



IQWiG-Berichte – Nr. 1428

**Systematische Recherche nach  
Registern im Indikationsgebiet  
Hämophilie B (angeborener  
Faktor-IX-Mangel)**

**Rapid Report**

Auftrag: I22-04  
Version: 1.0  
Stand: 31.05.2022

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Systematische Recherche nach Registern im Indikationsgebiet Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel)

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

26.04.2022

## **Interne Auftragsnummer**

I22-04

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Ulrike Lampert
- Elke Hausner
- Siw Waffenschmidt

### **Schlagwörter**

Hämophilie B, Register, Produktüberwachung nach Markteinführung, Informationspeicherung und -Retrieval

### **Keywords**

Hemophilia B, Registries, Product Surveillance – Postmarketing, Information Storage and Retrieval

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>iv</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>6</b>
<b>2 Fragestellung</b> .....	<b>7</b>
<b>3 Projektverlauf</b> .....	<b>8</b>
<b>4 Methoden</b> .....	<b>9</b>
<b>4.1 Kriterien für den Einschluss von Indikationsregistern</b> .....	<b>9</b>
<b>4.2 Informationsbeschaffung</b> .....	<b>9</b>
4.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung .....	9
4.2.2 Selektion relevanter Dokumente aus der Informationsbeschaffung.....	10
<b>4.3 Informationsbewertung</b> .....	<b>10</b>
<b>5 Ergebnisse der Informationsbeschaffung</b> .....	<b>11</b>
<b>6 Literatur</b> .....	<b>15</b>
<b>Anhang A Dokumentation der Informationsbeschaffung</b> .....	<b>18</b>
<b>Anhang B Suchstrategien</b> .....	<b>19</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Indikationsregistern .....	9
Tabelle 2: Ergebnisse der Recherche nach Indikationsregistern.....	11
Tabelle 3: Charakterisierung der Indikationsregister .....	12
Tabelle 4: Register ohne Zentrum in Deutschland.....	14
Tabelle 5: Dokumentation der Informationsbeschaffung.....	18

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AbD	Anwendungsbegleitende Datenerhebung
DHR	Deutsches Hämophileregister
EnCEPP	European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance
EUHAD	The European Association for Haemophilia and Allied Disorders
EUHANET	The European Haemophilia Network
EUHASS	European Haemophilia Safety Surveillance System
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEPHARD	German Pediatric Hemophilia Research Database
GSAV	Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung
IRDiRC	International Rare Diseases Research Consortium
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PedNet	Pediatric Network on haemophilia management
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
WBDR	World Bleeding Disorders Registry
WFH GTR	World Federation of Hemophilia Gene Therapy Registry
VWS	Von Willebrand-Syndrom

## 1 Hintergrund

Mit dem Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) wurde 2019 die anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) im Kontext der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln (§ 35a SGB V) ergänzt [1]. AbDs können demnach vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) für Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drugs) sowie für Arzneimittel mit bedingter Zulassung oder Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen beauftragt werden. Ziel einer AbD ist es, eine valide Quantifizierung des Zusatznutzens zu erreichen [2].

Bei der Beurteilung, ob eine AbD bei neuen Arzneimitteln erforderlich ist, wird vom G-BA auch die Realisierbarkeit und Angemessenheit einer Datenerhebung geprüft (5. Kapitel § 54 Absatz 2 Nummer 3 VerfO [3]). Eine systematische Recherche zu Registern im jeweiligen zu prüfenden Indikationsgebiet ergänzt die Informationsbeschaffung, sodass eine möglichst umfassende Grundlage für die Entscheidungsfindung des G-BA hinsichtlich der Realisierbarkeit und Angemessenheit einer Datenerhebung ermöglicht wird.

