

PROTOCOLE

Registre mondial des troubles de la coagulation (RMTC)

Historique et date des versions

Version originale 4.4 du protocole (février 2019)

Amendement n° 1, Version 4.5 du protocole
(octobre 2023)

Auteurs :

Donna Coffin, Directrice, Recherche & Éducation, FMH
Dr Glenn Pierce, Vice-Président, Médical, FMH
Emily Ayoub, Responsable, Données & Recherche, FMH

Introduction et raison d'être

L'hémophilie est un trouble génétique rare de la coagulation dont la prévalence est de 17,1 cas pour 100 000 hommes s'agissant de l'hémophilie A et de 3,8 cas pour 100 000 hommes s'agissant de l'hémophilie B(1). Malgré les progrès considérables réalisés dans le traitement de l'hémophilie au cours des 50 dernières années, il existe des différences notables dans les pratiques de prise en charge et l'accès aux traitements dans une grande partie du monde. Les patients du monde entier continuent de souffrir d'une morbidité et d'une mortalité accrues en raison de saignements notamment dans les articulations, les muscles et le cerveau(2).

La maladie de Willebrand est le trouble héréditaire de la coagulation le plus courant, avec une prévalence d'environ 1 % dans la population générale(3). À l'heure actuelle, la maladie de Willebrand se compose de trois catégories : les types 1 et 3, qui se distinguent par des déficiences quantitatives du facteur Willebrand, ainsi que les types 2A, 2B, 2M et 2N, qui sont des variantes qualitatives(4). Obtenir un diagnostic précis et en temps utile reste un défi majeur pour les patients et les cliniciens. Ce retard de diagnostic s'explique par la difficulté de distinguer les épisodes hémorragiques normaux de ceux qui ne le sont pas, par la complexité à choisir une approche diagnostique appropriée, ainsi que par la disponibilité et l'expertise limitées des tests de laboratoire(5-8)

La progression de la prise en charge de l'hémophilie, de la maladie de Willebrand et des autres troubles rares de la coagulation fondée sur des données probantes est limitée par des facteurs inhérents à la recherche sur les maladies rares : taille réduite des échantillons, dispersion géographique des patients et hétérogénéité de l'évolution clinique observée chez les patients(9). C'est la raison pour laquelle un appel a été lancé pour créer des registres mondiaux pour les maladies rares(10).

Grâce à une collaboration internationale entre les centres et les pays, les registres sont un moyen efficace de mettre en commun les données afin d'obtenir un échantillon de taille suffisante pour permettre la recherche épidémiologique et clinique sur les maladies rares(11, 12). Les registres de patients fournissent une fenêtre sur le monde réel par laquelle traitements cliniques, sécurité des médicaments et qualité des soins peuvent être contrôlés(13). La composante observationnelle d'un registre clinique prospectif et longitudinal peut faciliter de multiples études épidémiologiques, cliniques et interventionnelles(14). Ils fournissent également une cohorte de patients à partir de laquelle les essais cliniques ultérieurs peuvent s'appuyer pour le recrutement des patients(13). De plus en plus, les organismes réglementaires du monde entier s'appuient sur des données réelles supplémentaires, notamment les données des registres de patients, pour éclairer leurs décisions en matière de réglementation et de remboursement, d'évaluation des technologies de la santé et de lignes directrices de prise en charge(15-18).

La FMH a déterminé le caractère essentiel que constitue la collecte de données et la production d'éléments probants pour atteindre la vision de la Fédération mondiale de l'hémophilie (FMH) d'un Traitement pour tous. En 2000, la FMH a ainsi commencé, dans le cadre du Sondage mondial annuel, à recueillir des données nationales sur l'épidémiologie de l'hémophilie et sa prise en charge dans le monde entier. Depuis, le nombre de personnes identifiées comme atteintes d'hémophilie est passé de 78 629 à

256 840 et de 24 619 à 98 298 pour les personnes atteintes de la maladie de Willebrand. Les données du Sondage mondial annuel continuent de mettre en lumière les disparités en matière de prise en charge dans le monde(19). Plusieurs études ont été publiées à partir des données du Sondage mondial annuel, qui ont mis en évidence d'importantes disparités dans le dépistage et le traitement des patients en fonction du statut socio-économique d'un pays(20-23). Ces résultats ont servi de référence pour l'allocation des ressources de la FMH et des efforts en matière d'aide humanitaire.

