados, por lo que los criterios de selección deben ser explícitos y estar definidos antes de la selección. Es importante poder comprobar que no hay una selección sesgada de los estudios, que se detalle si se han excluido estudios, el motivo, y este debe ser razonable. Si se ha realizado una revisión sistemática debería incluir un diagrama de flujo con la información localizada y seleccionada
	Alguno de estos puntos es mejorable, aunque aceptable No se cumple alguno de los puntos o se hace de forma inaceptable (sesgo importante)	ACEPTABLE BAJA	

Identificación, localizamos todas las intervenciones y todos los posibles comparadores. Si no se hace una búsqueda exhaustiva, se pueden perder estudios relevantes que puede afectar a los resultados y al ranking de los tratamientos. Exclusión. Justificación

4	VARIABLE COMUN ¿Se utiliza en los estudios la misma variable definida de la misma forma (incluyendo mismo horizonte temporal) y presentada de la misma manera?	Sí	ALTA	Comparar distintas variables o medidas en tiempos distintos, puede condicionar totalmente los resultados.
		No, pero la diferencia entre ambas variables es muy poco relevante. Se especifican y discuten las diferencias.	DUDOSA	
5	RELEVANCIA DE LA VARIABLE La variable elegida para la comparación, ¿es clínicamente la más relevante posible? ¿es la variable principal de los estudios?	No	BAJA	La elección de una variable poco relevante clínicamente cuando había otras opciones posibles constituye un sesgo inaceptable. En cambio, si la elección de una variable relevante, coincide con que sea la principal de los estudios, aporta una mayor validez interna. La selección de la variable debe estar justificada y la justificación ser razonable.
		Sí, es la más relevante y es la variable principal	ALTA	
		Es la más relevante, pero no la principal de los estudios	ACEPTABLE	
		No es la más relevante posible, pero es razonable y es la mejor de la que se dispone	DUDOSA	
6	SIMILITUD CLINICA, SIMILITUD DE PACIENTES INCLUIDOS Mirar los estudios que se combinan: ¿los criterios de inclusión y exclusión son similares y razonables? Los grupos aleatorizados dentro de cada estudio: ¿eran comparables?	Debería haberse elegido otra variable más relevante clínicamente, o bien no se disponía de ninguna variable medida con relevancia clínica suficiente	BAJA	Es fundamental combinar poblaciones que sean, al menos en los factores que pueden modificar el efecto, similares. Se puede asumir, si es razonable que las diferencias no afectan ni al efecto relativo ni al riesgo basal. En caso de que afectaran al riesgo basal se podría intentar hacer análisis de subgrupos por riesgo basal, y si afecta al efecto relativo hacer análisis de subgrupos basado en variables que modifican el efecto, solo si clínicamente está justificado.
		Sí, con diferencias muy poco relevantes	ALTA	
		Existen diferencias, pero la mayor parte de los pacientes son similares en los diversos estudios. Se compara un subgrupo y los pacientes de los subgrupos que se comparan son similares.	ACEPTABLE	
7	COMPARADOR COMUN El comparador común, ¿está usado en la misma posología y con la misma duración del tratamiento, y se permiten los mismos tratamientos concomitantes que pueden afectar al efecto?	Existen muchas diferencias de población o en los subgrupos comparados entre los estudios.	BAJA	La combinación de estudios con comparadores comunes que no son realmente iguales puede comprometer totalmente la validez de la comparación, si hay dudas que el efecto sea diferente habría que considerarlas como alternativas diferentes.
		Sí	ALTA	
		Existen diferencias con muy poca influencia potencial en el resultado	ACEPTABLE	
		Existen diferencias relevantes	BAJA	

Transitividad. Factores modificadores del efecto

4	VARIABLE COMUN ¿Se utiliza en los estudios la misma variable definida de la misma forma (incluyendo mismo horizonte temporal) y presentada de la misma manera ?	Si	ALTA	Comparar distintas variables o medidas en tiempos distintos, puede condicionar totalmente los resultados.
		No, pero la diferencia entre ambas variables es muy poco relevante. Se especifican y discuten las diferencias.	DUDOSA	
		No	BAJA	

