



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

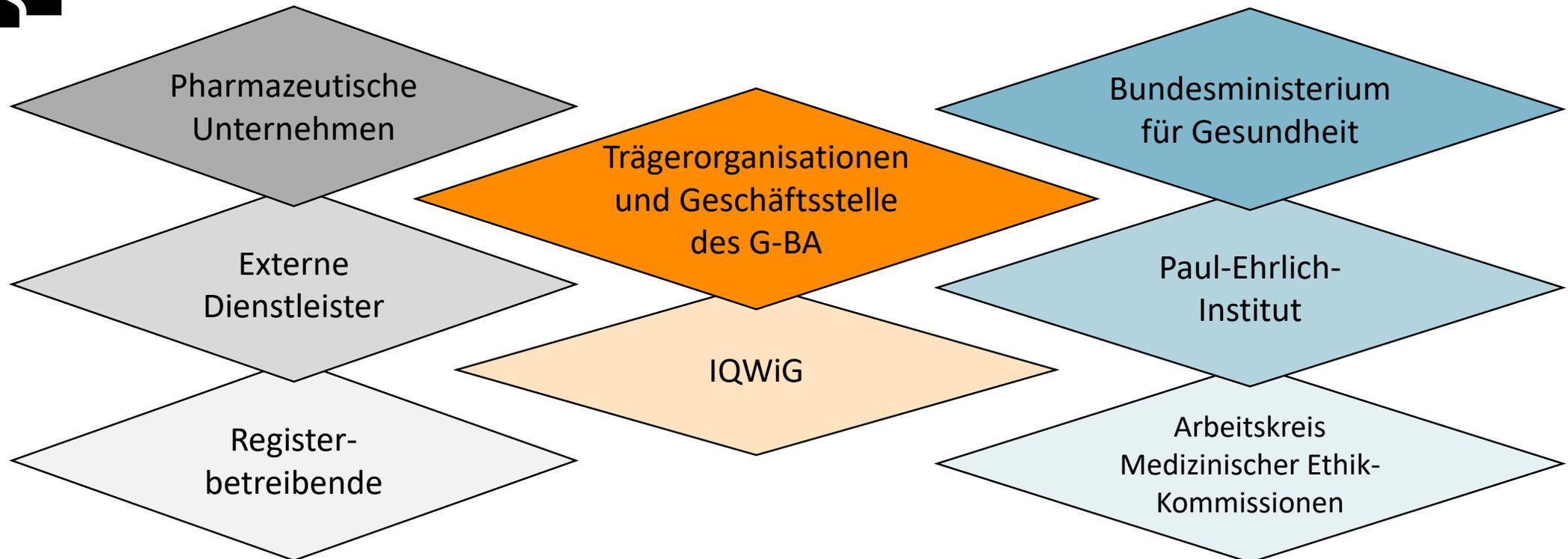
Workshop Anwendungsbegleitende Datenerhebung



Wer ist heute mit dabei? Was ist das Ziel?



Offener Austausch zu den Problemfeldern und zu Verbesserungsvorschlägen



Wie läuft der Workshop heute ab?

Einleitung: Was sind die derzeitigen Vorgaben und Rahmenbedingungen?

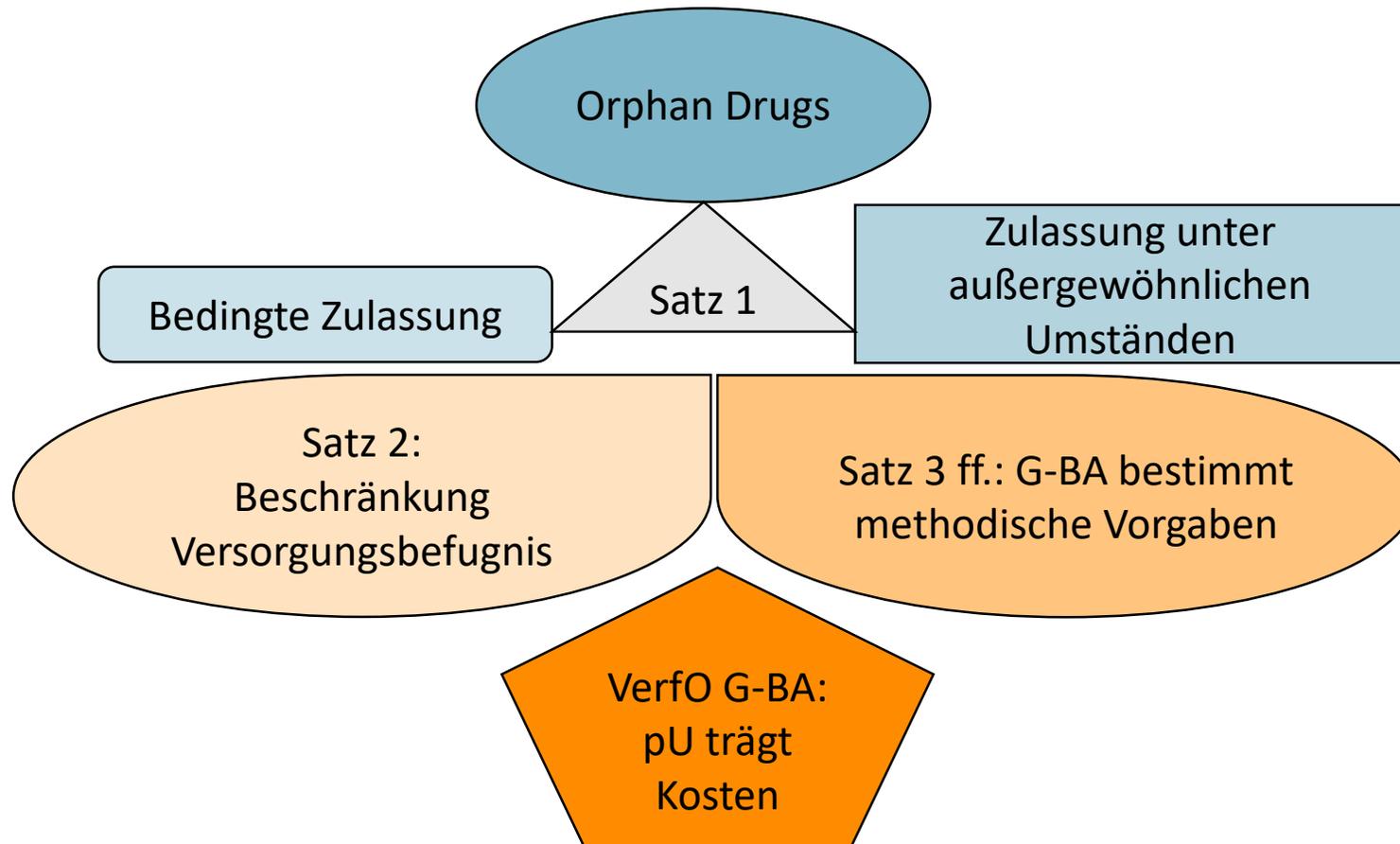
Session 1: 10:15 Uhr – ca. 12:45 Uhr: Aufsetzen und Durchführung der AbD	Mittagspause	Session 2: 13:30 – ca. 16 Uhr: Auswertung der Daten einer AbD
<i>Prozessual:</i>	Bis ca. 13:30 Uhr	Rekrutierung und Fallzahlplanung
Regulatorischer Rahmen der AbD		Confounder, Estimands und PS-Verfahren
Mehrere AbD in einem Register		Umgang mit Behandlungswechseln
Umgang mit Überprüfungen des SAP/SP		Umgang mit fehlenden Werten
Beginn der AbD		
<i>Endpunkte:</i> PROs und UE		
<i>Datenqualität:</i> SDV/Monitoring		



