



# Direct and Indirect Comparisons: Methodological and Practical Guideline

Ralf Bender

Medizinische Biometrie

IQWiG

# EUnetHTA 21: Erwartete Ergebnisse

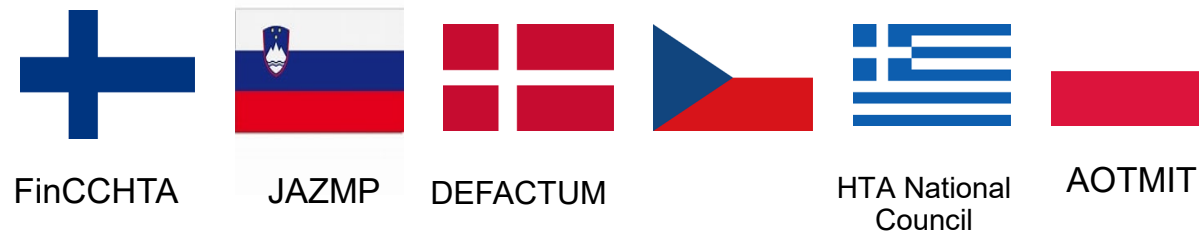
Tender task	Section	Topic	Deliverable	
Task 1. Further development of HTA Methodology	Methodological guidance	Scoping process	D4.2	
		<b>Direct and indirect comparisons</b>	D4.3	
		Endpoints used for JCA/CA	D4.4	
		<b>Applicability of evidence (JCA)</b>	D4.5	
		<b>Validity of clinical studies (consideration of various types of evidence)</b>	D4.6	
		Assessment of high-risk medical devices	D4.7	
		JCA	<b>Submission dossier template</b>	D5.1
	<b>JCA report template</b>		D5.2	
	<b>Guidelines for the appointment of assessors and co-assessors (JCA)</b>		D5.3	
	JSC	Various (nicht detailliert)		
	Transversal activities	Guidance for the interaction between HTA experts and HTDs (JCA - JSC)	D7.1	
		Guidance for interaction with patients, HCP and other experts	D7.2	
		Template for inputs from patient representatives and HCP	D7.3	
		<b>Interaction with regulators</b>	<b>Pharma products (EMA)</b>	D7.4.1
			<b>Medical devices (MDCG)</b>	D7.4.2
Guidance on conflict of interest (COI) and confidentiality		D7.5		
Task 2. Joint HTA	JSC	6-8 JSC		
	JCA	1-2 JCA for medicinal products	D5.4	
	JCA	2-4 JCA/CA for medical devices	D5.4	
Task 3. Coordination		<b>Executive Board</b> Secretariat		



DAS EUnetHTA-21-Konsortium besteht aus **13** Partner-Organisationen:



Austausch mit EU-HTA wichtig: Beobachter:



## D4.3 COMPARATORS AND COMPARISONS: Project Plan, Version 1.0, 03.12.2021

### Ziele:

- **D4.3.1:** To produce a **Practical Guideline** on how to deal in practice with indirect comparisons in reports (and which data/documents should then be requested from the HTD).
- **D4.3.2: To update of existing EUnetHTA Guideline**  
*"Comparators & Comparisons: Direct and indirect comparisons".*  
→ **Methodological Guideline**
- **D4.3.3:** To check the existing EUnetHTA SOPs for consistency with the practical guideline and the updated EUnetHTA guideline on indirect comparisons; updates will be considered.

## D4.3 COMPARATORS AND COMPARISONS: Arbeit der Hands-on-Group (HoG)

### Zeitraumen:

- 09/2021: Vorbereitung (Austausch per Email)
- 01.10.2021: Start der HoG (Kick-off)
- 03.12.2021: Projektplan (Ziele, Zeitplan, Arbeitsaufteilung)
- 10/2021-07/2022: D4.3.2: Methodological Guideline  
(6 Drafts, CSCQ, Public Consultation, CEB, Publikation)
- 02/2022-10/2022: D4.3.1: Practical Guideline  
(6 Drafts, CSCQ, Public Consultation, CEB)