- En un principio pueden existir dudas, no se explica bien y en algunos estudios la variable analizada no es la principal (Tasa anualizada de recaídas por un lado y captación de gadolinio en lesiones cerebrales por otro)
- Por otro lado se incluyen estudios desde 2008 hasta 2020 (diferencia 12 años)
- No hay descripción clara de los estudios o falta información

5	RELEVANCIA DE LA VARIABLE La variable elegida para la comparación, ¿es clínicamente la más relevante posible? ¿es la variable principal de los estudios?	Si, es la más relevante y es la variable principal	ALTA	La elección de una variable poco relevante clínicamente cuando había otras opciones posibles constituye un sesgo inaceptable. En cambio, si la elección de una variable relevante, coincide con que sea la principal de los estudios, aporta una mayor validez interna. La selección de la variable debe estar justificada y la justificación ser razonable.
		Es la más relevante, pero no la principal de los estudios	ACEPTABLE	
		No es la más relevante posible, pero es razonable y es la mejor de la que se dispone	DUDOSA	
		Debería haberse elegido otra variable más relevante clínicamente, o bien no se disponía de ninguna variable medida con relevancia clínica suficiente	BAJA	

5	RELEVANCIA DE LA VARIABLE	Si, es la más relevante y es la variable principal	ALTA	La elección de una variable poco relevante clínicamente cuando había otras opciones posibles constituye un sesgo inaceptable. En cambio, si la elección de una variable relevante, coincide con que sea la principal de los estudios, aporta una mayor validez interna. La selección de la variable debe estar justificada y la justificación ser razonable.
	La variable elegida para la comparación, ¿es clínicamente la más relevante posible? ¿es la variable principal de los estudios?	Es la más relevante, pero no la principal de los estudios	ACEPTABLE	
	No es la más relevante posible, pero es razonable y es la mejor de la que se dispone	DUDOSA		
	Debería haberse elegido otra variable más relevante clínicamente, o bien no se disponía de ninguna variable medida con relevancia clínica suficiente	BAJA		

Se incluye una variable relevante: la tasa anualizada de recaída, pero no se indica si está igualmente definida en todos los estudios, además en algunos estudios es variable secundaria

6	SIMILITUD CLINICA, SIMILITUD DE PACIENTES INCLUIDOS Mirar los estudios que se combinan: ¿los criterios de inclusión y exclusión son similares y razonables? Los grupos aleatorizados dentro de cada estudio: ¿eran comparables?	Si, con diferencias muy poco relevantes	ALTA	Es fundamental combinar poblaciones que sean, al menos en los factores que pueden modificar el efecto, similares. Se puede asumir, si es razonable que las diferencias no afecten ni al efecto relativo ni al riesgo basal. En caso de que afectaran al riesgo basal se podría intentar hacer análisis de subgrupos por riesgo basal, y si afecta al efecto relativo hacer análisis de subgrupos basado en variables que modifican el efecto, solo si clínicamente está justificado.
		Existen diferencias, pero la mayor parte de los pacientes son similares en los diversos estudios. Se compara un subgrupo y los pacientes de los subgrupos que se comparan son similares.	ACEPTABLE	
		Existen muchas diferencias de población o en los subgrupos comparados entre los estudios.	BAJA	

6	SIMILITUD CLINICA, SIMILITUD DE PACIENTES INCLUIDOS Mirar los estudios que se combinan: ¿los criterios de inclusión y exclusión son similares y razonables? Los grupos aleatorizados dentro de cada estudio: ¿eran comparables?	Si, con diferencias muy poco relevantes	ALTA	Es fundamental combinar poblaciones que sean, al menos en los factores que pueden modificar el efecto, similares. Se puede asumir, si es razonable que las diferencias no afecten ni al efecto relativo ni al riesgo basal. En caso de que afectaran al riesgo basal se podría intentar hacer análisis de subgrupos por riesgo basal, y si afecta al efecto relativo hacer análisis de subgrupos basado en variables que modifican el efecto, solo si clínicamente está justificado.
		Existen diferencias, pero la mayor parte de los pacientes son similares en los diversos estudios. Se compara un subgrupo y los pacientes de los subgrupos que se comparan son similares.	ACEPTABLE	
		Existen muchas diferencias de población o en los subgrupos comparados entre los estudios.	BAJA	

design-by-treatment interaction approach (Higgins et al., 2012). Transitivity was assessed via evaluating the distribution of potential effect modifiers across trials, (Salanti et al., 2014) including age, time since symptom onset, time since diagnosis, EDSS score, and the number of relapses in the past year. League tables were used to present all possible

Por la información que proporciona no lo sabemos, conocemos el EDSS (algunas diferencias), el riesgo basal es diferente en función del grupo control?