Afin d'augmenter la quantité et le type de données disponibles sur les patients atteints de troubles de la coagulation, la FMH a créé le Registre mondial des troubles de la coagulation (RMTC), en complément des données du Sondage mondial annuel, qui fournit des données au niveau des patients provenant de centres de traitement individuels. Ce registre a pour but de collecter des données réelles sur l'expérience clinique des patients dans le monde entier, ce qui permet aux chercheurs d'utiliser des données spécifiques à chaque pays et des données comparatives entre pays pour générer des preuves et mettre en place des actions de plaidoyer destinées aux décideurs en matière de politique de santé.

Grâce à l'accès à un vaste réseau de centres de traitement de l'hémophilie (CTH) dans le monde entier et à 147 organisations nationales membres, ainsi qu'à des patients vivant dans des pays où l'offre de soins varie, la FMH est particulièrement bien placée pour administrer un tel registre mondial. Il est important de noter que, contrairement à de nombreux registres nationaux qui visent à recenser tous les patients d'un pays donné, le RMTC compte bien obtenir un échantillon suffisant de patients dans un grand nombre de pays différents afin de permettre la réalisation d'analyses pertinentes.

Objectifs

Il existe encore de nombreuses et importantes lacunes dans les données probantes relatives à une prise en charge optimale des troubles de la coagulation. Elles sont difficiles à combler avec des études cliniques conventionnelles, comme les essais contrôlés randomisés.

Le RMTC vise à les combler en générant une quantité sans précédent de données provenant du monde réel, qui seront extrêmement utiles pour produire des preuves permettant d'améliorer la qualité des soins dans le monde entier. Au fur et à mesure que les données s'accumuleront, le RMTC sera en mesure de combler ces lacunes, notamment en évaluant le meilleur moment, la durée et le dosage optimal de la prophylaxie en fonction des populations(24).

Plus précisément, le RMTC vise à répondre aux questions suivantes :

1. Identifier les lacunes dans les données probantes relatives au diagnostic, à l'accès aux soins, au traitement et aux résultats pour les patients, telles que :
 - l'évaluation comparative des régimes de traitement préventif (par exemple, la prophylaxie)
 - l'identification des populations à haut risque
 - les inhibiteurs et autres complications des troubles de la coagulation
 - les tendances dans les régimes de traitement au fil du temps
 - les disparités dans la qualité des soins

- les données relatives à l'utilisation des facteurs
2. Collecter des données visant à soutenir les actions de plaidoyer dont l'objectif est d'améliorer le diagnostic et l'accès aux soins dans le monde entier, telles que :
- les données sur le fardeau de la maladie :
 - taux annuel de saignement
 - évaluation des capacités fonctionnelles
 - hospitalisation
 - nombre de jours d'école ou de travail perdus
 - niveau d'éducation / emploi / situation matrimoniale
 - les disparités dans l'utilisation des facteurs entre les pays

Méthodes

Conception de l'étude

Le WBDR est un registre prospectif, observationnel et longitudinal de patients pour lesquels un diagnostic d'hémophilie ou de maladie de Willebrand a été posé.

Population de l'étude

Les patients sont recrutés par l'intermédiaire des centres de traitement de l'hémophilie (CTH) participants. Tous les CTH, quel que soit leur niveau de développement économique défini sur la base de la classification du revenu national brut de la Banque mondiale, ont été invités à rejoindre le RMTC en 2017. Le recrutement des patients peut commencer dans les CTH après approbation par le Comité d'éthique. Au cours des cinq premières années, de 2018 à 2022, le RMTC s'est fixé pour objectif d'inclure des CTH basés dans une cinquantaine de pays, soit plus de 200 CTH dans le monde entier et plus de 10 000 personnes atteintes d'hémophilie.

Sont éligibles à l'inclusion dans le registre tous les patients, hommes et femmes, suivis dans l'un des CTH participants et pour lesquels un diagnostic d'hémophilie ou de maladie de Willebrand a été posé, quels que soient le type et la gravité de la maladie. Les patients dont le type d'hémophilie ou de maladie de Willebrand est inconnu peuvent également être inscrits. L'âge ou la gravité de la maladie ne sont pas des critères d'exclusion.

Variables et résultats

Les variables incluses dans les formulaires de collecte de données du RMTC ont été établies par un Comité de pilotage composé de cliniciens, de patients, de chercheurs et de méthodologistes issus des quatre coins du monde, notamment le Canada, l'Inde, les Pays-Bas, le Sénégal, le Royaume-Uni et les États-Unis. Les résultats ciblés sont fondés sur des données probantes, sélectionnées sur la base de recommandations publiées et de définitions par consensus d'experts internationalement reconnus. Ils comprennent les caractéristiques démographiques, les résultats cliniques et liés au traitement, les résultats liés au fardeau

de la maladie et les résultats rapportés par les patients eux-mêmes. Nombre de ces résultats ont été identifiés comme importants pour les patients atteints d'hémophilie et de la maladie de Willebrand (25, 26).