1-mal pro Monat wählt der G-BA ein Indikationsgebiet für die systematische Recherche zu Registern aus und beauftragt das IQWiG. Die Verantwortung für das Rechercheergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

### Begriffsdefinition

Ein Register im medizinisch-wissenschaftlichen Bereich ist ein organisiertes System, in welchem prospektiv standardisiert Beobachtungsdaten zu einer festgelegten Population definiert über eine bestimmte Fragestellung erhoben werden [4-7]. Es können krankheitsbezogene Register oder prozedur- oder produktspezifische Register unterschieden werden [7]. Oftmals wird insbesondere im englischsprachigen Bereich der Begriff „register“ bzw. „registry“ benutzt. Dieser Begriff ist allerdings oftmals irreführend, da beispielsweise auch Studienregister wie ClinicalTrials.gov als „registry“ bzw. „study registry“ bezeichnet werden. Im Folgenden wird zur Klarstellung der Begriff „Indikationsregister“ benutzt. Darunter werden aber beispielsweise auch prozedur- oder produktspezifische Register (z. B. das EBMT Patient Registry) verstanden, die als Quasi-Indikationsregister (durch Öffnung für alle Prozeduren) unter den Indikationsregistern zu subsumieren sind. Falls aber beispielsweise keine geeigneten Register in einer bestimmten Indikation gefunden werden, können in Ausnahmefällen aber auch reine prozedur- oder produktspezifische Register aufgeführt werden.

## **2 Fragestellung**

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Durchführung und Aufarbeitung einer systematischen Recherche nach Indikationsregistern im Indikationsgebiet Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel).



### **3 Projektverlauf**

Im Rahmen der Vorbereitung der Beratung zur Beurteilung der Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Kandidatenauswahl) hat der G-BA am 26.04.2022 das IQWiG mit einer systematischen Recherche zu Registern im Indikationsgebiet Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) beauftragt.

Auf Basis einer internen Projektskizze wurde ein Rapid Report erstellt. Dieser Bericht wurde an den G-BA übermittelt und mit dem Beschluss des G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

## 4 Methoden

### 4.1 Kriterien für den Einschluss von Indikationsregistern

In der folgenden Tabelle 1 sind die Kriterien aufgelistet, die Indikationsregister erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Indikationsregistern

Einschlusskriterien	
E1	Indikationsregister dokumentiert Daten von Patientinnen und Patienten mit der relevanten Indikation
E2	Indikationsregister enthält mindestens 1 Zentrum in Deutschland
E3	Es sind bereits Patientinnen und Patienten in das Indikationsregister eingeschlossen und es ist noch nicht beendet.

Register, die international angelegt sind, aber noch kein Zentrum in Deutschland eingeschlossen haben sowie geplante Patientenregister, werden im Rapid Report genannt und ggf. knapp skizziert.

In erster Linie werden Methodendokumente dargestellt, die inhaltlich das Indikationsregister beschreiben. Übersichtsartikel werden hinsichtlich Patientenregister gesichtet, aber nicht aufgeführt.

### 4.2 Informationsbeschaffung

Zur Identifizierung geeigneter Indikationsregister sowie Informationen zu Indikationsregistern wird eine systematische Recherche in folgenden Informationsquellen durchgeführt:

#### 4.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung

- bibliografische Datenbank
  - MEDLINE
- Studienregister
  - ClinicalTrials.gov

Darüber hinaus werden weitere Informationsquellen herangezogen:

- Portale mit Angaben zu Indikationsregistern
  - Orphanet
  - European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (EnCEPP)
  - International Rare Diseases Research Consortium (IRDIRC)
- optionale Befragung von Expertinnen und Experten zu Registern um Informationen zu vervollständigen oder offene Fragen zu klären

- gezielte Websuche

#### **4.2.2 Selektion relevanter Dokumente aus der Informationsbeschaffung**

Die Rechercheergebnisse aus den folgenden Informationsquellen werden von 2 Personen unabhängig voneinander in Bezug auf ihre Relevanz bewertet:

- MEDLINE
- Studienregister

Die Rechercheergebnisse aus den darüber hinaus berücksichtigten Informationsquellen werden von 1 Person gesichtet. Die identifizierten Dokumente werden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wird anschließend von einer 2. Person überprüft. Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftreten, werden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

#### **4.3 Informationsbewertung**

##### **Datenextraktion**

Alle für die Darstellung der Indikationsregister notwendigen Informationen werden aus den eingeschlossenen Dokumenten in standardisierte Tabellen extrahiert.