Anwendungsbegleitende Datenerhebung

Was sind die derzeitigen Vorgaben und Rahmenbedingungen?

Eckpunkte Vorgaben § 35a Absatz 3b SGB V und G-BA Verfo



Regulatorischer Charakter der AbD

Aus der Gesetzesbegründung:

- Da die Datenerhebung anwendungsbegleitend gestaltet wird, gibt es keine Einschränkungen für die verordnenden Ärztinnen und Ärzte hinsichtlich der Versorgung mit Arzneimitteln (beispielsweise **keine Randomisierung oder Studienvorgaben**).
 - Bei den begleitenden Datenerhebungen kann es sich zum Beispiel um **Anwendungsbeobachtungen, Fall-Kontroll-Studien oder Registerstudien** handeln.
- Da keine Randomisierung oder Studienvorgaben: überwiegend **nicht-interventionell** (wobei eine interventionelle Studie per Gesetz nicht per se ausgeschlossen ist)
- Nicht eingeschränkt auf Anwendungsbeobachtungen gemäß § 67 Absatz 6 AMG

Grundzüge des AbD-Verfahrens

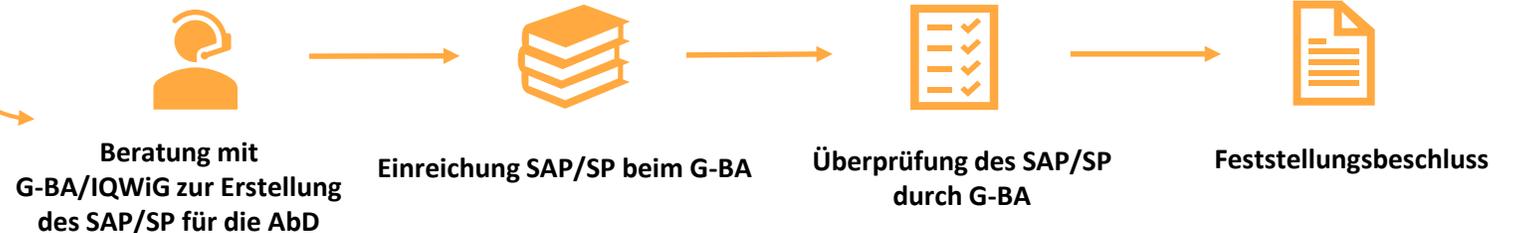
Forderung AbD



Beschränkung der Versorgungsbefugnis



Erstellung SAP/SP; Beginn AbD



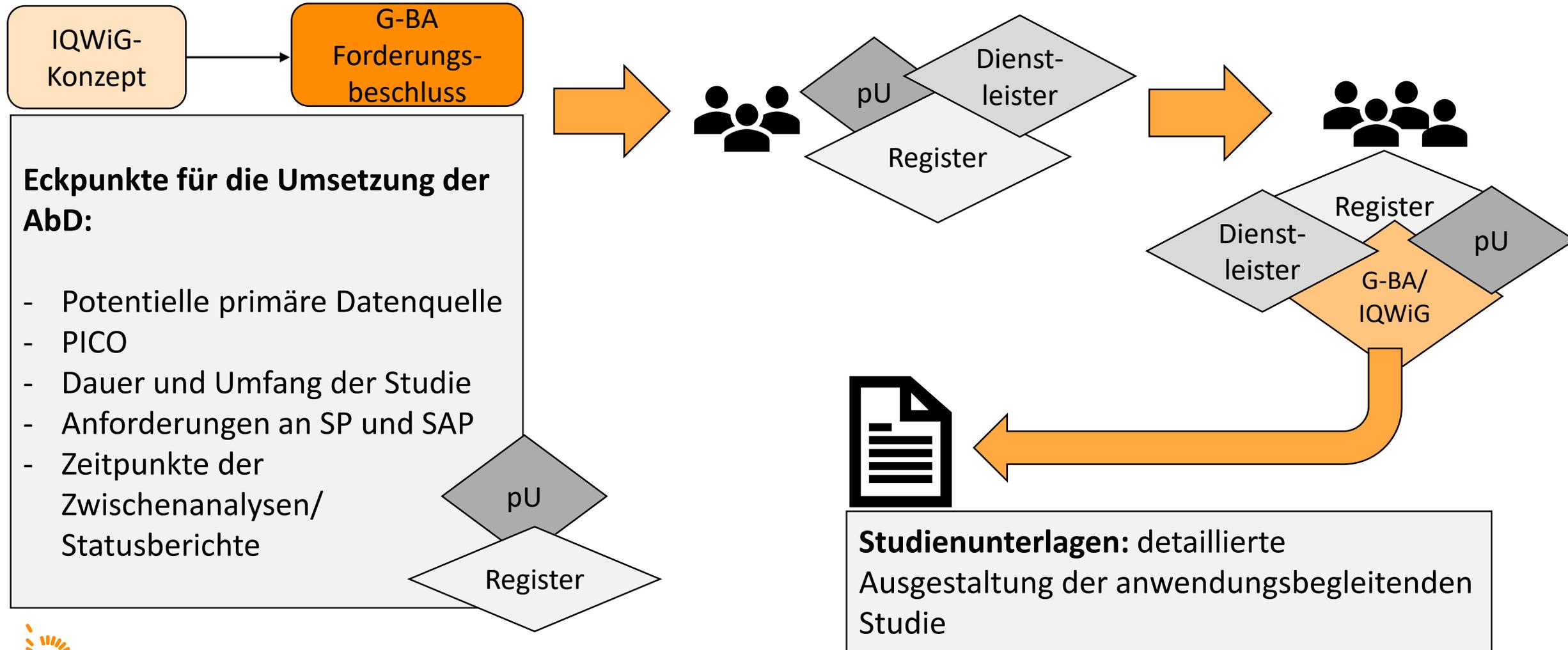
Datenerhebung; Überprüfungen; erneute Nutzenbewertung



