

# PROCOLO

## Registro Mundial de Trastornos de la Coagulación (RMTC)

### Versión, historia y fecha

Versión original del Protocolo 4.4  
(febrero de 2019)

Enmienda No.1, versión del Protocolo 4.5  
(octubre de 2023)

### Autores

Donna Coffin, MSc, directora de investigación y educación, FMH  
Dr. Glenn Pierce, PhD, vicepresidente médico, FMH  
Emily Ayoub, PhD, gerente de datos e investigación, FMH

## Introducción y justificación

La hemofilia es un trastorno de la coagulación genético poco común con una prevalencia de 17.1 casos de hemofilia A y 3.8 casos de hemofilia B por cada 100,000 varones(1). A pesar de los grandes avances logrados en la atención de la hemofilia durante los pasados 50 años, en gran parte del mundo aún existen marcadas diferencias en las prácticas de tratamiento y el acceso a terapias. Pacientes de todo el mundo continúan sufriendo mayor morbilidad y mortalidad debido a hemorragias en articulaciones, músculos, el cerebro y otros sitios(2).

La enfermedad de Von Willebrand (EVW) hereditaria es el trastorno de la coagulación más común, con una prevalencia de aproximadamente 1% entre la población general(3). La actual clasificación de la EVW abarca tres tipos: los tipos 1 y 3 que se distinguen por deficiencias cuantitativas en el factor Von Willebrand (FVW), así como los tipos 2A, 2B, 2M y 2N, que son variantes cualitativas(4). Obtener un diagnóstico preciso y oportuno continúa siendo un desafío mayor tanto para pacientes como para médicos. Entre las barreras para el diagnóstico se cuentan falta de comprensión de la diferencia entre síntomas hemorrágicos normales y anormales, dificultad para identificar el enfoque diagnóstico adecuado, y disponibilidad y experiencia limitadas en el diagnóstico de laboratorio(5-8).

El avance en la atención basada en pruebas científicas, de la hemofilia, de la EVW y de otros trastornos poco comunes, se ve limitado por factores inherentes a la investigación de este tipo de enfermedades: tamaño pequeño de las muestras, dispersión geográfica de los pacientes, y heterogeneidad en la evolución clínica observada en los pacientes(9). Combinados, estos factores disminuyen el poder estadístico de un estudio, lo cual dificulta la generación de pruebas científicas de alta calidad respecto a resultados médicos y de tratamiento para enfermedades poco comunes. Lo anterior ha generado un llamado para la creación de padrones o registros mundiales de enfermedades poco comunes(10).

Los registros, con colaboración internacional entre centros y países, constituyen una manera eficaz de conjuntar datos a fin de lograr una muestra de un tamaño suficiente que permita la investigación epidemiológica y médica de trastornos poco comunes(11, 12). Los registros de pacientes ofrecen un entorno del mundo real en el que pueden monitorearse terapias clínicas, seguridad de los fármacos, y calidad de la atención(13). El componente de observación de un registro médico prospectivo y longitudinal puede facilitar múltiples estudios epidemiológicos, clínicos y de intervención(14). También ofrece una cohorte de pacientes en la que pueden apoyarse subsecuentes ensayos clínicos para el reclutamiento de pacientes(13). Cada vez con mayor frecuencia, organismos reguladores de todo el mundo toman en cuenta datos complementarios del mundo real, entre ellos datos de padrones de pacientes, a fin de documentar sus decisiones reglamentarias y de reembolso, valoraciones de tecnologías de la salud, y guías de tratamiento(15-18).

Como parte de su visión de *Tratamiento para todos*, la Federación Mundial de Hemofilia (FMH) ha determinado que la recolección de datos y la generación de pruebas científicas constituye una actividad indispensable a fin de lograr esta meta. En el año 2000, la FMH empezó a recolectar datos a nivel de país sobre la epidemiología y la atención de la hemofilia alrededor del mundo en su Sondeo Mundial Anual

(SMA). Desde entonces, el número de personas identificadas con hemofilia se ha incrementado de 78,629 a 256,840, y el de personas con EVW de 24,619 a 98,298. Los datos del SMA continúan clarificando las discrepancias en la atención adecuada alrededor del mundo(19). Se han publicado varios estudios que han utilizado datos del SMA, los cuales señalan grandes disparidades tanto en la identificación de pacientes como en su tratamiento, con base en la situación socioeconómica del país (20-23). Estos resultados han sido la base para la asignación de recursos y los esfuerzos de ayuda humanitaria de la FMH.

