

Fidanacogen Elaparvovec (Hämophilie B)

Bewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The text 'RECHERCHE NACH INDIKATIONSREGISTERN' is centered in white on a dark blue segment.

RECHERCHE NACH INDIKATIONSREGISTERN

Projekt: I23-06

Version: 1.0

Stand: 26.07.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1661

DOI: 10.60584/I23-06

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Fidanacogen Elaparvovec (Hämophilie B) – Bewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

27.06.2023

Interne Projektnummer

I23-06

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/I23-06>

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

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Fidanacogen Elaparvovec (Hämophilie B); Bewertung gemäß § 35a SGB V; Recherche nach Indikationsregistern [online]. 2023 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/I23-06>.

Schlagwörter

Fidanacogen Elaparvovec, Hämophilie B, Register, Produktüberwachung nach Markteinführung, Informationsspeicherung und -Retrieval

Keywords

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

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Ulrike Lampert
- Elke Hausner
- Siw Waffenschmidt

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Fragestellung.....	2
3 Projektverlauf.....	3
4 Methoden	4
4.1 Kriterien für den Einschluss von Indikationsregistern	4
4.2 Informationsbeschaffung.....	4
4.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung.....	4
4.2.2 Selektion relevanter Dokumente aus der Informationsbeschaffung.....	5
4.3 Informationsbewertung.....	5
5 Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	6
6 Literatur	1
Anhang A Dokumentation der Informationsbeschaffung	5
Anhang B Suchstrategien	6

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Indikationsregistern.....	4
Tabelle 2: Ergebnisse der Recherche nach Indikationsregistern	6
Tabelle 3: Charakterisierung der Indikationsregister, welche die Einschlusskriterien erfüllen.....	0
Tabelle 4: Kurzdarstellung der Register ohne Zentrum in Deutschland	0
Tabelle 5: Dokumentation der Informationsbeschaffung.....	5

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AbD	anwendungsbegleitende Datenerhebung
DHR	Deutsches Hämophilierregister
EnCEPP	European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance
EAHAD	The European Association for Haemophilia and Allied Disorders
EUHANET	The European Haemophilia Network
EUHASS	European Haemophilia Safety Surveillance
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEPHARD	German Pediatric Hemophilia Research Database
GSAV	Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRDiRC	International Rare Diseases Research Consortium
PedNet	Pediatric Network on haemophilia management
WBDR	World Bleeding Disorders Registry
WFH GTR	World Federation of Hemophilia Gene Therapy Registry

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 in § 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 Verfahrensordnung des G-BA [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 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (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 (kongenitaler Faktor-IX-Mangel).

3 Projektverlauf

Im Rahmen der Vorbereitung der Beratung zur Beurteilung der Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Kandidatenauswahl) hat der G-BA am 27.06.2023 das IQWiG mit einer systematischen Recherche zu Registern im Indikationsgebiet Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel) beauftragt.

Auf Basis einer internen Projektskizze wurde eine Recherche nach Indikationsregistern 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 mussten, 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 genannt und ggf. knapp skizziert.

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

4.2 Informationsbeschaffung

Zur Identifizierung geeigneter Indikationsregister sowie Informationen zu Indikationsregistern wurde eine systematische Recherche in folgenden Informationsquellen durchgeführt.

4.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung

- bibliografische Datenbank
 - MEDLINE
- Studienregister
 - ClinicalTrials.gov
 - Deutsches Register Klinischer Studien (DRKS)

Darüber hinaus wurden weitere Informationsquellen herangezogen:

- Portale mit Angaben zu Indikationsregistern
 - Registerdatenbank der medizinischen Register in Deutschland
 - 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 berücksichtigten Informationsquellen wurden von 1 Person gesichtet. Die identifizierten Dokumente wurden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wurde anschließend von einer 2. Person überprüft. Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftraten, wurden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

4.3 Informationsbewertung

Datenextraktion

Alle für die Darstellung der Indikationsregister notwendigen Informationen wurden 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 Indikationsregister ohne Zentrum in Deutschland identifiziert. Diese werden in Tabelle 4 dargestellt.

Die Dokumentation der Informationsbeschaffung sowie die Suchstrategien für die Suchen in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern finden sich in Anhang A und Anhang B.