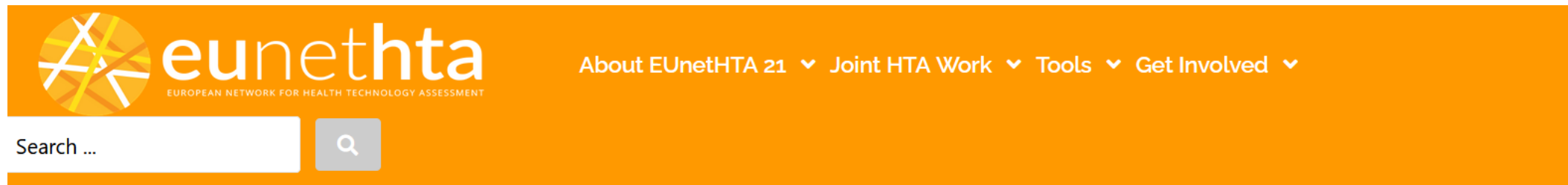
## D4.3 COMPARATORS AND COMPARISONS: Arbeit der Hands-on-Group (HoG)

### Festlegungen:

- Zeitlicher Tausch von D4.3.1 und D4.3.2:
  - Zuerst die methodische Guideline D4.3.2 als Update der EUnetHTA Guideline (2015): Methodischer Rahmen
  - Danach die praktische Guideline D4.3.1: Praktische Bewertungsaspekte im Rahmen der methodischen Guideline D4.3.2
- Umbenennung der beiden Guidelines von "COMPARATORS AND COMPARISONS" in "DIRECT AND INDIRECT COMPARISONS"

# EUnetHTA Guidelines (2015)

<https://www.eunetha.eu/methodology-guidelines/>



The header of the EUnetHTA website features the logo on the left, which consists of a stylized 'A' made of intersecting lines. To the right of the logo is the text 'eunetha' in a bold, lowercase font, with 'EUROPEAN NETWORK FOR HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT' in smaller text below it. Further right is a navigation menu with the following items: 'About EUnetHTA 21', 'Joint HTA Work', 'Tools', and 'Get Involved', each followed by a downward-pointing chevron. Below the navigation menu is a search bar with the placeholder text 'Search ...' and a magnifying glass icon.

## Methodology Guidelines

The primary objective of EUnetHTA Methodological guidelines is to focus on methodological challenges that are encountered by HTA assessors while perform effectiveness assessments of pharmaceuticals or non-pharmaceutical health technologies.

The guidelines represent a consolidated view of non-binding recommendations of EUnetHTA network members and in no case are an official opinion of the institutions or individuals.

*Guidelines in italics = under revision*

Title	Version	Last Update
Comparators & Comparisons: Criteria for the choice of the most appropriate comparator(s)	2.0	2015
<i>Comparators &amp; Comparisons: Direct and indirect comparisons</i>	2.0	2015
Endpoints used for Relative Effectiveness Assessment Health: related quality of life and utility measures	2.0	2015
Endpoints used for Relative Effectiveness Assessment: Clinical Endpoints	2.0	2015

... insgesamt 16 Guidelines

## D4.3 Direct and Indirect Comparisons: Update der EUnetHTA Guideline (2015)

- Version 1.0 (2013) erstellt von HIQA (Irland) im Rahmen von JA1 unter Beteiligung u. a. vom IQWiG
- Version 2.0 (2015) als Update der Version 1.0 im Rahmen von JA2
- Concept Paper (2020) für Update im Rahmen von JA3 (2019-2020):
  - Vorschläge von Conor Teljeur (HIQA)
  - Ergänzungen von Ralf Bender (IQWiG)
- Update nicht durchgeführt