7	COMPARADOR COMUN El comparador común, ¿está usado en la misma posología y con la misma duración del tratamiento, y se permiten los mismos tratamientos concomitantes que pueden afectar al efecto?	Si	ALTA	La combinación de estudios con comparadores comunes que no son realmente iguales puede comprometer totalmente la validez de la comparación, si hay dudas que el efecto sea diferente habría que considerarlas como alternativas diferentes.
		Existen diferencias con muy poca influencia potencial en el resultado	ACEPTABLE	
		Existen diferencias relevantes	BAJA	

treatments were entered as active treatments, and **INFβ-1a** was the common comparator. Heterogeneity testing (within designs) was per-

8	RESULTADO CUANTITATIVO DEL GRUPO CONTROL	Sí. O no existen diferencias, o claramente carecen de relevancia clínica.	ALTA	Para poder combinar los estudios, el resultado del grupo control debería ser similar. No obstante, habría que buscar la causa y si las poblaciones son comparables, una diferencia en el grupo control puede paliarse por un análisis ajustado por el resultado del control (para ampliar información consultar ICWG Report http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/B11E8EF19B358E39CA25754B000A9C07/\$File/ICWG%20Report%20FINAL2.pdf) o un análisis de subgrupos como se ha indicado en la pregunta 6.
	¿Es similar en los estudios que se combinan en la CI?	No. Existen diferencias que podrían ser clínicamente relevantes, pero resultan aceptables	ACEPTABLE	
	¿Es similar en los estudios que se combinan en la CI?	No. Existen diferencias que ponen en evidencia que las poblaciones y/o la intervención y/o la medida de resultados probablemente presentan diferencias importantes.	BAJA	
9	CALIDAD DE LOS ESTUDIOS COMBINADOS	Los estudios que se combinan tienen baja probabilidad de sesgos, y son ensayos clínicos bien diseñados, o meta-análisis directos de ensayos clínicos homogéneos	ALTA	Los estudios observacionales tienen <i>per se</i> , una elevada probabilidad de sesgos. Combinarlos, además, con un comparador común, los multiplica y condiciona una baja validez interna. La transparencia en los estudios de partida es imprescindible para valoración de la comparación indirecta (se deberían dar no solo los valores relativos sino también los datos reales). Para valorar seguridad los estudios observacionales prospectivos pueden aportar datos más reales.
	¿Cuál es la calidad/validez interna de los estudios combinados?	Los estudios que se combinan incluyen algún estudio de cohortes con baja probabilidad de sesgos. Pero existe al menos un ensayo clínico bien diseñado de cada fármaco que se compara, y el peso de los estudios de cohortes (en nº de pacientes) no supera al de los ensayos clínicos para cada fármaco.	DUDOSA	
	¿Se dan los resultados de los estudios individuales (la transparencia es imprescindible para valorar la aplicabilidad)?	No se puede incluir en ninguno de los dos perfiles anteriores	BAJA	

9	CALIDAD DE LOS ESTUDIOS COMBINADOS	Los estudios que se combinan tienen baja probabilidad de sesgos, y son ensayos clínicos bien diseñados, o meta-análisis directos de ensayos clínicos homogéneos	ALTA	Los estudios observacionales tienen <i>per se</i> , una elevada probabilidad de sesgos. Combinarlos, además, con un comparador común, los multiplica y condiciona una baja validez interna.
	¿Cuál es la calidad/validez interna de los estudios combinados? ¿Se dan los resultados de los estudios individuales (la transparencia es imprescindible para valorar la aplicabilidad)?	Los estudios que se combinan incluyen algún estudio de cohortes con baja probabilidad de sesgos. Pero existe al menos un ensayo clínico bien diseñado de cada fármaco que se compara, y el peso de los estudios de cohortes (en nº de pacientes) no supera al de los ensayos clínicos para cada fármaco.	DUDOSA	La transparencia en los estudios de partida es imprescindible para valoración de la comparación indirecta (se deberían dar no solo los valores relativos sino también los datos reales). Para valorar seguridad los estudios observacionales prospectivos pueden aportar datos más reales.
		No se puede incluir en ninguno de los dos perfiles anteriores	BAJA	