Tabelle 2: Ergebnisse der Recherche nach Indikationsregistern

	Verfügbare Dokumente		
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Eintrag in Studienregister	Sonstige Dokumente
Indikationsregister, welche die Einschlusskriterien erfüllen			
DHR	ja [8-11]	nein	ja [12,13]
EUHASS	ja [14-16]	nein	ja [17-20]
GEPHARD	nein	ja [21,22]	ja [23,24]
PedNet Registry	ja [25]	ja [26]	ja [27-30]
Register ohne Zentrum in Deutschland			
WBDR	nein	ja [31]	ja [32-34]
WFH GTR	ja [35]	ja [36]	ja [37-39]
DHR: Deutsches Hämophilieregister, EUHASS: European Haemophilia Safety Surveillance, GEPHARD: German Pediatric Hemophilia Research Database, PedNet: Pediatric Network on haemophilia management, WBDR: World Bleeding Disorders Registry, WFH GTR: World Federation of Hemophilia Gene Therapy Registry			

Tabelle 3: Charakterisierung der Indikationsregister, welche die Einschlusskriterien erfüllen^a (mehrsseitige Tabelle)

Name	DHR	EUHASS	GEPHARD	PedNet Registry
URL	https://www.pei.de/DE/regulation/melden/dhr/dhr-node.html	http://web.euhass.org/	https://gephard.de/	https://pednet.eu/registry/
Art des Registers	epidemiologisches und klinisches Register	Pharmakovigilanz Programm	prospektive, multizentrische, nicht kontrollierte und nicht interventionelle Kohortenstudie	prospektive, multizentrische, beobachtende Geburtskohorte
initiiert bzw. betrieben von	betrieben vom Paul-Ehrlich-Institut 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	Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e. V., Goethe Universität Frankfurt	Julius Center, UMC Utrecht
Sponsor / Finanzierung	Bundesministerium für Gesundheit	seit 2016 durch die pharmazeutische Industrie (derzeit 12 Unternehmen); davor zum Teil durch die Europäische Kommission	Pharmazeutische Industrie	PedNet Haemophilia Research Foundation, 9 Pharmaunternehmen
Population	Patientinnen und Patienten mit Hämophilie A oder B, Von-Willebrand-Syndrom und andere Faktormangelkrankungen	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	Patientinnen und Patienten < 18 Jahre bei Diagnosestellung mit einer Hämophilie A oder B mit allen Schweregraden (< 1, 1–5, > 5–25 % FVIII/IX)	Kinder mit milder (FVIII/IX 6bis 25 %), moderater (FVIII/IX 1 bis 5 %) oder schwerer (FVIII/IX < 1 %) Hämophilie A oder B, die ab dem 01.01.2000 geboren sind und die in Behandlung in einem der teilnehmenden Studienzentren waren oder sind.
Registerprotokoll	Informationsmaterial wie Handbuch und Datensatz [12]	unveröffentlichtes Protokoll [18], Aufbau und Struktur des EUHASS in Makris 2011 beschrieben [16]	Protokoll unveröffentlicht	Protokoll [28]

Tabelle 3: Charakterisierung der Indikationsregister, welche die Einschlusskriterien erfüllen^a (mehrseitige Tabelle)

Name	DHR	EUHASS	GEPHARD	PedNet Registry
Fragestellungen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 ▪ Verbesserung der Dokumentation der Hämophiliebehandlung in Deutschland 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Monitoring von Patientinnen und Patienten mit Hämophilie und anderen vererbaren Blutgerinnungsstörungen in Europa ▪ Information zu Therapien, deren Sicherheit und Nebenwirkungen bereitstellen ▪ Erstellung eines öffentlichen Verzeichnisses mit Informationen und Publikationslisten für alle Blutgerinnungsprodukte, die in Europa zur Behandlung von Hämophilie und anderen vererbaren Blutgerinnungsstörungen eingesetzt werden. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erfassung der Versorgungssituation junger Patientinnen und Patienten mit einer Hämophilie in Deutschland ▪ Klärung von Fragen zur bestmöglichen Behandlung 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sammlung von Patientendaten, um ein Netzwerk aufzubauen und Behandlung sowie Outcomes der Patientinnen und Patienten zu verbessern
Patientenzahlen	13 912 (Stand 2020), Hämophilie B: 860 (Stand 2020)	44 238 (Stand 31.12.2017)	270 (Stand April 2021)	2759 Kinder, davon 372 in Deutschland; 457 mit Hämophilie B (Stand 01.01.2023)
Umfang	140 Zentren in Deutschland (Stand 2020)	30 Länder (Stand 13.07.2017); 7 deutsche Zentren beteiligt	39 Zentren in Deutschland (Stand April 2021)	33 Studienzentren, davon 5 in Deutschland
Start (bzw. Start der Rekrutierung)	seit 2009: im Onlinebetrieb seit 2017: <u>gesetzliche Meldepflicht</u> seit 2020: Start Datensammlung mit harmonisiertem und überarbeitetem Datenset	01.10.2008	2017	2003
Laufzeit / Studienende	nicht angegeben	nicht angegeben	2028	2029
a. Angaben stammen aus den identifizierten Quellen				