In diesen Tabellen werden sowohl die identifizierten Indikationsregister mit den zugehörigen Dokumenten als auch deren Charakterisierung dargestellt.

## 5 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Durch die Suche wurden insgesamt 6 Indikationsregister identifiziert (Tabelle 2). Es liegen 4 Register vor, die die Einschlusskriterien erfüllen. Die Charakterisierung der Register findet sich in Tabelle 3. Zudem wurden 2 internationale Register identifiziert, die derzeit noch kein Zentrum in Deutschland aufweisen. Diese werden in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 2: Ergebnisse der Recherche nach Indikationsregistern

	Verfügbare Dokumente		
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Eintrag in Studienregister	Sonstige Dokumente
<b>Identifizierte Indikationsregister</b>			
Deutsches Hämophileregister (DHR)	ja [8-11]	nein	ja [12,13]
European Haemophilia Safety Surveillance system (EUHASS)	ja [14-16]	nein	ja [17-20]
German Pediatric Hemophilia Research Database (GEPHARD)	nein	ja [21,22]	ja [23,24]
Pediatric Network on haemophilia management (PedNet) Registry	ja [25]	ja [26]	ja [27-30]
<b>Register ohne Zentrum in Deutschland</b>			
World Bleeding Disorders Registry (WBDR)	nein	ja [31]	ja [32-34]
World Federation of Hemophilia Gene Therapy Registry (WFH GTR)	ja [35]	ja [36]	ja [37]

Tabelle 3: Charakterisierung der Indikationsregister (mehrseitige Tabelle)

Name	DHR	EUHASS
URL	<a href="https://www.pei.de/DE/regulation/melden/dhr/dhr-node.html">https://www.pei.de/DE/regulation/melden/dhr/dhr-node.html</a>	<a href="http://web.euhass.org/">http://web.euhass.org/</a>
Art des Registers	Epidemiologisches und klinisches Register	Pharmakovigilanz Programm
Initiiert bzw. betrieben von	betrieben vom Paul-Ehrlich-Institut (PEI); in Zusammenarbeit mit: Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung e. V., Deutsche Hämophiliegesellschaft zur Bekämpfung von Blutungskrankheiten e. V., Interessengemeinschaft Hämophiler e. V.	University of Sheffield, UK
Sponsor	Bundesministerium für Gesundheit	Seit 2016 durch die pharmazeutische Industrie (derzeit 12 Unternehmen); davor zum Teil durch die Europäische Kommission
Population	Patientinnen und Patienten mit Hämophilie A oder B, Von Willebrand-Syndrom (VWS) (Mangel an Faktor I, II, V, VII, X, XI, XIII)	Patientinnen und Patienten mit Hämophilie A und B mit allen Schweregraden, alle Von Willebrand-Syndrome 2, 3 und Schweregrad 1 (< 15 % VIII:RCo), andere Erkrankungen mit Gerinnungsfaktormangel
Registerprotokoll	Informationsmaterial wie Handbuch und Datensatz [12]	unveröffentlichtes Protokoll [18] Aufbau und Struktur des EUHASS in Makris 2011 [16] beschrieben
Fragestellungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Daten zu allen in Deutschland behandelten Patientinnen und Patienten mit Hämophilie, Von-Willebrand-Syndrom oder einem anderen Gerinnungsfaktormangel sammeln und für wissenschaftliche Forschungszwecke sowie für die Weiterentwicklung von Behandlungsstandards und Leitlinien zur Verfügung stellen</li> <li>▪ Verbesserung der Dokumentation der Hämophiliebehandlung in Deutschland</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Monitoring von Patientinnen und Patienten mit Hämophilie und anderen vererbaren Blutgerinnungsstörungen in Europa</li> <li>▪ Information zu Therapien, deren Sicherheit und Nebenwirkungen bereitstellen</li> <li>▪ Erstellung eines öffentlichen Verzeichnisses mit Informationen und Publikationslisten für alle Blutgerinnungsprodukte, die in Europa zur Behandlung von Hämophilie und anderen vererbaren Blutgerinnungsstörungen eingesetzt werden.</li> </ul>
Patientenzahlen	8554 (Stand 2019) Hämophilie B: 784 (Stand 2019)	44 238 (Stand 31.12.2017)
Umfang	143 Einrichtungen (Stand 2019)	30 Länder (Stand 13.07.2017); 7 deutsche Zentren beteiligt
Start (bzw. Start der Rekrutierung)	seit 2009: im Onlinebetrieb seit 2017: <u>gesetzliche Meldepflicht</u> seit 2020: Start Datensammlung mit harmonisiertem und überarbeitetem Datensatz	01.10.2008
Laufzeit / Studienende	nicht angegeben	nicht angegeben