## D4.3 Direct and Indirect Comparisons: Methodological Guideline (D4.3.2)

### Update der EUnetHTA Guideline (2015):

- Standardverfahren für Metanalysen mit zufälligen Effekten: Knapp-Hartung mit Paule-Mandel für  $\tau$  (anstelle von DerSimonian & Laird)
- Neuer Abschnitt für Metaanalysen mit sehr wenigen Studien
- Ergänzung der frequentistischen Methode für Netzwerk-Metaanalysen nach Rücker (Software netmeta)
- Ergänzung von NMA-Methoden für Überlebenszeiten
- Ergänzung der Methoden für indirekte Vergleiche mit Adjustierung (MAIC, STC, ML-NMR)
- Ergänzung von Methoden für unverbundene Netzwerke (Methoden für NonRCTs, Propensity Scores)

# D4.3 Direct and Indirect Comparisons: Methodological Guideline (D4.3.2)

## Contents

Summary

**I Introduction, objective and scope**

**II Analysis and discussion of methodological issues**

1 Types of evidence

2 Networks of evidence

3 General statistical considerations

3.1 Assumptions and robustness of comparisons

3.1.1 Similarity

3.1.2 Homogeneity

3.1.3 Robustness

3.2 Sources of bias

3.3 Fixed-effect and random-effects approaches  
for evidence synthesis

3.4 Frequentist and Bayesian approaches

3.5 Use of IPD and aggregate data

4 Direct comparisons

4.1 Frequentist approach

4.2 Bayesian approach

5 Indirect comparisons

5.1. Bucher's method for adjusted indirect  
comparisons

5.2 Network meta-analysis

5.2.1 Frequentist approaches for NMA

5.2.2 Bayesian NMA

5.2.3 NMA of time-to event data

5.3 Population-adjusted methods for indirect  
comparisons

5.3.1 Simulated treatment comparison

5.3.2 Matching-adjusted indirect comparison

5.3.3 Multilevel network meta-regression

6 Comparisons based on non-randomized  
evidence

6.1 General considerations

6.2 Propensity scores

**III Conclusion**

Related EUnetHTA documents (under development)

References

## D4.3 Direct and Indirect Comparisons: Methodological Guideline (D4.3.2)

### Schwierige Aspekte in der HoG:

- Formulierungen für inadäquate Ansätze  
(Beispiel indirekte Vergleiche ohne Brückenkompparator)

Lösung: *"... are unlikely to provide a meaningful estimate of the relative treatment effectiveness."*

- Umgang mit 1-armigen Studien
- Darstellung von Evidenz aus NonRCTs
- Strukturänderungen nach Vorlage des 1. Updates

## D4.3 Direct and Indirect Comparisons: Methodological Guideline (D4.3.2)

### Diskussionspunkte mit dem CSCQ (2 Reviewrunden):

- Ziel der Guideline:  
Klare Empfehlungen vs. reine Darstellung der Methoden
- Struktur
- Formulierung der Annahmen  
(Exchangeability vs. Similarity, Homogeneity, Consistency)
- Verwendete Terminologie (indirekter Vergleich, NMA)
- Formulierung der Empfehlungen zu NonRCTs
- Detailtiefe
- Aber auch positive Kommentare