Interaktionspunkte zwischen G-BA, pharmazeutischem Unternehmer, Registerbetreiber und externem Dienstleister

Zeitpunkt	Interaktion
Vor Forderung: Prüfung der Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung	G-BA → pharmazeutischer Unternehmer: Anfrage zur klinischen Studienplanung - Rückmeldung nicht zwingend
Beratung zur Forderung: Schriftliche Beteiligung und Fachaustausch	Pharmazeutische Unternehmer, Registerbetreiber → G-BA: Alle Aspekte, die die Umsetzbarkeit der AbD betreffen
Nach Forderung: Beratungsgespräch beim G-BA unter Beteiligung des IQWiG	G-BA, IQWiG, pharmazeutischer Unternehmer, Registerbetreiber, ggf. externer Dienstleister: Alle Aspekte, die die Umsetzung der G-BA Anforderungen an die AbD betreffen
NEU: Nach erster Überprüfung SAP/SP: Gespräch mit G-BA/IQWiG	G-BA, IQWiG, pharmazeutischer Unternehmer, Registerbetreiber, ggf. externer Dienstleister: Erläuterungen des Änderungsbedarfs gemäß Feststellungsbeschluss
Zu beachten: Einbeziehung der Registerbetreiber und ggf. eines externen Dienstleisters liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers [– vom G-BA erwünscht-]	

Einordnung IQWiG-Konzept/Forderungsbeschluss



Komparator vs. zweckmäßige Vergleichstherapie

Komparator der AbD

- Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV
- erforderlichen Dauer der anwendungsbegleitenden Datenerhebung, während welcher sich bezogen auf den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im vorliegenden Anwendungsgebiet eine neue Sachlage ergeben kann



Zweckmäßige Vergleichstherapie

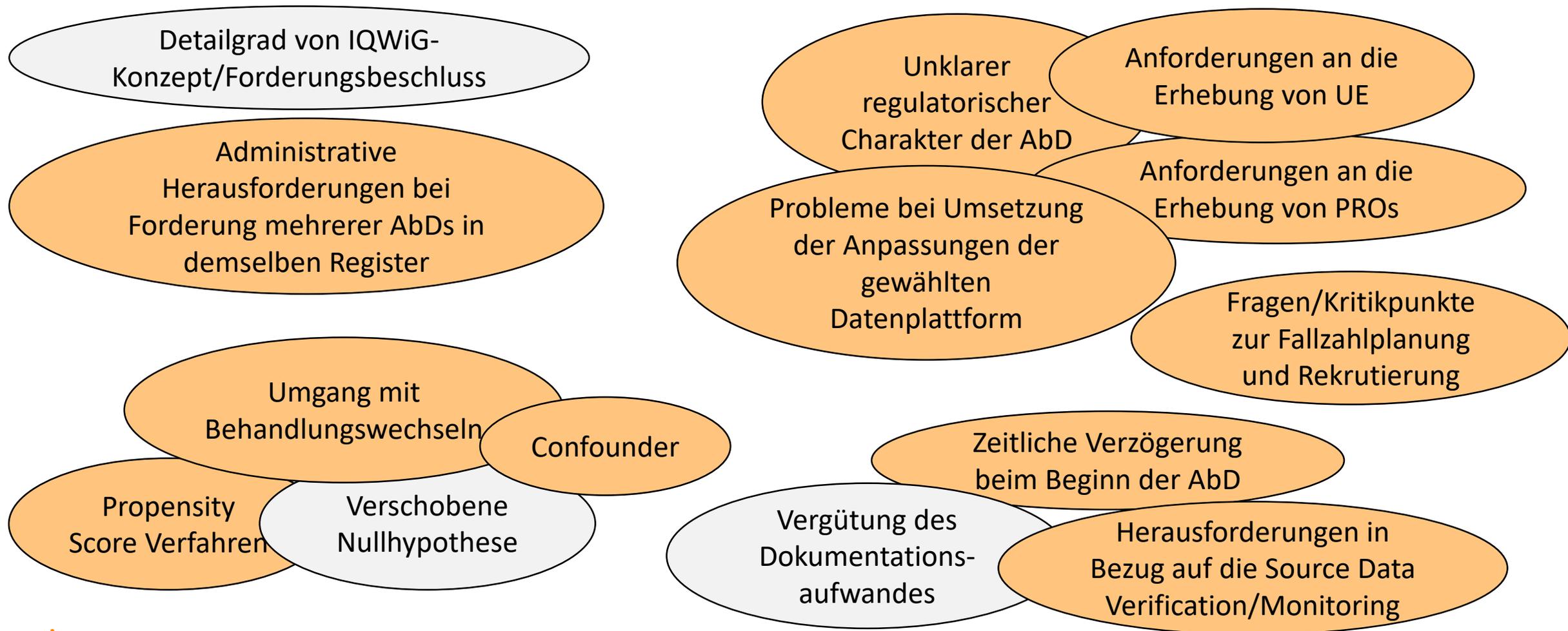
- Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV

- Bei Bedarf können Auswirkungen auf die Rekrutierung bei den Anforderungen an den Umfang der Datenerhebung berücksichtigt werden

Studienunterlagen zur AbD

- Das Studienprotokoll und der statistische Analyseplan werden vollständig auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses veröffentlicht (5. Kapitel § 59 VerfO).
- Bereits geprüfte Anforderungen können über veröffentlichte Studienunterlagen und zugehörigen Feststellungsbeschluss nachvollzogen werden

Herausforderungen mit dem Instrument AbD – Rückmeldungen zum Fragebogen





Session 1:

Aufsetzen und Durchführung der AbD

Thema: Regulatorischer Rahmen der AbD (1)



Session 1: Aufsetzen und Durchführung der AbD

Diskussionspunkt:

- regulatorische Definition der AbD-Studie unklar; Zwischenstufe zwischen klinischer Prüfung und NIS? Verhältnis zur Anwendungsbeobachtung?

Sachlage:

Eine **klinische Prüfung** muss* mindestens eine der folgenden Bedingungen erfüllen:

- Der Prüfungsteilnehmer wird vorab einer bestimmten Behandlungsstrategie zugewiesen, die nicht der normalen klinischen Praxis des betroffenen Mitgliedstaats entspricht;
- die Entscheidung, die Prüfpräparate zu verschreiben, wird zusammen mit der Entscheidung getroffen, den Prüfungsteilnehmer in die klinische Studie aufzunehmen, oder
- an den Prüfungsteilnehmern werden diagnostische oder Überwachungsverfahren angewendet, die über die normale klinische Praxis hinausgehen;

Eine „**nichtinterventionelle Studie**“ ist eine klinische Studie, die keine klinische Prüfung ist

* Verordnung (EU) Nr. 536/2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln, Artikel 2 Absatz 2

Thema: Regulatorischer Rahmen der AbD (2)



Session 1: Aufsetzen und Durchführung der AbD

Einschätzung G-BA:

Bisherige Forderungen einer AbD umfassen nicht-interventionelle Studien (interventionelle Studie aber nicht per se ausgeschlossen):

- Erhebung patientenberichteter Endpunkte begründet keinen interventionellen Charakter
 - Fragebögen können verwendet werden, wenn „Häufigkeit ihres Einsatzes sowie ihre Inhalte nicht über die im Rahmen der üblichen therapeutischen Praxis eingeholten Informationen hinausgehen“¹ → keine klare Definition
 - Gestartete AbD-Studien für Onasemnogen-Abeprarvovec und Brexucabtagen Autoleucel sind beim PEI als nicht-interventionelle Studie gelistet (Anwendungsbeobachtung, NIS-Nr.: 645 und NIS-Nr. 728²)
- finale Entscheidung des regulatorischen Charakters und daraus resultierende Folgen (z.B. Entschädigungsmöglichkeiten) obliegt den Bundesoberbehörden/Ethikkommissionen

1. Gemeinsame Empfehlungen des BfArM und des PEI zur Anzeige von Anwendungsbeobachtungen nach § 67 Absatz 6 Arzneimittelgesetz und zur Anzeige von nichtinterventionellen Unbedenklichkeitsstudien nach § 63f Arzneimittelgesetz vom 15. Dezember 2022

2. [Homepage - Routine data collection and evaluations of onasemnogene abeparvovec in Germany - Paul-Ehrlich-Institut \(pei.de\)](https://www.pei.de/SharedDocs/Pressemitteilungen/DE/2022/07/07220701-onasemnogen-abeparvovec.html)

Thema: Regulatorischer Rahmen der AbD (3)



Session 1: Aufsetzen und Durchführung der AbD

Diskussionspunkt:

- Vergütung der (über die Regelversorgung hinausgehenden) Dokumentation bei nichtinterventionellen Studien?

Sachlage

Vorgaben zur Entschädigung bei Anwendungsbeobachtungen (§67 AMG Absatz 6):

„Entschädigungen, die an Ärzte für ihre Beteiligung an Untersuchungen nach Satz 1 geleistet werden, sind nach ihrer Art und Höhe so zu bemessen, dass **kein Anreiz für eine bevorzugte Verschreibung oder Empfehlung bestimmter Arzneimittel** entsteht. Sofern beteiligte Ärzte Leistungen zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erbringen, sind bei Anzeigen nach Satz 1 auch die **Art und die Höhe** der jeweils an sie **tatsächlich geleisteten Entschädigungen anzugeben** sowie jeweils eine **Ausfertigung der mit ihnen geschlossenen Verträge** und jeweils eine **Darstellung des Aufwandes** für die beteiligten Ärzte und eine **Begründung für die Angemessenheit der Entschädigung** zu übermitteln.“

Thema: Forderung mehrerer AbDs in einem Register



Session 1: Aufsetzen und Durchführung der AbD

Diskussionspunkt:

- Berücksichtigung vertraglicher Absprachen und unterschiedlicher Ansprüche mehrerer pU im gleichen Register?
- Nutzung bereits erhobener Kontroll-Daten anderer AbDs möglich?