Para hacer frente al desafío de incrementar la cantidad y el tipo de datos disponibles sobre pacientes con trastornos de la coagulación, la FMH implementó el Registro Mundial de Trastornos de la Coagulación (RMTC), el cual complementa los datos del SMA proporcionando datos a nivel de pacientes, de centros de tratamiento individuales. El objetivo de este registro es recolectar datos del mundo real sobre la experiencia médica de los pacientes en todo el mundo, lo que permitirá a los investigadores utilizar datos específicos por país y datos comparativos entre países a fin de generar pruebas científicas y elaborar iniciativas de cabildeo dirigidas a los encargados de tomar decisiones sobre políticas de salud.

Con su alcance a una gran red de centros de tratamiento de hemofilia (CTH) alrededor del mundo y a 147 organizaciones nacionales miembros (ONM), y con acceso a pacientes en países con diversos niveles de calidad de la atención, la FMH se encuentra en una situación única para implementar eficazmente dicho registro mundial. De manera importante y a diferencia de muchos otros registros de países específicos cuyo objetivo es capturar datos de todos los pacientes de un país determinado, el objetivo del RMTC es obtener muestras de un número suficiente de pacientes en un gran número de países diferentes para permitir que se realicen análisis adecuados.

## Objetivos

Aún existen importantes y numerosas lagunas en las pruebas que respaldan la atención ideal de los trastornos de la coagulación, las cuales son difíciles de abordar con diseños de estudios clínicos convencionales, como los ensayos aleatorios controlados.

El objetivo del RMTC es cerrar esta brecha mediante la generación de una cantidad sin precedente de datos del mundo real, los cuales serán sumamente útiles para generar pruebas con el propósito de mejorar la calidad de la atención a nivel mundial. Conforme se acumulen los datos, el RMTC podrá abordar lagunas en las pruebas, tales como valoración del momento, la duración y la dosis ideales del tratamiento profiláctico para diferentes poblaciones(24).

De manera más específica, el objetivo del RMTC es abordar los siguientes conceptos:

1. Identificar lagunas en las pruebas relacionadas con diagnóstico, acceso a la atención, tratamiento y resultados de los pacientes, tales como las siguientes:
  - Evaluación comparativa de regímenes de tratamiento preventivo (por ejemplo, profilaxis)
  - Identificación de poblaciones de alto riesgo
  - Inhibidores y otras complicaciones de los trastornos de la coagulación

- Tendencias en patrones de tratamiento a través del tiempo
  - Discrepancias en la calidad de la atención
  - Datos sobre uso de factor
2. Recolección de datos a fin de apoyar iniciativas de cabildeo dirigidas a mejorar el diagnóstico y el acceso a la atención alrededor del mundo, tales como las siguientes:
- Datos sobre carga de la enfermedad:
    - Tasa anual de hemorragias
    - Valoración funcional
    - Hospitalización
    - Días escolares/laborales perdidos
    - Situación educativa / laboral / estado civil
  - Discrepancias en el uso de factor entre países

## Métodos

### Diseño del estudio

El RMTC es un registro prospectivo, longitudinal y de observación de pacientes diagnosticados con hemofilia y EVW.

### Población del estudio

Los pacientes se reclutan a través de centros de tratamiento de hemofilia (CTH) participantes. En el 2017 se invitó a CTH de todos los niveles de desarrollo económico, con base en la clasificación de ingreso nacional bruto del Banco Mundial, a incorporarse al RMTC; los CTH pueden empezar a reclutar pacientes una vez que hayan obtenido la aprobación ética correspondiente. Durante el primer periodo de cinco años, del 2018 al 2022, el RMTC buscó incluir a CTH de más de 50 países, representando a más de 200 de todos los CTH a nivel mundial, y a >10,000 personas con hemofilia.