## D4.3 Direct and Indirect Comparisons: Methodological Guideline (D4.3.2)

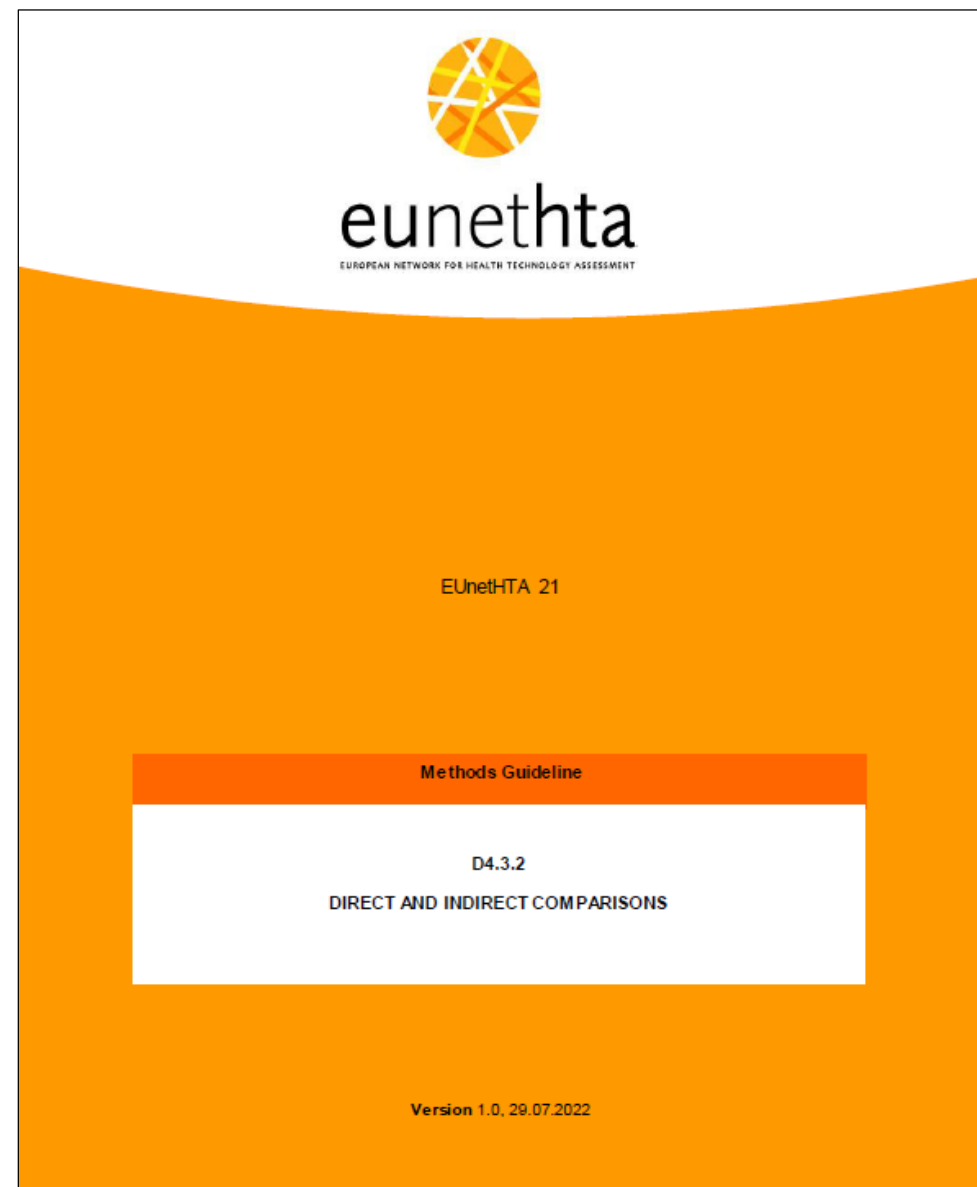
### Diskussionspunkte aus der Public Consultation:

- > 200 Seiten Kommentare
- Viele kopierte Kommentare aus der Industrie
- Allgemeine Kommentare zum JCA-Prozess (viele PICOs, Zeitdruck)
- Allgemeine Kommentare zur Verwendung kritischer Methoden aufgrund der eingeschränkten Datenlage
- Viele kleinere Kommentare mit technischen Details
- Viele kleinere Kommentare mit der Bitte um weitere Erläuterungen

## D4.3 Direct and Indirect Comparisons: Methodological Guideline (D4.3.2)

Publiziert am 02.08.2022  
(zusammen mit den Kommentaren  
aus der Public Consultation)

<https://www.eunetha.eu/d4-3/>



## D4.3 Direct and Indirect Comparisons: Practical Guideline (D4.3.1)

### Neue Inhalte (als Ergänzung zu D4.3.2):

- Überprüfung der Annahmen (Ähnlichkeit, Homogenität, Konsistenz)
- Vorgehen bei Verletzung der Annahmen
- Praktische Anwendung der Knapp-Hartung-Methode
- Vorgehen bei Metaanalysen bei sehr wenigen Studien
- Qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse
- Praktische Aspekte bei NMAs (insbesondere bei Überlebenszeiten)
- Ausführliche Erläuterungen zu Populationsadjustierten Verfahren
- Praktische Aspekte bei Verwendung von Propensity Scores
- Überprüfung von Positivität, Überlappung und Balanciertheit
- Interpretation von Ergebnissen aus Analysen mit Propensity Scores