Einschätzung G-BA:

- Durchführung der AbD liegt in Verantwortlichkeit der pUs – Austausch/Interaktion zwischen pUs mit AbD-Studie im gleichen Register sinnvoll und notwendig
 - Nutzung eines gemeinsamen Kontrollarms u.a. im Hinblick auf verfügbare Patientenzahl in seltenen Indikationen sinnvoll
- Sofern in einem Anwendungsgebiet bereits eine AbD gefordert wurde, sollten vom G-BA als sachgerecht beurteilte methodischen Herangehensweisen (bspw. Operationalisierungen) in nachfolgenden AbD-Studien im gleichen Anwendungsgebiet berücksichtigt werden.

Thema: Umgang mit Überprüfungen des SAP/SP



Session 1: Aufsetzen und Durchführung der AbD

Diskussionspunkt:

- Ausstehende notwendige Anpassungen an Studienunterlagen vs. Berücksichtigung laufender Datenerhebung und Zwischenanalysen

Einschätzung G-BA:

- Prüfung mit Festlegung des Startzeitpunktes für die AbD: weiterer Anpassungsbedarf steht Start der AbD nicht entgegen/ sollte Datenerhebung regelhaft nicht betreffen
- G-BA geht davon aus, dass der im Feststellungsbeschluss dargelegte Anpassungsbedarf vor Beginn der AbD umgesetzt wird
- Änderungsbedarf während der Datenerhebung sollte zeitnah zum Feststellungsbeschluss umgesetzt werden unabhängig von der Frist zur Wiedervorlage
- Zukünftig Interaktionstermin zum ersten Feststellungsbeschluss, um möglichst große Nachvollziehbarkeit des erforderlichen Änderungsbedarfs zu erzielen

Thema: Beginn der AbD

Session 1: Aufsetzen und Durchführung der AbD



Diskussionspunkt:

- Kurze Frist zwischen Beschlussfassung und Beginn der AbD vs. Beratung/Prüfung Ethikkommission(en), konkrete Vertragsverhandlung mit Register, weitere notwendige Anpassungen an Studienunterlagen



- **Der G-BA kann den Start der AbD nicht festlegen, solange die Umsetzung der G-BA Anforderungen bezgl. der Datenerhebung nicht hinreichend sicher anhand der vorgelegten Studienunterlagen gewährleistet ist**

Thema: Beginn der AbD



Session 1: Aufsetzen und Durchführung der AbD

Diskussionspunkt:

- Kurze Frist zwischen Beschlussfassung und Beginn der AbD vs. Beratung/Prüfung Ethikkommission(en), konkrete Vertragsverhandlung mit Register, weitere notwendige Anpassungen an Studienunterlagen

Einschätzung G-BA:

- Bereits im (ersten) Feststellungsbeschluss maßgeblicher Anpassungsbedarf an Studienunterlagen und damit auch an der Datenplattform detailliert aufgelistet
- Anpassungen sollen auf Basis des (ersten) Feststellungsbeschlusses umgesetzt werden und Studienunterlagen für Abstimmung mit den Ethikkommissionen überarbeitet
- Vertragsverhandlungen mit der gewählten Datenplattform sollten bereits vor Einreichung der Studienunterlagen begonnen werden

Fragen

- Zeitrahmen für Beratung/Prüfung Ethikkommission(en)?
- Ist für die Beratung durch die Ethikkommissionen die finale Version der Studienunterlagen zwingend erforderlich?
- Welche Voraussetzungen sind für den Beginn der Vertragsverhandlungen mit dem Register erforderlich?



Diskussionspunkt:

- Standardisierte Erhebung schwierig

Einschätzung G-BA:

- Zwecks Generierung aussagekräftiger Daten über den Verlauf der Erkrankung unter Therapie sind einheitliche Erhebungszeitpunkte notwendig
- Erhebungen sollten mehrfach im Jahr, idealerweise gekoppelt an Visiten und damit in standardisierten Intervallen, erfolgen
- Um Meldeverzögerungen zu vermeiden, sollte zudem eine einheitliche Dokumentation der erhobenen Daten direkt im Anschluss an die Erhebungszeitpunkte festgelegt werden

Thema: Endpunkte PROs



Session 1: Aufsetzen und Durchführung der AbD

Diskussionspunkt:

- Umgang mit Variabilität der Erhebungszeitpunkte bei PROs?

Einschätzung G-BA:

- Geeignete Toleranzfenster für Erhebungszeitpunkte, welche nicht aneinandergrenzen, sollten präspezifiziert festgelegt werden
- Zusätzlich sollten geeignete Maßnahmen im Studienprotokoll zur Vermeidung fehlender Werte beschrieben werden
- Sollten ausreichend einheitliche Erhebungszeitpunkte innerhalb des Registers bzw. durch Visitezeitpunkte in der Versorgung nicht möglich sein, kann eine Erhebung durch ein externes Institut geprüft werden (*siehe Umsetzung bei Brexucabtagen Autoleucel unter Einbeziehung des IMBEI*)



Diskussionspunkt:

- Standardisierte Erhebung schwierig, keine verpflichtende Erfassung von UE in Registern?

Einschätzung G-BA:

- strukturierte und verpflichtende Erhebung von schwerwiegenden UEs und von spezifischen UEs wird für notwendige Abwägung von Nutzen und Schaden im Rahmen der erneuten Nutzenbewertung auf Basis der AbD-Daten als erforderlich angesehen
- Spezifische UE sind nicht von der gesetzlich verpflichtenden Meldung an die BOB umfasst
- Spezifische UE können im Register in der Regel definiert und verpflichtend erfasst werden
- Schwerwiegende UE können annäherungsweise als Gesamtraten der Ereignisse, die zur Hospitalisierung oder zum Tod führen, abgebildet werden

Thema: Source Data Verification /Monitoring



Session 1: Aufsetzen und Durchführung der AbD

Diskussionspunkt:

- Monitoring stellt Herausforderung dar (Kostenintensiv, Einreichung bei Ethikkommissionen und Neuaufklärung Patienten erforderlich)
- Was gilt am Zentrum als Source Date?

Einschätzung G-BA:

- Ausreichende Datenqualität für die erneute Nutzenbewertung auf Basis der AbD-Daten erforderlich
- Source Data Verification anhand einer Stichprobe von z. B. 10 % der Datensätze sinnvoll

Fragen:

- Welche Schwierigkeiten werden genau in Bezug auf das Monitoring gesehen?
- Gibt es Möglichkeiten zur Vereinfachung?