Han valorado el riesgo de sesgo mediante la herramienta RoB2 de la Cochrane y calidad de la evidencia mediante GRADE

1. Proceso de Aleatorización – Asignación de Participantes
2. Desviaciones en la Intervención – Revisión de Protocolo
3. Falta de Datos en los Resultados – Perdidas en Seguimiento
4. Medición del Resultado – Alteración en Cegamiento
5. Selección del Resultado Reportado – Criterios de Selección
6. Sesgo General – Otro Tipo de Sesgos en la Investigación

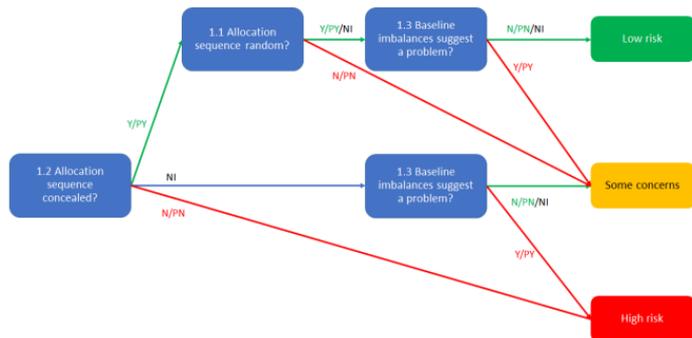
Sí / Probablemente Sí / Probablemente No / No / Sin Información

2.6. Certainty of evidence

The certainty of evidence was assessed using the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) for network meta-analyses (Schünemann, 2019). Given that all the eligible studies were RCTs, evidence rating started at the highest level of certainty “high” as per official recommendations. (Schünemann, 2019). Each trial was then rated down based on the results of assessment of risk of bias (RoB2), inconsistency, imprecision, and indirectness. Publication bias was not included in the GRADE analysis since it was not assessed statistically in our analysis.

Regarding the grading of quality of evidence, the confidence in the estimated effects were generally low for OCR due to methodological limitations in study designs, low to moderate for RTX due to limitations in the study designs and imprecision, and high for OFA. Detailed assessment results are demonstrated in Appendix 4.

Figure 1. Algorithm for suggested judgement of risk of bias arising from the randomization process.



Appendix 2. A summary of the authors' judgements about the risk of bias for each trial, including the following domains: the randomization process (D1), deviations from intended interventions (D2), missing outcome data (D3), measurement of the outcome (D4), and selection of the reported results (D5)

	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
Hauser 2017 (OPERA I)	+	+	!	+	+	!	 Low risk  Some concerns  High risk
Hauser 2017 (OPERA II)	+	+	!	+	+	!	
Hauser 2008	-	+	-	+	+	-	
Kappos 2011	+	-	+	-	+	-	
Hauser 2020 (ASCLEPIOS I)	!	+	+	+	+	!	
Hauser 2020 (ASCLEPIOS II)	!	+	+	+	+	!	
Bar-Or 2018 (MIRROR)	+	+	+	+	+	+	