# D4.3 Direct and Indirect Comparisons: Practical Guideline (D4.3.1)

## Contents

### 1 Introduction

### 2 Scope and Objective

### 3 General Considerations

3.1 Initial Feasibility Questions

3.2 Assessment of Exchangeability

3.3 Possible Approaches When the  
Assumptions are Violated

3.4 Missing Data

### 4 Methods Applicable to Direct or Indirect Comparisons

4.1 Methods for Direct Comparisons

4.2 Indirect Comparisons

4.3 Time-to-event Data

### 5 Assessment of Population-adjusted Methods

5.1 General Considerations

5.2 Assessing Covariate Selection

5.3 Additional Considerations for Outcome  
Regression Approaches

5.4 Additional Considerations for MAICs

5.5 Unanchored MAICs and STCs

5.6 Interpretation and Use

### 6 Assessment of Comparisons Based Upon Non-randomized Evidence

6.1 General Considerations

6.2 Propensity Scores

### 7 Further Relevant Documents (Under Development)

### 8 Future Recommendations

### 9 References



## D4.3 Direct and Indirect Comparisons: Practical Guideline (D4.3.1)

### Schwierige Aspekte in der HoG:

- Vermeidung von Wiederholungen aus D4.3.2
- Klärung der Adressaten: JCA-Assessors und nicht die Industrie
- Klärung der Ziele: Reporting Guideline für Assessors und nicht eine Vorschrift was akzeptabel ist und was nicht
- Mehrfache Änderungen der Struktur
- Wahl der Formulierungen für inadäquate Ansätze
- Detailtiefe

## D4.3 Direct and Indirect Comparisons: Practical Guideline (D4.3.1)

### Diskussionspunkte mit dem CSCQ (2 Reviewrunden):

- Formulierung der Annahmen  
(Exchangeability vs. Similarity, Homogeneity, Consistency)
- Verwendete Terminologie (indirekter Vergleich, NMA)
- Verwendung der Lumley-Methode für NMAs
- Kombination der beiden Guidelines D4.3.2 und D4.3.1  
Lösung: Empfehlung, später die beiden Guidelines zu kombinieren und  
regelmäßig zu aktualisieren