Los criterios de inclusión para el registro son pacientes, hombres y mujeres, que estén inscritos en uno de los CTH participantes y que hayan sido diagnosticados con hemofilia o con EVW, sin importar el tipo y la gravedad del trastorno. También pueden inscribirse pacientes cuyo tipo de hemofilia o EVW sea desconocido. No hay exclusiones con base en la edad o la gravedad del trastorno.

### Variables y resultados

Las variables incluidas en los formularios de recolección de datos del RMTC las estableció un comité directivo conformado por médicos, pacientes, investigadores y metodólogos de países de todo el mundo, entre ellos Canadá, India, Países Bajos, Senegal, Reino Unido y EE. UU. Los resultados de interés están basados en pruebas científicas, y seleccionados con base en recomendaciones públicas y en definiciones por consenso de expertos reconocidos internacionalmente. Estos abarcan características demográficas, resultados médicos y relacionados con el tratamiento, resultados relacionados con la carga de la enfermedad, y resultados reportados por los pacientes. Muchos de los resultados se han identificado como resultados importantes para los pacientes en casos de hemofilia y de EVW(25, 26).

Las variables y resultados para la **hemofilia** incluidos en el RMTC son los siguientes:

Información demográfica	Información diagnóstica	Información médica
Fecha de nacimiento	Fecha del diagnóstico	Eventos hemorrágicos
Género	Tipo de hemofilia	Articulaciones diana
País de residencia	Gravedad de la hemofilia	Tratamientos
Empleo	Nivel de factor de la hemofilia	Situación de inhibidores
Escolaridad	Historial de inhibidores	Hospitalización
Estado civil	Historial de tratamiento	Mortalidad
	Historial de hemorragias	Eventos adversos
	Pruebas genéticas	Comorbilidades
	Tipo de sangre	Embarazo
	Historial familiar	

Las variables y resultados para la **EVW** incluidos en el RMTC son los siguientes:

Información demográfica	Información diagnóstica	Información médica
Fecha de nacimiento	Puntaje BAT	Eventos hemorrágicos
Género	Tipo de EVW	Articulaciones diana
País de residencia	Pruebas diagnósticas de EVW	Tratamientos
Empleo	Historial de inhibidores	Situación de inhibidores
Escolaridad	Historial de tratamiento	Hospitalización
Estado civil	Historial de hemorragias	Mortalidad
	Pruebas genéticas	Eventos adversos
	Tipo de sangre	Comorbilidades
	Historial familiar	Embarazo

#### Módulos adicionales

- Resultados reportados por pacientes a través de la aplicación móvil myWBDR
  - o Tratamiento
  - o Hemorragias
  - o Carga de la enfermedad (PROBE) y calidad de vida (EQ-5D-5L)

- Cuestionario sobre calidad de vida
  - o EQ-5D-5L completado en el CTH
- Escalas funcionales
  - o Rango de movimiento
  - o Enfermedad articular
  - o Puntaje FMH (puntaje Gilbert)
  - o Puntaje de Salud Articular en la Hemofilia, HJHS por su sigla en inglés
  - o Puntaje de Independencia Funcional para Pacientes con Hemofilia, FISH por su sigla en inglés
- COVID-19

### Plan de implementación

La FMH colabora estrechamente con los CTH para asegurarse de que obtengan la aprobación ética local. Una vez recibida la aprobación, el investigador principal y/o el personal médico de los CTH aprobados se acercarán a los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión para invitarlos a participar en el RMTC. Los pacientes recibirán una copia del formulario de consentimiento para que la lean y hagan preguntas antes de firmarlo. Se recolectarán sus datos durante la visita inicial (la visita en la que el paciente firma el formulario de consentimiento) y subsecuentemente de manera prospectiva. Los pacientes permanecerán en el registro y continuarán aportando datos ya sea hasta el cierre del registro o hasta que el paciente ya no desee participar. La inclusión en el registro no afectará la atención del paciente o la práctica médica habitual del CTH. El registro inició con la recolección de un conjunto de datos mínimo en 2018, y en enero de 2019 se implementó el conjunto de datos ampliado. La aplicación móvil para pacientes myWBDR se lanzó progresivamente en 2021 (Apéndice 1); está disponible para pacientes con hemofilia y EVW inscritos al RMTC que deseen usarla para registrar sus eventos hemorrágicos y tratamientos, y responder cuestionarios sobre calidad de vida, entre ellos el PROBE (hemofilia exclusivamente) y el EQ-5D-5L. La participación de los CTH se facilita gracias a las relaciones que la FMH ha establecido desde hace mucho tiempo con los CTH locales, los cuales, a su vez, colaboran estrechamente con las ONM de cada país.