10	TRATAMIENTO DE LAS PERDIDAS En los estudios que se han combinado, ¿las pérdidas son similares y aceptables? ¿se trataban de la misma manera? ¿el tipo de análisis es el mismo (por protocolo, por intención de tratar-ITT-)	Si, cumple todo, o bien existen diferencias irrelevantes	ALTA	Un tratamiento distinto de los pacientes que abandonan el estudio, si éstos son numerosos, puede condicionar en gran medida los resultados. Puede paliarse parcialmente mediante el análisis por intención de tratar y sería conveniente realizar un análisis de sensibilidad con los distintos escenarios
		Falta información, o bien existen diferencias relevantes en alguno de estos ítems, pero no anulan completamente la validez de la comparación. Sin embargo, el análisis es ITT en todos los estudios que se combinan.	DUDOSA	
		No se puede incluir en ninguno de los dos perfiles anteriores	BAJA	
11	FIABILIDAD DE LOS DATOS DE PARTIDA ¿Se han sometido a algún tipo de extrapolación/manipulación previa?	Los datos coinciden con los publicados	ALTA	La manipulación o extrapolación de datos supone ya una merma de validez que además se multiplica por la comparación indirecta.
		No coinciden, se han manipulado o extrapolado previamente	BAJA	
12	AJUSTE POR GRUPO CONTROL ¿Se trata de una comparación ajustada por el grupo control (método de Bucher, Network meta-análisis, etc.), es decir se comparan los efectos relativos respecto al grupo control de cada estudio?	Si	ALTA	Es imprescindible tener en cuenta los resultados en los grupos control para poder comparar los tratamientos.
		No	BAJA	
13	ANÁLISIS DE DATOS/ESTADÍSTICO El análisis ¿es adecuado? ¿son razonables las asunciones realizadas? Si es necesario el análisis de sensibilidad ¿es adecuado?	Si (Si se usan métodos bayesianos, están claramente descritos y las asunciones son razonables). Cuando solo hay 2 alternativas comparadas vs un comparador común con un ensayo cada una, el método de Bucher es adecuado.	ALTA	Las simulaciones a menudo se basan en asunciones subjetivas, y su validez interna es menor. La superposición de intervalos de confianza es una práctica errónea. Si se utilizan métodos bayesianos se debe describir los valores a priori utilizados, el número de iteraciones, la convergencia. Si hay varios estudios para una misma comparación se debe cuantificar la heterogeneidad entre ellos. Debería existir una descripción de los diferentes escenarios en el análisis de sensibilidad. Son más adecuados los análisis de sensibilidad probabilísticos en que se incluyen los parámetros relevantes.
		No.	BAJA	

¿Tenemos claro poblaciones, diseños, medidas de resultados? ¿Es adecuada la elección de método estadístico? Heterogeneidad, Modelo efectos fijos, aleatorios, análisis de sensibilidad

10	TRATAMIENTO DE LAS PERDIDAS	Si, cumple todo, o bien existen diferencias irrelevantes	ALTA		Un tratamiento distinto de los pacientes que abandonan el estudio, si éstos son numerosos, puede condicionar en gran medida los resultados. Puede paliarse parcialmente mediante el análisis por intención de tratar y sería conveniente realizar un análisis de sensibilidad con los distintos escenarios
	En los estudios que se han combinado, ¿las pérdidas son similares y aceptables? ¿se trataban de la misma manera? ¿el tipo de análisis es el mismo (por protocolo, por intención de tratar-ITT-)	Falta información, o bien existen diferencias relevantes en alguno de estos items, pero no anulan completamente la validez de la comparación. Sin embargo, el análisis es ITT en todos los estudios que se combinan.	DUDOSA		
	No se puede incluir en ninguno de los dos perfiles anteriores	BAJA			

Destacan un estudio en el que las pérdidas son altas en la intervención y muy altas en el grupo placebo

The rates of dropouts over 48 weeks were relatively high in the active treatment arm (23.9%) and very high in the placebo arm (40%), and there was an imbalance in the causes of discontinuation due to AEs between the study arms (Hauser et al., 2008). Such factors might have contributed to attrition bias

11	FIABILIDAD DE LOS DATOS DE PARTIDA	Los datos coinciden con los publicados	ALTA		La manipulación o extrapolación de datos supone ya una merma de validez que además se multiplica por la comparación indirecta.
	¿Se han sometido a algún tipo de extrapolación/manipulación previa?	No coinciden, se han manipulado o extrapolado previamente	BAJA		

11	FIABILIDAD DE LOS DATOS DE PARTIDA	Los datos coinciden con los publicados	ALTA		La manipulación o extrapolación de datos supone ya una merma de validez que además se multiplica por la comparación indirecta.
	¿Se han sometido a algún tipo de extrapolación/manipulación previa?	No coinciden, se han manipulado o extrapolado previamente	BAJA		

Deberían de reflejarse en el MA, pero no se reportan adecuadamente. Tenemos que suponer que los datos de los resultados son los que mencionan en cada EC

12	AJUSTE POR GRUPO CONTROL ¿Se trata de una comparación ajustada por el grupo control (método de Bucher, Network meta-análisis, etc.), es decir se comparan los efectos relativos respecto al grupo control de cada estudio?	Si	ALTA	Es imprescindible tener en cuenta los resultados en los grupos control para poder comparar los tratamientos.
		No	BAJA	