Les variables et les résultats pour **l'hémophilie** inclus dans le RMTC sont les suivants :

Données démographiques	Données relatives au diagnostic	Données cliniques
Date de naissance	Date du diagnostic	Épisode hémorragiques
Sexe	Type d'hémophilie	Articulations cibles
Pays de résidence	Sévérité de l'hémophilie	Traitements
Profession	Taux de facteur	Statut des inhibiteurs
Formation	Antécédents d'inhibiteurs	Hospitalisation
État civil	Antécédents des traitements	Mortalité
	Antécédents hémorragiques	Effets indésirables
	Dépistage génétique	Comorbidités
	Groupe sanguin	Grossesse
	Antécédents familiaux	

Les variables et les résultats pour **la maladie de Willebrand** inclus dans le RMTC sont les suivants :

Données démographiques	Données relatives au diagnostic	Données cliniques
Date de naissance	Score de l'outil d'évaluation des saignements (BAT Score)	Épisode hémorragiques
Sexe	Type de Willebrand	Articulations cibles
Pays de résidence	Tests de dépistage de la maladie de Willebrand	Traitements
Profession	Antécédents d'inhibiteurs	Statut des inhibiteurs
Formation	Antécédents des traitements	Hospitalisation
État civil	Antécédents hémorragiques	Mortalité
	Dépistage génétique	Effets indésirables
	Groupe sanguin	Comorbidités
	Antécédents familiaux	Grossesse

Modules supplémentaires

- Résultats rapportés par les patients via l'application mobile myWBDR destinée aux patients
 - o Traitement
 - o Saignements
 - o Fardeau de la maladie (PROBE) et qualité de vie (EQ-5D-5L)
- Questionnaire sur la qualité de vie
 - o EQ-5D-5L complété au CTH
- Évaluation des capacités fonctionnelles
 - o Amplitude de mouvement
 - o Maladie articulaire
 - o Score de la FMH (Score Gilbert)
 - o Score de l'état articulaire du patient atteint d'hémophilie (HJHS)
 - o Score relatif à l'autonomie fonctionnelle chez l'hémophile (FISH)
- COVID-19

Plan de mise en œuvre

La FMH travaille en étroite collaboration avec les CTH pour obtenir l'approbation du Comité d'éthique local. Une fois l'approbation obtenue, les CTH invitent les patients éligibles à participer au RMTC par l'intermédiaire de l'investigateur chercheur principal et/ou leur personnel soignant. Les patients reçoivent un exemplaire du formulaire de consentement qu'ils liront à tête reposée afin de pouvoir poser toutes questions qu'ils souhaitent avant de le signer. Les données seront recueillies lors de la consultation de référence (la visite au cours de laquelle le patient signe le formulaire de consentement) et de manière prospective par la suite. Les patients resteront inscrits au registre et continueront à fournir des données jusqu'à clôture du registre ou tant que le patient souhaite y participer. L'inclusion dans le registre n'aura aucune incidence sur l'offre de soins dispensés au patient, ni sur la pratique clinique courante du CTH. Dans un premier temps, le registre s'est attaché à collecter, dès 2018, un ensemble minimal de données. L'application mobile myWBDR destinée aux patients a été lancée progressivement en 2021 (annexe 1). Elle est disponible pour les patients atteints d'hémophilie ou de la maladie de Willebrand qui souhaitent enregistrer leurs épisodes hémorragiques et leurs traitements et répondre aux questionnaires sur la qualité de vie, notamment PROBE (hémophilie uniquement) et l'EQ-5D-5L. La FMH entretient des relations de longue date avec les CTH locaux, qui sont à leur tour étroitement alignés avec les objectifs des organisations nationales membres de chaque pays. Tout cela garantit une plus grande implication des CTH au projet.

Fin de la participation du patient

Un patient peut décider, à tout moment et quel qu'en soit le motif, de ne plus participer au registre. L'investigateur principal peut également décider de retirer un patient du registre. Quel que soit le cas, plus aucune donnée ne sera incluse dans la base de données. Les données figurant déjà dans le registre concernant ce patient seront conservées et utilisées lors d'analyses ultérieures.