## D4.3 Direct and Indirect Comparisons: Practical Guideline (D4.3.1)

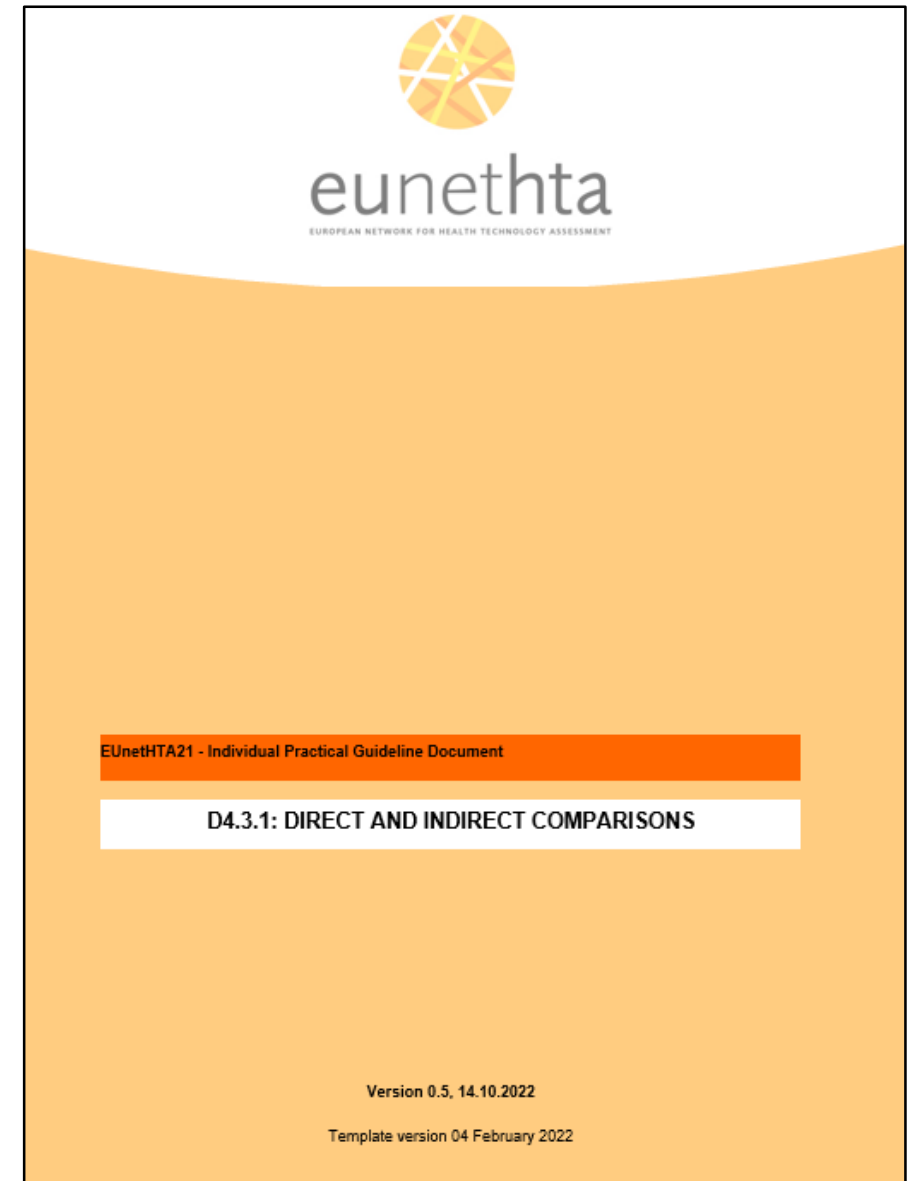
### Diskussionspunkte aus der Public Consultation:

- > 150 Seiten Kommentare
- Viele kopierte Kommentare aus der Industrie
- Allgemeine Kommentare zum JCA-Prozess (viele PICOs, Zeitdruck)
- Allgemeine Kommentare zur Akzeptanz kritischer Methoden (JCA-Level oder Mitgliedsstaat)
- Allgemeine Kommentare zur Verwendung kritischer Methoden aufgrund der eingeschränkten Datenlage
- Klärung der Bedeutung von "Präspezifikation"
- Ergänzung eines Abschnitts zu fehlenden Daten
- Ergänzung der Referenz auf das ICH E9(R1) Addendum

## D4.3 Direct and Indirect Comparisons: Practical Guideline (D4.3.1)

Bestätigt beim CEB Meeting  
am 02.11.2022

Bisher aber nicht publiziert (?)



# Fazit

- Publikation der EUnetHTA 21 Methodological Guideline D4.3.2 "*Direct and Indirect Comparisons*" am 02.08.2022
- Versand der EUnetHTA 21 Practical Guideline D4.3.1 "*Direct and Indirect Comparisons*" am 14.10.2022; bestätigt vom CEB am 02.11.2022
- Nach teilweise mühevollen Diskussionen auf europäischer Ebene wurden 2 wichtige Guidelines erstellt, die (hoffentlich) eine hilfreiche Grundlage für adäquate Evidenzsynthesen im zukünftigen Joint Clinical Assessment darstellen.

## Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)



Im Mediapark 8  
50670 Köln

Telefon +49 221 35685-0  
Telefax +49 221 35685-1

[info@iqwig.de](mailto:info@iqwig.de)

[www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)  
[www.gesundheitsinformation.de](http://www.gesundheitsinformation.de)  
[www.themencheck-medizin.de](http://www.themencheck-medizin.de)

Twitter: @iqwig und @iqwig\_gi