Tabelle 3: Charakterisierung der Indikationsregister (mehreseitige Tabelle)

Name	GEPHARD	PedNet Registry
URL	<a href="https://gephard.de/">https://gephard.de/</a>	<a href="https://pednet.eu">https://pednet.eu</a>
Art des Registers	prospektive, multizentrische, nicht kontrollierte und nicht interventionelle Kohortenstudie	Multicenter Prospective Observational Birth Cohort Study
Initiiert bzw. betrieben von	Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e. V., Goethe Universität Frankfurt	Julius Center, UMC Utrecht
Sponsor	Pharmazeutische Industrie	PedNet Haemophilia Research Foundation, 8 Pharmaunternehmen
Population	Patientinnen und Patienten < 18 Jahre bei Diagnosestellung mit einer Hämophilie A oder B mit allen Schweregraden (< 1, 1–5, > 5–25 % FVIII)	Kinder mit milder (FVIII/IX 6 to 25 %), moderater (FVIII/IX 1 to 5 %) oder schwerer (FVIII/IX < 1 %) Hämophilie A oder B, die vom 01.01.2000 bis zum 01.01.2030 geboren sind und die in Behandlung in einem der teilnehmenden Studienzentren waren oder sind.
Registerprotokoll	Protokoll unveröffentlicht	Protokoll [28]
Fragestellungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Erfassung der Versorgungssituation junger Patientinnen und Patienten mit einer Hämophilie in Deutschland</li> <li>▪ Klärung von Fragen zur bestmöglichen Behandlung</li> </ul>	Sammlung von Patientendaten, um ein Netzwerk aufzubauen und Behandlung sowie Outcomes der Patientinnen und Patienten zu verbessern
Patientenzahlen	270 (Stand April 2021)	2576 Kinder, davon 428 mit Hämophilie B (Stand 01.01.2022) derzeit
Umfang	39 Zentren in Deutschland (Stand April 2021)	33 Studienzentren, davon 5 in Deutschland
Start (bzw. Start der Rekrutierung)	2017	Juni 2014
Laufzeit / Studienende	2022	2029

Tabelle 4: Register ohne Zentrum in Deutschland

Name	WBDR	WFH GTR
URL	<a href="https://wfh.org/data-collection/#wldr">https://wfh.org/data-collection/#wldr</a>	<a href="https://wfh.org/data-collection/#gtr">https://wfh.org/data-collection/#gtr</a>
Art des Registers	prospective, longitudinal, observational registry	prospective observational, and longitudinal registry of patients
initiiert bzw. betrieben von	entwickelt durch eine Zusammenarbeit zwischen World Federation of Hemophilia, Karolinska Institute and Health Solutions	World Federation of Hemophilia in <u>Zusammenarbeit mit</u> : International Society on Thrombosis and Hemostasis, European Haemophilia Consortium, US National Hemophilia Foundation, the American Thrombosis and Hemostasis Network, Pharmaindustrie, Zulassungsbehörden
Umfang	geplant sind 10 000 Patientinnen und Patienten aus wenigstens 200 Studienzentren in mehr als 50 Ländern	geplant: 5000 Patientinnen und Patienten
Start (bzw. Start der Rekrutierung)	2018	Ende 2020 (Januar 2022 Start der Rekrutierung)