Tabelle 4: Kurzdarstellung der Register ohne Zentrum in Deutschland^a

Name	WBDR	WFH GTR
URL	https://wfh.org/research-and-data-collection/world-bleeding-disorders-registry/	https://wfh.org/data-collection/#gtr
Art des Registers	prospektives, longitudinales Beobachtungsregister	prospektives, longitudinales Beobachtungsregister
initiiert bzw. betrieben von	entwickelt durch eine Zusammenarbeit zwischen World Federation of Hemophilia, Karolinska Institute and Health Solutions	World Federation of Hemophilia in Zusammenarbeit mit: International Society on Thrombosis and Hemostasis, European Association for Haemophilia and Allied Disorders, European Haemophilia Consortium, US National Hemophilia Foundation, the American Thrombosis and Hemostasis Network, Pharmaindustrie, Zulassungsbehörden
Population	Patientinnen und Patienten mit Hämophilie A und B sowie Von-Willebrand-Syndrom	Patientinnen und Patienten mit Hämophilie, die eine Gentherapie erhalten
Umfang	11 374 Patientinnen und Patienten aus 115 Studienzentren in 43 Ländern (Stand Dezember 2022)	geplant: 5000 Patientinnen und Patienten
Start (bzw. Start der Rekrutierung)	2018	2023
a. Angaben stammen aus den identifizierten Quellen		

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.
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]. 2023 [Zugriff: 27.06.2023]. URL: <https://www.pei.de/DE/regulation/melden/dhr/dhr-node.html>.
13. Paul-Ehrlich-Institut. Deutsches Hämophilieregister; Jahresbericht 2020 [online]. 2022 [Zugriff: 28.06.2023]. URL: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/dhr-deutsches-haemophilieregister/dhr-jahresbericht-2020.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: 27.06.2023]. 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.
21. Goethe University. German Pediatric Hemophilia Research Database (GEPHARD) [online]. 2021 [Zugriff: 27.06.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02912143>.
22. Haunersches Kinderspital KdUM. Deutsches Pädiatrisches Hämophilie Forschungs Register (German Pediatric Hemophilia Research Database) [online]. 2016 [Zugriff: 27.06.2023]. URL: <https://drks.de/search/de/trial/DRKS00011101>.
23. Dobke J. German Paediatric Haemophilia Research Database (GEPHARD) Studie: Neu diagnostizierte Hämophilie [online]. 2020 [Zugriff: 27.06.2023]. URL: https://www.kinderblutkrankheiten.de/fachinformationen/studienportal/studien_und_regis_ter_der_gpoh_haematologie/gephard_haemophilie/.
24. Ständige Kommission Pädiatrie. German Pediatric Hemophilia Research Database; GEPHARD [online]. 2021 [Zugriff: 27.06.2023]. 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: 27.06.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02979119>.
27. Ljung R. PedNet Registry; Workshop on registries EMA/CHMP/BPWP [online]. 2015 [Zugriff: 28.06.2023]. URL: 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.
29. PedNET Haemophilia Research Foundation. PedNet [online]. [Zugriff: 28.06.2023]. URL: <https://pednet.eu/>.
30. PedNet Haemophilia Research Foundation. Annual report 2022; PedNet cohort studies [online]. 2023 [Zugriff: 28.06.2023]. URL: https://pednet.eu/wp-content/uploads/2023/05/PedNet-Annual-report-2022_DEF-1.pdf.
31. World Federation of Hemophilia. World Bleeding Disorders Registry (WBDR) [online]. 2020 [Zugriff: 27.06.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03327779>.
32. Coffin D, Pierce G, Baumann A. World Bleeding Disorders Registry (WBDR); protocol [online]. 2018 [Zugriff: 27.06.2023]. URL: <https://wfh.org/wp-content/uploads/2022/01/WBDR-Study-Protocol-Ethics.pdf>.
33. WBDR Steering Committee. WBDR Minimal and Extended Data Set [online]. 2019 [Zugriff: 28.06.2023]. URL: <https://wfh.org/wp-content/uploads/2021/12/WBDR-DataSets-July2019.pdf>.
34. World Federation of Hemophilia. World Bleeding Disorders Registry; 2022 Data Report [online]. 2022 [Zugriff: 28.06.2023]. URL: <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-2361.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: 27.06.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04883710>.
37. Coffin D, Konkle B, Pierce G. World Federation of Hemophilia Gene Therapy Registry; protocol synopsis [online]. 2022 [Zugriff: 28.06.2023]. URL: <https://wfh.org/wp-content/uploads/2022/02/WFH-GTR-protocol-synopsis.pdf>.