13	ANÁLISIS DE DATOS/ESTADÍSTICO El análisis ¿es adecuado? ¿son razonables las asunciones realizadas? Si es necesario el análisis de sensibilidad ¿es adecuado?	Sí (Si se usan métodos bayesianos, están claramente descritos y las asunciones son razonables). Cuando solo hay 2 alternativas comparadas vs un comparador común con un ensayo cada una, el método de Bucher es adecuado.	ALTA	Las simulaciones a menudo se basan en asunciones subjetivas, y su validez interna es menor. La superposición de intervalos de confianza es una práctica errónea. Si se utilizan métodos bayesianos se debe describir los valores a priori utilizados, el número de iteraciones, la convergencia. Si hay varios estudios para una misma comparación se debe cuantificar la heterogeneidad entre ellos. Debería existir una descripción de los diferentes escenarios en el análisis de sensibilidad. Son más adecuados los análisis de sensibilidad probabilísticos en que se incluyen los parámetros relevantes.
		No.	BAJA	

13	ANÁLISIS DE DATOS/ESTADÍSTICO El análisis ¿es adecuado? ¿son razonables las asunciones realizadas? Si es necesario el análisis de sensibilidad ¿es adecuado?	Sí (Si se usan métodos bayesianos, están claramente descritos y las asunciones son razonables). Cuando solo hay 2 alternativas comparadas vs un comparador común con un ensayo cada una, el método de Bucher es adecuado.	ALTA	Las simulaciones a menudo se basan en asunciones subjetivas, y su validez interna es menor. La superposición de intervalos de confianza es una práctica errónea. Si se utilizan métodos bayesianos se debe describir los valores a priori utilizados, el número de iteraciones, la convergencia. Si hay varios estudios para una misma comparación se debe cuantificar la heterogeneidad entre ellos.
		No.	BAJA	Debería existir una descripción de los diferentes escenarios en el análisis de sensibilidad. Son más adecuados los análisis de sensibilidad probabilísticos en que se incluyen los parámetros relevantes.

Utilizan métodos frecuentistas, podría ser recomendable por el pequeño número de estudios métodos bayesianos.

express the results of relapse-free events. The **network meta-analysis** was then constructed in a frequentist framework using the *netmeta* library in R software (R i386 version 4.0.0), (Harrer et al., 2019) and the biological

En el network metaanálisis se ha utilizado un modelo de efectos fijos (asumen que no hay heterogeneidad e inconsistencia)

Heterogeneity testing indicated that the I^2 value was consistently low for all the outcomes (the I^2 values ranged between 0% and 22.4%, Ap-

14	SIMILITUD DE LOS ESTUDIOS ¿Se detecta alguna otra característica diferencial de los estudios que se combinan, que haga inaceptable la comparación de los resultados?	No	ALTA	Puede haber otras causas de heterogeneidad específicas, no incluidas en ítems anteriores, que dificulten la comparabilidad de los distintos estudios utilizados.
		Se han detectado otras diferencias entre los estudios, pero no condicionan los datos de forma relevante	ACEPTABLE	
		Se ha detectado alguna diferencia que condiciona ampliamente los datos y hace incomparables los resultados de los estudios.	DUDOSA	
		Si	BAJA	
15	Contestar sólo si están publicadas comparaciones directas ¿EXISTE INCONSISTENCIA? ¿Se observan diferencias en las estimaciones de los efectos de los tratamientos entre las comparaciones directas e indirectas?	No. Se ha testado la inconsistencia y no es significativa. Existen métodos para testar la inconsistencia como la diferencia estandarizada o mediante métodos bayesianos como el modelo de inconsistencia o el node splitting.	ALTA	Debe distinguirse claramente si se observan diferencias significativas entre la comparación directa e indirecta. Si hay inconsistencia es importante estudiar la causa (características de los pacientes, características de los ensayos, otros factores...). Si la comparación indirecta está sesgada es porque lo están las comparaciones directas de las que parte o porque no hay similitud clínica entre los estudios combinados. En general, suelen estar menos sesgadas las comparaciones