A decorative graphic on the left side of the slide, consisting of a series of orange rounded rectangles of varying lengths and orientations, arranged in a curved, descending pattern from the top left towards the bottom center.

Session 2:

Auswertung der Daten einer AbD

Thema: Rekrutierung

▪ Diskussionspunkt:

- Wie kann Motivation der Patientinnen und Patienten an der Datenerhebung (insbesondere in Kontrollgruppe) teilzunehmen erreicht werden?
- Möglichkeit der retrospektiven Datenerhebung

▪ Einschätzung IQWiG:

- Eine ausreichende Rekrutierung liegt in der Verantwortung des pU
- zielgerichtete Aufklärung der Patientinnen und Patienten über Zweck der AbD
- Retrospektive Kontrolle denkbar in Abhängigkeit der Datenqualität und Vollständigkeit

▪ Fragen:

- Bisherige Erfahrungen (insbesondere der Registerbetreibenden):
 - Ist die „Motivation“ der Zentren bzw. Patientinnen und Patienten (an der AbD teilzunehmen) tatsächlich gering?
 - Falls ja, welche Lösungswege gibt es?

Fallzahlschätzung - Konzept IQWiG

- Eckpunkte
- orientierende Darstellung der erforderlichen Fallzahl
- ggf. mehrere Szenarien
- Trimming kann nicht berücksichtigt werden, da von der Propensity Score-Berechnung abhängig

Fallzahlschätzung: Angenommene Effekte

- Suche nach Verlaufsergebnissen zum relevanten Outcome
- Schwierigkeiten:
 - Wenige Daten
 - heterogene Daten
 - widersprüchliche Ergebnisse

Thema: Confounder

- Diskussionspunkt:
 - Confounder-Identifikation

- Einschätzung IQWiG:
 - Ziel: Identifikation vorab aller relevanten Confounder (inklusive wichtiger Wechselwirkungen)
 - Verantwortung der systematischen Identifikation der Confounder liegt in Händen des pU
 - Stand jetzt: Vorgehen von Pufulete et al. einziger publizierter systematischer Ansatz
 - Anforderung für die AbD:
 - geeigneter Ansatz auf der Basis einer systematischen Literaturrecherche nach Primärstudien, aus dem ein Set an potenziellen Confoundern resultiert
 - hinreichende (literaturgestützte) Begründung für den Ein- bzw. Ausschluss von Faktoren aus diesem Set unter Einbindung von klinischen Sachverständigen

nicht randomisierte Studie

- Interventions- und Kontrollgruppe können sich systematisch unterscheiden bez.
 - bekannter Confounder
 - unbekannter Confounder
- Adjustierung notwendig
 - Regressionsmodelle
 - Propensity-Score-Methode (PS)

Propensity Score (PS)

- PS ist die Wahrscheinlichkeit einer Person, die Prüfintervention zu erhalten
- PS wird mittels Logistischer Regression aus den Daten geschätzt:
Personencharakteristika → Gruppenzugehörigkeit
- Für jede Person kann der PS geschätzt werden.
- Anmerkung: PS-Berechnung ist unabhängig von klinischen Outcomes

Effektschätzung mittels PS

- Zweiter Schritt
- Balancierung der Gruppen
 - Matching (bilde Paare von Personen mit ähnlichen PS)
 - Gewichtung (IPTW, Fine stratification weights, ...) → Desai & Franklin 2019
 - Stratifizierung (vergrößertes Matching)
 - Regressionsadjustierung (Adjustierung nach PS)
 - ...

Matching

Beispiel aus Kuss et al. 2016

TABELLE 2

Präoperative Patientenmerkmale vor und nach PS-Matching* (modifiziert nach [16])

	alle Patienten (n = 1,282)			PS-gematchte Patienten (n = 788)		
	Less-OPCAB (n = 395)	cCABG (n = 887)	z-Differenz	Less-OPCAB (n = 394)	cCABG (n = 394)	z-Differenz
Alter (Jahre)	69,3 ± 9,1	67,5 ± 9,4	3,24	69,3 ± 9,1	69,0 ± 8,9	0,46
männlich (%)	78,2	77,9	0,13	78,2	77,9	0,09
BMI (kg/m ²)	27,8 ± 4,2	28,3 ± 4,5	-1,83	27,8 ± 4,2	28,0 ± 4,2	-0,60

PS: Matching vs. Gewichtung

Vorteile Matching:

- explizite Darstellung der Balancierung
- i. d. R. wird gute Balancierung erreicht
- robust gegenüber extremen “Personen” (PS nahe 0 oder 1)