Gouvernance des données

L'utilisation de données issues de registres est un outil de recherche clinique puissant. Le RMTC prévoit de collecter les données de plus de 10 000 patients atteints d'hémophilie et de la maladie de Willebrand. Cette quantité de données conséquente sur les patients facilitera de nombreuses études épidémiologiques et cliniques, notamment sur la prévalence, la définition des manifestations cliniques et des séquelles associées à de tels troubles de la coagulation, ainsi que des études comparatives sur l'efficacité des traitements existants et des nouveaux traitements. Ces données seront également utilisées à des fins de plaidoyer pour les régions sous-développées. Les rapports et les documents utilisant les données agrégées du RMTC peuvent être adaptés, au cas par cas, pour aider les pays qui en ont besoin à plaider en faveur d'un changement de politique et d'une amélioration de la qualité des soins.

Sous réserve d'approbation du Comité de pilotage, les chercheurs participants pourront utiliser les données du RMTC à de nombreuses fins : mener des recherches, faire progresser la science clinique, compléter les données des essais contrôlés randomisés dans un cadre réglementaire, soutenir les changements de politique et nourrir les évaluations des technologies de la santé (HTA) et les lignes directrices de prise en charge des patients. Les chercheurs auront la possibilité de poser des questions au Comité de recherche du RMTC chargé de superviser l'utilisation des données. Les patients auront également la possibilité de soumettre les questions qu'ils se posent sur la base de leur expérience personnelle. Le Comité de recherche du RMTC supervise les études de recherche utilisant les données réelles issues du registre. Le Comité de recherche a pour principaux objectifs d'encourager l'utilisation des données, d'évaluer les demandes de données et les propositions d'études en fonction de leur valeur scientifique, de soutenir les chercheurs dans le développement et la mise en œuvre de leurs études, d'encourager les chercheurs à respecter les délais de publication et de présentation, de sensibiliser la communauté scientifique à l'existence du RMTC et de l'impliquer, et d'encourager les chercheurs à publier et à diffuser leurs résultats.

Qualité des données

Le programme d'accréditation de la qualité des données a été mis en place pour garantir l'exactitude et l'exhaustivité des données. Le programme propose des ateliers de collecte de données visant à renforcer les capacités et les connaissances des différents intervenants. Des ateliers régionaux et nationaux sont organisés dans le monde entier. Depuis 2017, des ateliers en distanciel et en présentiel ont été organisés dans plus de 16 pays.

Le RMTC a mis en œuvre un programme d'accréditation de la qualité des données, dans le cadre duquel chaque CTH fournissant des données au RMTC est évalué en fonction des normes de qualité des données de la FMH. Toutes les données (100 % des données sur 100 % des patients de chaque centre) sont

évaluées sur la base des deux critères de qualité des données : l'exhaustivité et l'exactitude. Chaque centre se voit attribuer un niveau de qualité des données sur une échelle bien définie (figure 1).

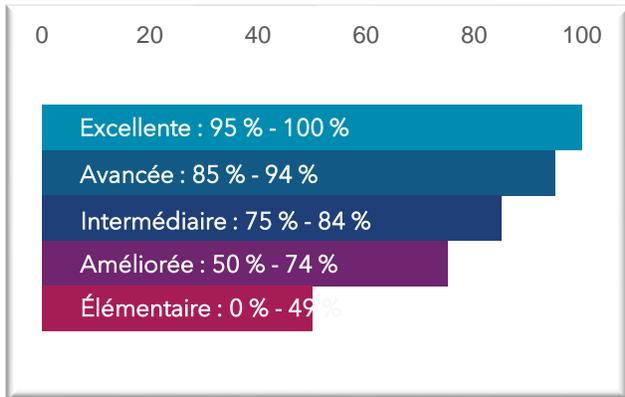


Figure 1. Échelle d'évaluation du programme d'accréditation de la qualité des données du RMTC

Dissémination des données

Les données agrégées sont partagées par le biais d'un Rapport annuel sur les données du RMTC, de bulletins d'information périodiques informant les contributeurs et les chercheurs sur les événements et les réalisations, ainsi que de présentations lors des réunions annuelles. Les publications et les présentations sont gérées par le Comité de recherche.