## 6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung. Bundesgesetzblatt Teil I 2019; (30): 1202-1220.
2. SGB V Handbuch; Sozialgesetzbuch V; Krankenversicherung. Altötting: KKF; 2020.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
4. Agency for Healthcare Research and Quality. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide [online]. 2020 [Zugriff: 16.05.2022]. URL: <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/sites/default/files/pdf/registries-evaluating-patient-outcomes-4th-edition.pdf>.
5. European Medicines Agency. Patient registries [online]. [Zugriff: 16.05.2022]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/patient-registries>.
6. Niemeyer A, Semler S, Veit C et al. Gutachten zur Weiterentwicklung medizinischer Register zur Verbesserung der Dateneinspeisung und -anschlussfähigkeit [online]. 2021 [Zugriff: 16.05.2022]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5\\_Publikationen/Gesundheit/Berichte/REG-GUT-2021\\_Registergutachten\\_BQS-TMF-Gutachtenteam\\_2021-10-29.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Gesundheit/Berichte/REG-GUT-2021_Registergutachten_BQS-TMF-Gutachtenteam_2021-10-29.pdf).
7. Windeler J, Lauterberg J, Wieseler B et al. Patientenregister für die Nutzenbewertung; kein Ersatz für randomisierte Studien. Dtsch Arztebl 2017; 114(16): A783–A786.
8. Duda H, Hesse J, Haschberger B et al. The German Hemophilia Registry: Growing with Its Tasks. J Clin Med 2020; 9(11). <https://dx.doi.org/10.3390/jcm9113408>.
9. Haschberger B, Hesse J, Heiden M et al. Aufbau des Deutschen Hämophilieregisters. Hamostaseologie 2008; 28(Suppl 1): S12-S16.
10. Haschberger B, Hesse J, Heiden M et al. Dokumentation in der Hämophilietherapie mit Unterstützung des Deutschen Hämophilieregisters. Hamostaseologie 2010; 30(Suppl 1): S62-S64.
11. Hesse J, Haschberger B, Heiden M et al. Neue Daten aus dem Deutschen Hämophilieregister. Hamostaseologie 2013; 33(Suppl 1): S15-S21.
12. Paul-Ehrlich-Institut. DHR-Service [online]. 2021 [Zugriff: 05.05.2022]. URL: [https://www.pei.de/DE/regulation/melden/dhr/dhr-node.html/?cms\\_tabcounter=5](https://www.pei.de/DE/regulation/melden/dhr/dhr-node.html/?cms_tabcounter=5).
13. Paul-Ehrlich-Institut. Deutsches Hämophilieregister; Jahresbericht 2019 [online]. 2021 [Zugriff: 11.05.2022]. URL: [https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/dhr-deutsches-haemophilieregister/dhr-jahresbericht-2019.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=4](https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/dhr-deutsches-haemophilieregister/dhr-jahresbericht-2019.pdf?__blob=publicationFile&v=4).