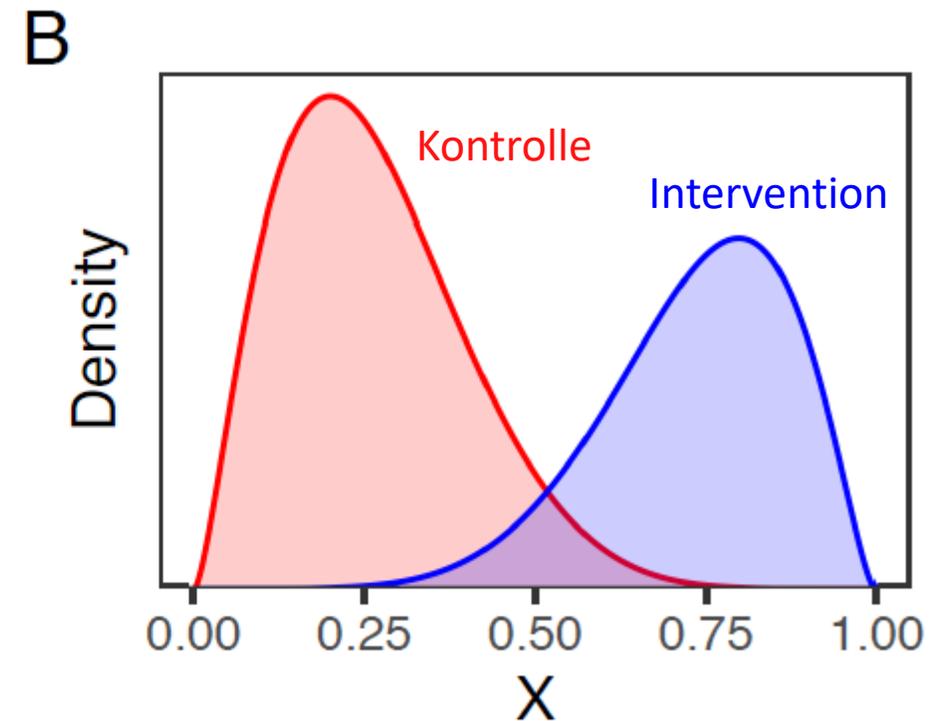
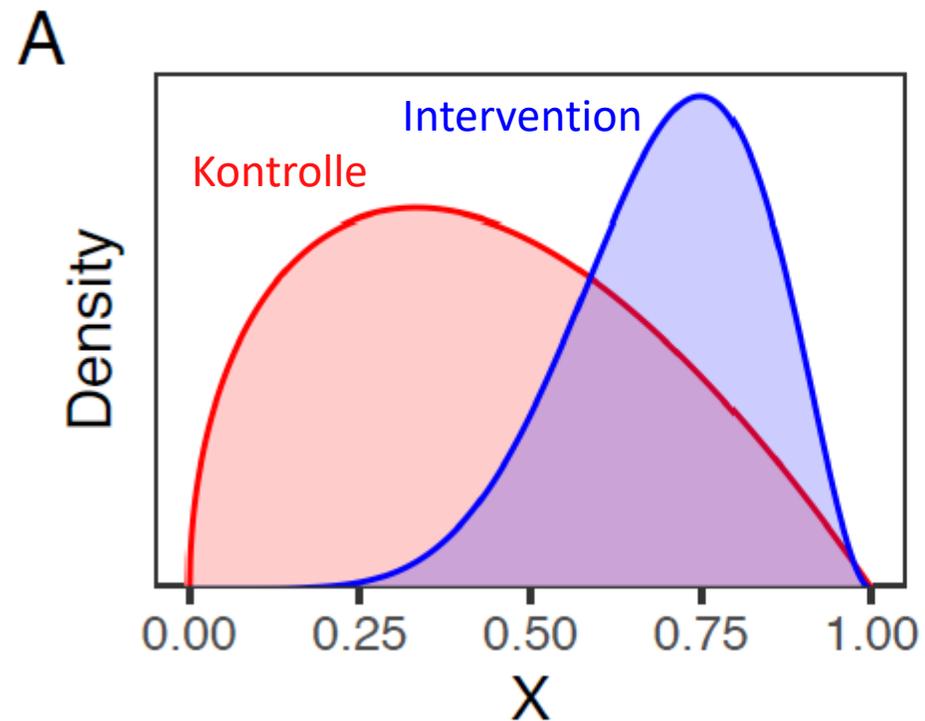
Vorteile Gewichtung:

- (fast) alle Personen werden einbezogen → Power

Achtung: Fragestellung (PICO)? → ATE, ATT, ...

Überlappung

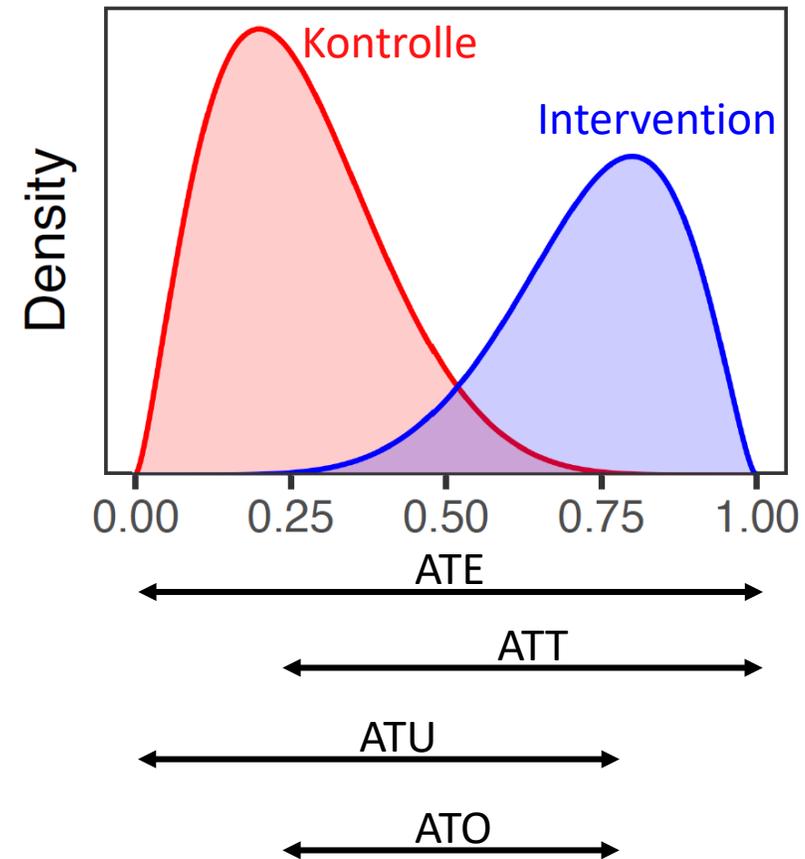
- Vergleich der Verteilungen der PS beider Gruppen (Histogramm)
- Beispiel: Greifer & Stuart 2021



Estimand: ATT, ATE, ATO, ...

- ATE: average treatment effect in the population
- ATT: average treatment effect in the treated
- ATU: average treatment effect in the untreated
- ATO: average treatment effect in the overlap

Estimand: ATT, ATE, ATU, ...