### Retiro de los pacientes

Un paciente puede retirarse del registro en cualquier momento y por cualquier motivo, o podría retirarlo el investigador principal. Si un paciente se retirara del registro, no se recolectarán más datos suyos. Los datos que ya tenga el registro sobre ese paciente se retendrán y cualquier dato recolectado antes del retiro del consentimiento continuará utilizándose para fines de análisis.

### Gobernanza de los datos

El uso de datos de registros constituye una poderosa herramienta de investigación médica. Se prevé que el RMTC almacene datos de más de 10,000 pacientes con hemofilia y EVW. Esta gran cantidad de datos sobre pacientes facilitará múltiples estudios clínicos y epidemiológicos, entre ellos sobre prevalencia, definición de las manifestaciones y secuelas médicas relacionadas con estos trastornos de la coagulación, y estudios de eficacia comparativa para tratamientos nuevos y existentes. Estos datos también se utilizarán con fines de cabildeo para áreas subdesarrolladas. En casos particulares, los informes y documentos que

utilizan datos colectivos del RMTC pueden adaptarse para ayudar a países necesitados a abogar por cambios en las políticas de salud y una mejor calidad de la atención médica.

Mediante un proceso de aprobación, los investigadores participantes podrán utilizar los datos del RMTC con muchos fines: para realizar estudios de investigación; para impulsar las ciencias médicas; para complementar datos de ensayos aleatorios controlados en solicitudes reglamentarias; para apoyar cambios a las políticas; y para documentar valoraciones de tecnologías de la salud y guías de tratamiento. Los investigadores tendrán la oportunidad de presentar preguntas al Comité de investigación del RMTC que supervisa el uso de los datos. Los pacientes también tendrán la oportunidad de presentar las preguntas de investigación que pudieran tener, con base en sus experiencias personales.

El Comité de investigación del RMTC supervisa los estudios de investigación que utilizan datos del mundo real derivados del registro. Las principales funciones del Comité de investigación son fomentar el uso de los datos, evaluar las solicitudes de datos, estudiar el mérito científico de las propuestas, apoyar a investigadores en el desarrollo y la implementación de sus estudios, animar a los investigadores a que cumplan las fechas límite de publicación y presentación, crear conciencia sobre el RMTC y la participación de la comunidad científica, y animar a los investigadores a publicar y diseminar sus hallazgos.

## Calidad de los datos

El Programa de acreditación de la calidad de los datos del RMTC se creó para garantizar la exactitud y la integridad de los datos. El Programa ofrece talleres sobre recolección de datos, orientados a desarrollar capacidades y conocimientos. Se imparten talleres regionales y nacionales en todo el mundo. Desde 2017, se han realizado talleres virtuales y presenciales en más de 16 países.

El RMTC ha implementado un Programa de acreditación de la calidad de los datos, en el que cada CTH que proporciona datos al RMTC es calificado con base en normas de la FMH sobre calidad de los datos. Todos los datos (100% de los datos de pacientes, del 100% de pacientes en cada CTH) se valoran respecto a dos criterios de calidad de los datos: integridad y exactitud. A cada CTH se le asigna un nivel en la Escala de calidad de los datos (Figura 1).