14. Fischer K, Iorio A, Hollingsworth R et al. FVIII inhibitor development according to concentrate: data from the EUHASS registry excluding overlap with other studies. *Haemophilia* 2016; 22(1): e36-38. <https://dx.doi.org/10.1111/hae.12764>.
15. Fischer K, Lewandowski D, Marijke van den Berg H et al. Validity of assessing inhibitor development in haemophilia PUPs using registry data: the EUHASS project. *Haemophilia* 2012; 18(3): e241-246. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2516.2011.02687.x>.
16. Makris M, Calizzani G, Fischer K et al. EUHASS: The European Haemophilia Safety Surveillance system. *Thromb Res* 2011; 127 Suppl 2: S22-25. [https://dx.doi.org/10.1016/S0049-3848\(10\)70150-X](https://dx.doi.org/10.1016/S0049-3848(10)70150-X).
17. European Association for Haemophilia and Allied Disorders. EUHASS newest annual report published [online]. 2018 [Zugriff: 16.05.2022]. URL: <https://eahad.org/euhass-newest-annual-report-published/>.
18. European Haemophilia Safety Surveillance. EUHASS; Working Protocol; Version 11 [unveröffentlicht]. 2021.
19. European Haemophilia Safety Surveillance. EUHASS [online]. [Zugriff: 05.05.2022]. URL: <http://web.euhass.org/>.
20. Makris M. EUHASS (European Haemophilia Safety Surveillance) [online]. 2015 [Zugriff: 05.05.2022]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/presentation/presentation-european-haemophilia-safety-surveillance-euhass-mike-makris\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/presentation/presentation-european-haemophilia-safety-surveillance-euhass-mike-makris_en.pdf).
21. Goethe University. German Pediatric Hemophilia Research Database (GEPHARD) [online]. 2021 [Zugriff: 05.05.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02912143>.
22. Haunersches Kinderspital KdUM. Deutsches Pädiatrisches Hämophilie Forschungs Register (German Pediatric Hemophilia Research Database) [online]. 2016 [Zugriff: 05.05.2022]. URL: [https://www.drks.de/drks\\_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL\\_ID=DRKS00011101](https://www.drks.de/drks_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL_ID=DRKS00011101).
23. Dobke J. German Paediatric Haemophilia Research Database (GEPHARD) Studie: Neu diagnostizierte Hämophilie [online]. 2020 [Zugriff: 05.05.2022]. URL: [https://www.kinderblutkrankheiten.de/content/fachinformationen/studienportal/studien\\_und\\_register/gephard\\_haemophilie/](https://www.kinderblutkrankheiten.de/content/fachinformationen/studienportal/studien_und_register/gephard_haemophilie/).
24. Ständige Kommission Pädiatrie. German Pediatric Hemophilia Research Database; GEPHARD [online]. 2021 [Zugriff: 05.05.2022]. URL: <https://gephard.de/>.
25. Fischer K, Ljung R, Platokouki H et al. Prospective observational cohort studies for studying rare diseases: the European PedNet Haemophilia Registry. *Haemophilia* 2014; 20(4): e280-286. <https://dx.doi.org/10.1111/hae.12448>.

26. PedNet Haemophilia Research Foundation. The European Paediatric Network for Haemophilia Management ( PedNet Registry) (PedNet) [online]. 2020 [Zugriff: 02.09.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02979119>.
27. Ljung R. PedNet Registry; Workshop on registries EMA/CHMP/BPWP [online]. 2015 [Zugriff: 24.09.2021]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/presentation/presentation-pednet-registry-rolf-ljung\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/presentation/presentation-pednet-registry-rolf-ljung_en.pdf).
28. PedNet Haemophilia Research Foundation. Protocol of the PedNet Haemophilia Registry [online]. 2020 [Zugriff: 30.09.2021]. URL: [https://pednet.eu/wp-content/uploads/2020/06/Protocol-of-the-PedNet-Haemophilia-Registry-version-6\\_05052020.pdf](https://pednet.eu/wp-content/uploads/2020/06/Protocol-of-the-PedNet-Haemophilia-Registry-version-6_05052020.pdf).
29. PedNet Haemophilia Research Foundation. Annual report 2020; PedNet cohort studies [online]. 2021 [Zugriff: 04.05.2022]. URL: <https://pednet.eu/wp-content/uploads/2021/05/Annual-Report-2020-PedNet-Data-January-2021.pdf>.
30. PedNET Haemophilia Research Foundation. PedNet [online]. [Zugriff: 11.05.2022]. URL: <https://pednet.eu/>.
31. World Federation of Hemophilia. World Bleeding Disorders Registry (WBDR) [online]. 2020 [Zugriff: 02.09.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03327779>.
32. Coffin D, Pierce G, Baumann A. World Bleeding Disorders Registry (WBDR); protocol [online]. 2018 [Zugriff: 10.05.2022]. URL: <https://wfh.org/wp-content/uploads/2022/01/WBDR-Study-Protocol-Ethics.pdf>.
33. WBDR Steering Committee. WBDR Minimal & Extended Data Set [online]. 2019 [Zugriff: 24.09.2021]. URL: <https://wfh.org/wp-content/uploads/2021/12/WBDR-DataSets-July2019.pdf>.
34. World Federation of Hemophilia. World Bleeding Disorders Registry; 2020 Data Report [online]. 2021 [Zugriff: 03.09.2021]. URL: <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1971.pdf>.
35. Konkle B, Pierce G, Coffin D et al. Core data set on safety, efficacy, and durability of hemophilia gene therapy for a global registry: Communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost 2020; 18(11): 3074-3077. <https://dx.doi.org/10.1111/jth.15023>.
36. World Federation of Hemophilia. The World Federation of Hemophilia Gene Therapy Registry (WFH GTR) [online]. 2021 [Zugriff: 03.09.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04883710>.
37. Coffin D, Konkle B, Pierce G. World Federation of Hemophilia Gene Therapy Registry; protocol synopsis [online]. 2021 [Zugriff: 04.05.2022]. URL: <https://wfh.org/wp-content/uploads/2022/02/WFH-GTR-protocol-synopsis.pdf>.