Estimand: ATT, ATE, ATO, ...

- weitgehende Überlappung: $ATE \approx ATT \approx ATU \approx ATO$
- unvollständige Überlappung:
 - Beschränkung auf die überlappende Population
 - Matching
 - Gewichtung mit Trimmung der nicht überlappenden Bereiche
 - Wichtig:
 - Charakterisierung der resultierenden Population
 - Beurteilung der Übertragbarkeit auf das ursprüngliche PICO

Referenzen PS

- Desai RJ, Franklin JM. Alternative approaches for confounding adjustment in observational studies using weighting based on the propensity score: a primer for practitioners. BMJ 2019; 367: l5657. <https://doi.org/10.1136/bmj.l5657>.
- Kuss O, Blettner M, Borgermann J. Propensity Score: an Alternative Method of Analyzing Treatment Effects. Dtsch Arztebl Int 2016; 113(35-36): 597-603. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0597>.
- Greifer N, Stuart EA. Choosing the Causal Estimand for Propensity Score Analysis of Observational Studies. Cornell University 2021. <https://arxiv.org/abs/2106.10577>

Umgang mit Behandlungswechslern

- New User – Design schränkt die interessierende Population ein.
- Andere Designs, wie das Prevalent New User – Design, können weitere Patientinnen und Patienten einschließen, benötigen aber komplexere statistische Methoden, die zu höheren benötigten Fallzahlen führen können (z. B. durch zeitabhängige Confounder)
- Fazit:
 - Abwägung zwischen der zur Verfügung stehenden Population
 - Als Sensitivitätsanalyse sind weitere Designs trotz möglicher Einschränkungen angemessen

Umgang mit Behandlungswechslern

- Die Hauptanalyse soll dem ITT-Prinzip gemäß des Treatment-Policy-Estimand folgen
- Um den Umgang mit Behandlungswechslern zu begegnen ist es vorstellbar, dass frühe Behandlungswechsler dem Interventionsarm und späte Behandlungswechsler weiterhin dem Kontrollarm zugeordnet werden. Dies sollte in Sensitivitätsanalysen berücksichtigt werden.
 - Beispiel A23-64 Valoctocogen Roxaparvovec bei Hämophilie A
- Aspekte
 - Anzahl rekrutierter Patientinnen und Patienten in den Therapiearmen
 - Dauer der Nachbeobachtung unter den Therapien
 - Vergleich der Beobachtungszeiten unter den jeweiligen Therapien
 - Klinische Aspekte

Umgang mit Behandlungswechslern

- Estimand des Prevalent New User – Designs:
- In der Literatur wurde das Prevalent New User – Design bisher sowohl in methodischen Artikeln als auch in Anwendungsbeispielen ausschließlich mit dem Estimand ATT angewendet
- Eine Anwendung mit dem Estimand ATE ist jedoch aus statistischer Perspektive möglich

Fehlende Werte bei Confoundern

1. Identifizierung
Auswahl
2. Erhebung
3. Berechnung der PS
4. Balanciertheit
Überlappung
5. Effektschätzung

Fehlende Werte bei Confoundern

1. Identifizierung
Auswahl

2. Erhebung

3. Berechnung der PS

Multiple Imputation (MI): „Across“ – Ansatz

Individuelle PS über Imputationen werden mittels Rubin's Rule zusammengeführt
Resultierende PS werden benutzt für

4. Balanciertheit
Überlappung

Balanciertheit und Überlappung

5. Effektschätzung

Effektschätzung

Fehlende Werte bei Confoundern

1. Identifizierung
Auswahl

2. Erhebung

3. Berechnung der PS

4. Balanciertheit
Überlappung

5. Effektschätzung

Multiple Imputation (MI): „Within“ – Ansatz

Punkte 3 – 5 werden für jede Imputation durchgeführt

Resultierende Effektschätzungen werden mittels Rubin's Rule zusammengeführt

Aspekte

- Fallzahl
- Anzahl Confounder
- Größenordnung der fehlenden Werte
- Zugrundeliegenden Mechanismus für fehlende Werte (MCAR, MAR, MNAR)
 - Positivität
- Modell für MI
 - Endpunkt enthalten?
 - Anzahl Imputationen
 - Verteilung der resultierenden PS über die Imputationen
 - Modellierung des zugrundeliegenden wahren Mechanismus
 - Berücksichtigung der Unsicherheit in der MI bei der PS – Berechnung
- Überprüfung der Balanciertheit und Überlappung
 - Trimming
- Modell für die Effektschätzung
 - Matching, Gewichtung, Stratifizierung
- Sensitivitätsanalyse
 - Complete Case – Analyse

Referenzen Fehlende Werte

- Eiset AH, Frydenberg M. Considerations for Using Multiple Imputation in Propensity Score-Weighted Analysis - A Tutorial with Applied Example. Clin Epidemiol 2022; 14: 835-847. <https://dx.doi.org/10.2147/CLEP.S354733>
- Granger E, Sergeant JC, Lunt M. Avoiding pitfalls when combining multiple imputation and propensity scores. Stat Med 2019; 38(26): 5120-5132. <https://dx.doi.org/10.1002/sim.8355>
- Leyrat C, Seaman SR, White IR, Douglas I, Smeeth L, Kim J, Resche-Rigon M, Carpenter JR, Williamson EJ. Propensity score analysis with partially observed covariates: How should multiple imputation be used? Stat Methods Med Res. 2019;28(1):3-19 <https://dx.doi.org/10.1177/0962280217713032>
- Ling A, Montez-Rath M, Mathur M et al. How to Apply Multiple Imputation in Propensity Score Matching with Partially Observed Confounders: A Simulation Study and Practical Recommendations. Journal of Modern Applied Statistical Methods 2020; 19(1). <https://dx.doi.org/10.22237/jmasm/1608552120>
- Segalas C, Leyrat C, Carpenter JR et al. Propensity score matching after multiple imputation when a confounder has missing data. Stat Med 2023; 42(7): 1082-1095. <https://dx.doi.org/10.1002/sim.9658>