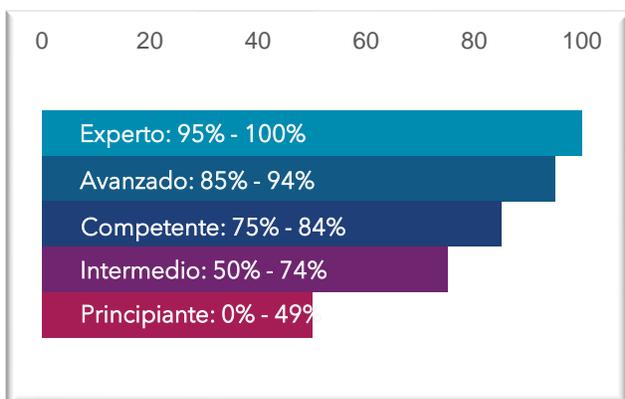


Figura 1. Escala de calificación del Programa de acreditación de la calidad de los datos del RMTC

## Diseminación de los datos

Se comparten datos consolidados a través de un Informe anual de datos del RMTC, de boletines de noticias periódicos para actualizar a quienes aportan datos y a investigadores sobre eventos y logros, y de presentaciones durante reuniones anuales. Las publicaciones y las presentaciones se gestionan a través del Comité de investigación.

## Armonización y vinculación de los datos

A fin de facilitar la evaluación científica de resultados médicos y de tratamiento, el intercambio y la combinación de datos entre registros es fundamental y solo es posible si los datos se recopilan utilizando definiciones operativas de resultados y escalas de medición similares. La vinculación de registros a nivel del paciente nos permitirá maximizar la cantidad de datos sobre pacientes con hemofilia y con EVW de todo el mundo y hacer el mejor uso de nuestros datos en un entorno limitado. Como primer paso para la integración de los datos, la FMH realizó un estudio de prueba de concepto con el registro nacional del programa de hemofilia de la República Checa, con el objeto de establecer una metodología que permita la integración de datos de otros registros de hemofilia al RMTC. Desarrollamos con éxito una metodología sencilla y rentable de transferencia de datos entre un registro nacional y el RMTC, la cual integra un conjunto ideal de importantes campos de datos básicos. Creamos un proceso uniforme para aceptar datos anónimos de pacientes y datos consolidados de registros de pacientes existentes, a la vez que garantizamos la privacidad de los pacientes y la seguridad de los datos, así como el cumplimiento de la legislación relevante. Anualmente se importan datos actualizados de registros nacionales participantes.

## Alojamiento de la base de datos

El mantenimiento y alojamiento del sistema de ingreso de datos basado en internet corre a cargo de la empresa BCB Medical, con sede en Suecia

## Privacidad y confidencialidad

La base de datos está alojada en un centro de datos seguro que cuenta con salvaguardas físicas, administrativas y técnicas adecuadas. Estos procedimientos garantizan la protección de la información contra uso indebido, acceso no autorizado, interferencia, alteración, pérdida y/o divulgación, con lo que se cumplen o superan los requisitos reglamentarios de privacidad y seguridad a escala mundial. Las directrices de políticas de datos de BCB Medical se apegan tanto a la marca CE (*Conformité Européenne*) como a la norma IGSoC (*Information Governance Standard of Compliance*) del Reino Unido. La base de datos del RMTC cumple con el Reglamento General de Protección de Datos de la Unión Europea (GDPR por su sigla en inglés).

## Comité directivo

Se ha integrado un comité directivo mundial del RMTC, conformado por médicos, pacientes, investigadores y metodólogos, a fin de desarrollar e implementar el Registro Mundial de Trastornos de la Coagulación.

### Miembros del comité

- Dr. Alfonso Iorio, PhD, Canadá, copresidente

- Dra. Emna Gouider, Túnez, copresidente
- Dra. Catherine Lambert, PhD, Bélgica
- Dra. Barbara Konkle, EE. UU.
- Dr. Saliou Diop, Senegal
- Dr. Cédric Hermans, Bélgica
- Jamie O'Hara\*, M.Sc., Reino Unido
- Dr. Glenn Pierce\*, PhD, EE. UU., vicepresidente médico de la FMH, exoficio
- César Garrido, presidente de la FMH
- Donna Coffin, MSc
- Emily Ayoub, PhD

\*representantes de pacientes

## Historial de enmiendas al protocolo

Protocolo original del RMTC: versión 4.4 (febrero de 2019)

### **Enmienda 1, versión del protocolo 4.5 (octubre de 2023)**

El resumen de los cambios abarca lo siguiente:

- Se enmendó el conjunto de datos del RMTC para reflejar la última adición de campos de datos y módulos.
- Se agregó información sobre la aplicación móvil myWBDR, en el Apéndice I, con aprobación del comité directivo del RMTC.
- La adición de la EVW al RMTC requirió una actualización menor del protocolo, la cual abarca una ampliación de la introducción y la inclusión del conjunto de datos para la EVW.