38. World Federation of Hemophilia. WFH Gene Therapy Registry: now live [online]. 2023 [Zugriff: 12.07.2023]. URL: <https://wfh.org/article/wfh-gene-therapy-registry-now-live/>.

39. World Federation of Hemophilia. WFH Gene Therapy Registry; enhancing our knowledge of gene therapy and keeping patients safe [online]. [Zugriff: 12.07.2023]. URL: <https://wfh.org/wp-content/uploads/2022/10/GTR-fact-sheet-EN.pdf>.

40. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Systematische Recherche nach Registern im Indikationsgebiet Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel); Rapid Report [online]. 2022 [Zugriff: 11.10.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/i22-04_systematische-recherche-indikationsregister-haemophilie-b_rapid-report_v1-0.pdf.

Anhang A Dokumentation der Informationsbeschaffung

Tabelle 5: Dokumentation der Informationsbeschaffung

Quelle	Suchdatum	Vorgehen
Übersichten von Registern		
Registerdatenbank der medizinischen Register in Deutschland https://registersuche.bqs.de	27.06.2023	Suchbegriff: Hämophilie
Orphanet https://www.orpha.net/	27.06.2023	Suche unter Forschungsergebnisse und Register / Biobank: Suchbegriff: Hämophilie B
EnCEPP http://www.encepp.eu	27.06.2023	Type of resource: data source Suchbegriff: Hemophilia
IRDIRC https://irdirc.org/	27.06.2023	IRDIRC Recognized Resources: browsen der Website
Ausgewählte Websites		
EUHANET https://www.euhanet.org	27.06.2023	browsen der Website
EAHAD https://eahad.org	27.06.2023	browsen der Website
Kinderblutkrankheiten.de https://www.kinderblutkrankheiten.de/	27.06.2023	browsen der Website
Google https://www.google.de/	27.06.2023	Suchbegriffe: Hämophilie Register, hemophilia registry
Bibliografische Datenbanken		
MEDLINE	27.06.2023	Suchstrategie siehe Anhang
Studienregister		
ClinicalTrials.gov	27.06.2023	Suchstrategie siehe Anhang
Deutsches Register Klinischer Studien	27.06.2023	Suchstrategie siehe Anhang
Expertenbefragung		
Universitätsklinikum Frankfurt	01.11.2021	Protokoll zu EUHASS wurde übermittelt (Stand: April 2021, aus I22-04 [40])

Anhang B Suchstrategien

Bibliografische Datenbanken

1. MEDLINE-Recherche aus I22-04 [40]

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)

2. MEDLINE-Aktualisierungsrecherche

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to June 26, 2023

#	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)
13	Cochrane database of systematic reviews.jn.
14	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
15	meta analysis.pt.
16	or/13-15
17	7 and 16
18	12 or 17
19	18 and 20220427:3000.(dt).

Studienregister

1. *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"

2. *DRKS*

Anbieter: *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
Register AND Hämophilie
D67 im Feld [Untersuchte Krankheit/Gesundheitsprobleme]