**Anhang A Dokumentation der Informationsbeschaffung**

Tabelle 5: Dokumentation der Informationsbeschaffung

Quelle	Suchdatum	Relevante Treffer	Vorgehen
<b>Übersichten von Registern</b>			
Orphanet <a href="https://www.orpha.net/">https://www.orpha.net/</a>	02.05.2022	3	Suche unter Forschungsergebnisse und Register / Biobank: Suchbegriff: Hämophilie B
EnCEPP <a href="http://www.encepp.eu">http://www.encepp.eu</a>	02.05.2022	1	Type of resource: data source Suchbegriff: Hemophilia
IRDIRC <a href="https://irdirc.org/">https://irdirc.org/</a>	02.05.2022	0	IRDIRC Recognized Resources: browsen der Website
<b>Ausgewählte Websites</b>			
EUHANET <a href="https://www.euhanet.org">https://www.euhanet.org</a>	02.05.2022	1	browsen der Website
EAHAD <a href="https://eahad.org">https://eahad.org</a>	02.05.2022	1	browsen der Website
Kinderblutkrankheiten.de <a href="https://www.kinderblutkrankheiten.de/">https://www.kinderblutkrankheiten.de/</a>	04.05.2022	2	browsen der Website
Google <a href="https://www.google.de/">https://www.google.de/</a>	02.05.2022	15	Suchbegriffe: Hämophilie Register, hemophilia registry
<b>Bibliografische Datenbanken</b>			
MEDLINE	28.04.2022	2	Suchstrategie siehe Anhang
<b>Studienregister</b>			
ClinicalTrials.gov	04.05.2022	4	Suchstrategie siehe Anhang
<b>Expertenbefragung</b>			
Universitätsklinikum Frankfurt	01.11.2021	1	Protokoll zu EUHASS wurde übermittelt (Stand: April 2021)

**Anhang B Suchstrategien****Bibliografische Datenbanken*****MEDLINE****Suchoberfläche: Ovid*

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to April 27, 2022

#	Searches
1	Hemophilia B/
2	((haemophilia* or hemophilia*) adj B).ti,ab.
3	or/1-2
4	exp Registries/
5	(registry or registries).ti,ab.
6	or/4-5
7	and/3,6
8	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
9	hi.fs. or case report.mp.
10	or/8-9
11	((Surveillance, Epidemiology and End Results) or SEER).ti,ab.
12	7 not (10 or 11)

**Studienregister*****ClinicalTrials.gov****Anbieter: U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
hemophilia AND AREA[StudyType] EXPAND[Term] COVER[FullMatch] "Observational" AND AREA[PatientRegistry] EXPAND[Term] COVER[FullMatch] "Yes"