## Apéndice I – myWBDR, aplicación móvil para pacientes

La FMH creó y lanzó la aplicación móvil para pacientes myWBDR en junio de 2021, con el propósito de cumplir dos objetivos principales: 1) Proporcionar a los pacientes una herramienta para registrar y monitorear sus hemorragias, tratamiento y calidad de vida; y 2) recolectar resultados reportados por pacientes a fin de complementar los datos del mundo real del RMTC, recolectados por proveedores de atención médica en CTH.

La aplicación myWBDR permite al paciente ingresar datos sobre los siguientes elementos:

- Eventos hemorrágicos (fecha, sitio, nivel de dolor, tratamiento)
- Tratamiento (fecha, indicación, dosis, fármaco)
- Cuestionario EQ-5D-5L sobre calidad de vida
- Cuestionario PROBE

Una colaboración con el equipo de PROBE facilita el uso de los cuestionarios EQ-5D-5L y PROBE a través de myWBDR. Otras características abarcan un calendario y un panel de control en el que los pacientes pueden visualizar su historial de tratamiento y hemorragias.

Es importante señalar que los datos recolectados a través de la aplicación se almacenan en la base de datos del RMTC y pueden ser vistos por proveedores de atención médica del CTH del paciente.

### Participación y consentimiento de los pacientes

La aplicación está disponible para todos los pacientes con hemofilia y EVW inscritos al RMTC. El uso de la aplicación es opcional y no afecta la situación del paciente en el RMTC. Para usar myWBDR, los pacientes pueden inscribirse por sí mismos a través de la tienda de aplicaciones o pueden inscribirse a través de la plataforma en línea del RMTC, con ayuda de su proveedor de atención médica en el CTH.

No es necesario que los CTH obtengan el consentimiento del paciente para utilizar la aplicación. Los pacientes otorgan su consentimiento directamente a través de la aplicación después de leer los Términos de uso y la Política de privacidad de myWBDR.

### Privacidad y confidencialidad de los datos

Todos los datos de los pacientes obtenidos a través de la aplicación myWBDR se almacenan en la base de datos del RMTC. Estos datos son anónimos y confidenciales, y se les aplican las mismas directrices de privacidad y protección que se aplican a los datos del RMTC recolectados mediante el sistema de ingreso de datos en línea a nivel de CTH. Puede obtenerse más información en los documentos de Política de privacidad y Términos de uso de myWBDR.