15	<p>Contestar sólo si están publicadas comparaciones directas ¿EXISTE INCONSISTENCIA? ¿Se observan diferencias en las estimaciones de los efectos de los tratamientos entre las comparaciones directas e indirectas?</p>	<p>No. Se ha testado la inconsistencia y no es significativa. Existen métodos para testar la inconsistencia como la diferencia estandarizada o mediante métodos bayesianos como el modelo de inconsistencia o el node splitting.</p>	ALTA	<p>Debe distinguirse claramente si se observan diferencias significativas entre la comparación directa e indirecta. Si hay inconsistencia es importante estudiar la causa (características de los pacientes, características de los ensayos, otros factores.). Si la comparación indirecta está sesgada es porque lo están las comparaciones directas de las que parte o porque no hay similitud clínica entre los estudios combinados. En general, suelen estar menos sesgadas las comparaciones directas que las indirectas. Para corregir se puede hacer, en ocasiones, análisis de subgrupos o metaregresión, pero es importante que tenga sentido clínico y que haya datos suficientes para hacerlo. Si no se puede corregir la inconsistencia, el estudio no sirve para la decisión. Si se trata de un metaanálisis en red debe valorarse inconsistencia y todos los aspectos relacionados con la variación en los efectos del tratamiento, incluyendo heterogeneidad dentro de los estudios y entre los estudios</p>
		Si hay diferencias o no se analiza.	BAJA	

otherwise, a random-effects model was adopted. Assessment of inconsistency (the difference between direct and indirect evidence) was performed locally using net splitting (back-calculation) for eligible comparisons (whenever available) and globally using a design-by-treatment interaction approach (Higgins et al., 2012). Tran-

spendix 5). The inconsistency with an assumed full design-by-treatment interaction was non-significant (Q values ranged between 0.24 and 1.98, $p > 0.05$, Appendix 5), indicating a lack of inconsistency. Assessment of the transitivity assumption showed that the potential effect modifiers were similarly distributed across studies (Appendix 6). Furthermore, there were no comparisons with a significant disagreement between direct and indirect evidence as revealed by the net splitting analyses (back-calculation, Appendix 7). Based on these findings, fixed-effects meta-analysis models were applied for all the networks.

Muestran ausencia de inconsistencia estadísticamente significativa que puede no ser evidencia de ausencia de inconsistencia. La heterogeneidad es baja. Pero se observan limitaciones en los estudios que describen

16	APLICABILIDAD Y VALIDEZ EXTERNA ¿Las conclusiones se deducen de los resultados? ¿Se pueden generalizar estos resultados a nuestra población?	Si	ALTA	Deben considerarse las posibles diferencias con la población a la que queremos aplicar estos resultados y considerar la extrapolación que estamos dispuestos a admitir
		No	BAJA	
17	CONFLICTO DE INTERESES ¿Existe declaración de conflicto de intereses?	Está declarado el conflicto de intereses y no se observa manipulación	ALTA	Una comparación indirecta está sometida a un riesgo de sesgos y manipulaciones, se debe valorar si el conflicto de intereses ha influido en la comparación
		Falta declaración de intereses o se observa manipulación ligada al conflicto de intereses.	BAJA	

¿Qué FIABILIDAD TIENE ESTE NMA?

FIABILIDAD ALTA

FIABILIDAD ACEPTABLE

FIABILIDAD DUDOSA

FIABILIDAD BAJA

¿ESTAMOS DE ACUERDO CON LAS CONCLUSIONES? ¿SIRVE PARA TOMAR UNA DECISIÓN CLÍNICA SOBRE QUE TRATAMIENTO TIENE LA PROBABILIDAD DE SER EL MEJOR?

5. Conclusion

In conclusion, the present network meta-analysis showed that anti-CD20 mAbs have exhibited a more favorable benefit-to-risk profile than other included agents. Based on a frequentist approach, OCR had the highest P-score ranking in terms of reducing the ARR and SAEs, with no significant differences than other anti-CD20 mAbs regarding the RR profile. Although there was no evidence of statistical heterogeneity or inconsistency and no significant disagreement was reported between direct and indirect evidence, the confidence in the estimated outcomes from the network were low to moderate for active mAbs, a matter which was primarily attributable to methodological limitations and the small number of included trials. OCR and other anti-CD20 mAbs may represent a paradigm shift in the principles of targeting B cells in RRMS; however, further long-term safety results are warranted.



Gracias por su atención

mdfraga@jccm.es

aortega@unav.es

manuelfrancisco.perez@ssib.es