## Referencias

---

1. Iorio A, Stonebraker JS, Chambost H, Makris M, Coffin D, Herr C, et al. Establishing the Prevalence and Prevalence at Birth of Hemophilia in Males: A Meta-analytic Approach Using National Registries. *Ann Intern Med.* 2019;171(8):540-6.
2. Mazepa M, Monahan P, Baker J, Riske B, Soucie J. US Hemophilia Treatment Center Network. Men with severe hemophilia in the United States: birth cohort analysis of a large national database. *Blood.* 2016;127(24):3073-81.
3. Rodeghiero F, Castaman G, Dini E. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease. *Blood.* 1987;69(2):454-9.
4. James PD, Connell NT, Ameer B, Di Paola J, Eikenboom J, Giraud N, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood Adv.* 2021;5(1):280-300.
5. Sidonio RF, Jr., Zia A, Fallaize D. Potential Undiagnosed VWD or Other Mucocutaneous Bleeding Disorder Cases Estimated From Private Medical Insurance Claims. *J Blood Med.* 2020;11:1-11.
6. James AH. Von Willebrand disease in women: awareness and diagnosis. *Thromb Res.* 2009;124 Suppl 1:S7-10.
7. Favaloro EJ, Pasalic L, Curnow J. Laboratory tests used to help diagnose von Willebrand disease: an update. *Pathology.* 2016;48(4):303-18.
8. De Jong A, Eikenboom J. Developments in the diagnostic procedures for von Willebrand disease. *J Thromb Haemost.* 2016;14(3):449-60.
9. Augustine E, Adams H, Mink J. Clinical Trials in Rare Disease: Challenges and Opportunities. *J Child Neurol.* 2013;Sep;28(9):1142-50.
10. Forrest C, Bartek R, Rubinstein Y, Groft S. The case for a global rare-diseases registry. *Lancet.* 2011;377(9771):1057-9.
11. Berntorp E. Future of haemophilia outcome assessment: registries are key to optimized treatment. *J Intern Med.* 2016;279(6):498-501.
12. Keipert C, Hesse J, Haschberger B, Heiden M, Seitz R, van den Berg H, et al. The growing number of hemophilia registries: Quantity vs. quality. *Clin Pharmacol Ther.* 2015;May;97(5):492-501.
13. Gliklich R, Dreyer N, Leavy M, eds. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide. Third edition. Two volumes. (Prepared by the Outcome DEcide Center [Outcome Sciences, Inc., a Quintiles company] under Contract No. 290 2005 00351 TO7.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC111. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. April 2014. <http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/registries-guide-3.cfm>.
14. Potter B, Khangura S, Tingley K, Chakraborty P, Little J. Translating rare-disease therapies into improved care for patients and families: what are the right outcomes, designs, and engagement approaches in health-systems research? *Genet Med.* 2016;18(2):117-23.
15. Bate A, Juniper J, Lawton A, Thwaites R. Designing and incorporating a real world data approach to international drug development and use: what the UK offers. *Drug Discov Today.* 2016;Mar;21(3):400-5.
16. Garrison L, Neumann P, Erickson P, Marshall D, Mullins C. Using Real-World Data for Coverage and Payment Decisions: The ISPOR Real-World Data Task Force Report. *Value in Health.* 2007;10(5):326-35.
17. Parker S. The pooling of manpower and resources through the establishment of European reference networks and rare disease patient registries is a necessary area of collaboration for rare renal disorders. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;Sep;29(Suppl 4):iv9-14.

18. Nason E, Husereau D. Roundtable on Real World Evidence. System Readiness - Are we ready to use routinely collected data to improve health system performance? Summary Report. Institute of Health Economics. September 2015; Available at: <http://www.ihe.ca/research-programs/knowledge-transfer-dissemination/roundtables/real-world-evidence/rwe-docs> (Accessed on 15 September 2016).
19. World Federation of Hemophilia. Report on the Annual Global Survey 2021. Available at: <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-2324.pdf>; Accessed on 19 October 2023. October 2022.
20. Stonebraker J, Bolton-Maggs P, Brooker M, Farrugia A, Srivastava A. A study of reported factor IX use around the world. *Haemophilia*. 2011;May;17(3):446-55.
21. Stonebraker J, Bolton-Maggs P, Soucie J, Walker I, Brooker M. A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the world. *Haemophilia*. 2010;Jan;16(1):20-32.
22. Stonebraker J, Bolton-Maggs P, Soucie M, Walker I, Brooker M. A study of variations in the reported haemophilia B prevalence around the world. *Haemophilia*. 2012;May;18(3):e91-4.
23. Stonebraker J, Brooker M, Amand R, Farrugia A, Srivastava A. A study of reported factor VIII use around the world. *Haemophilia*. 2010;Jan;16(1):33-46.
24. Windyga J. Is Continuous Low-Dose Prophylaxis Superior to On-Demand Treatment for Patients with Hemophilia? *Semin Thromb Hemost*. 2016;Jul;42(5):533-40.
25. Pai M, Key N, Skinner M, Curits R, Feinstein M, Kessler C, et al. NHF-McMaster guideline on care models for haemophilia management. *Haemophilia*. 2016;22 (Suppl 3): 6-16.
26. Connell NT, Flood VH, Brignardello-Petersen R, Abdul-Kadir R, Arapshian A, Couper S, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease. *Blood Adv*. 2021;5(1):301-25.