Harmonisation et couplage des données

Pour faciliter l'évaluation scientifique des résultats cliniques et thérapeutiques, il est essentiel de partager et de mettre en commun les données des différents registres, ce qui n'est possible que si les données sont collectées en utilisant des définitions opérationnelles similaires des résultats et des échelles de mesure. L'établissement de liens entre les registres au niveau des patients nous permettra de maximiser la quantité de données sur les patients atteints d'hémophilie et de la maladie de Willebrand dans le monde entier et de faire le meilleur usage possible de nos données dans un environnement limité. Pour commencer l'intégration des données, la FMH a mené une étude de validation du concept avec le registre du programme national tchèque d'hémophilie, afin d'établir une méthodologie permettant l'intégration des données d'autres registres d'hémophilie au sein du RMTC. Nous avons réussi à mettre au point une méthodologie simple et rentable de transfert de données entre un registre national et le RMTC, en intégrant un ensemble optimal des principaux champs de données de base. Nous avons créé un processus standard pour accepter les données anonymisées des patients et les données agrégées des registres de patients existants, tout en garantissant le respect de la vie privée des patients et la sécurité des données, ainsi que la conformité avec la législation en vigueur. Des données actualisées sont importées chaque année à partir des registres nationaux participants.

Hébergement de la base de données

Le système de saisie des données sur Internet est géré et hébergé par BCB Medical, basé en Suède.

Vie privée et confidentialité

La base de données est hébergée dans un centre de données sécurisé doté de mesures de protection physiques, administratives et techniques appropriées. Ces procédures visent à protéger les informations contre toute utilisation abusive, tout accès non autorisé, toute interférence, toute altération, toute perte et/ou toute divulgation, afin de satisfaire, voire de dépasser les exigences de la réglementation en matière de protection de la vie privée et de sécurité dans le monde entier. Les lignes directrices de BCB Medical en matière de politique des données sont conformes au label CE (Conformité européenne) et à la norme britannique IGSoC (*Information Governance Standard of Compliance*). La base de données du RMTC est conforme au règlement général sur la protection des données (RGPD) de l'Union européenne.

Comité de pilotage

Composé de cliniciens, de patients, de chercheurs et de méthodologistes, un comité de pilotage mondial du RMTC a été constitué pour guider le développement et la mise en œuvre du Registre mondial des troubles de la coagulation.

Membres du Comité de pilotage

- Dr. Alfonso Iorio, Canada, Co-président
- Dr. Emna Gouider, Tunisie, Co-présidente
- Prof. Catherine Lambert, PhD, Belgique
- Dr. Barbara Konkle, États-Unis
- Dr. Saliou Diop, Sénégal
- Dr. Cédric Hermans, Belgique
- Jamie O'Hara*, Royaume-Uni
- Dr. Glenn Pierce*, États-Unis, VP Médical de la FMH, Ex-officio
- Cesar Garrido, Président de la FMH
- Donna Coffin, FMH
- Emily Ayoub, FMH

*représentants de patient

Historique d'amendement du protocole

Protocole original du RMTC : version 4.4 (février 2019)

Amendement n° 1, version 4.5 du protocole (octobre 2023)

Les principaux changements sont les suivants :

- L'ensemble de données du RMTC a été amendé pour tenir compte des champs et des modules supplémentaires.
- Après approbation du Comité de pilotage du RMTC, les détails figurant dans l'application mobile myWBDR ont été ajoutés en annexe I.
- L'inclusion de la maladie de Willebrand dans le RMTC a nécessité une mise à jour mineure du protocole, notamment l'introduction et l'ensemble de données relatives à la maladie de Willebrand.

Annexe I – Application mobile myWBDR destinée aux patients

L'application mobile myWBDR destinée aux patients a été développée et lancée par la FMH en juin 2021 avec deux objectifs : 1) fournir aux patients un outil permettant d'enregistrer et de suivre leurs épisodes hémorragiques, leurs traitements et leur qualité de vie ; 2) recueillir les données rapportées par les patients afin de compléter les données issues du monde réel du RMTC collectées par les professionnels de santé au sein des CTH.

L'application myWBDR permet aux patients de saisir les données suivantes :

- épisodes hémorragiques (date, localisation, niveau de douleur, traitement)
- traitement (date, indication, dosage, médicament)
- questionnaire EQ-5D-5L relatif à la qualité de vie
- questionnaire PROBE

Grâce à une collaboration avec l'équipe de PROBE, l'application myWBDR héberge les questionnaires EQ-5D-5L et PROBE. L'utilisateur dispose également d'un calendrier et d'un tableau de bord où il peut visualiser son traitement et ses antécédents hémorragiques.

Il est important de noter que les données saisies dans l'application sont sauvegardées dans la base de données du RMTC et sont consultables par les professionnels de santé qui suivent le patient dans son CTH.

Participation et consentement du patient

L'application myWBDR est mise à disposition de tous les patients atteints d'hémophilie et de la maladie de Willebrand inscrits dans le RMTC. Il n'est pas obligatoire de l'utiliser et si le patient ne l'utilise pas, cela n'a aucune incidence sur son statut au sein du RMTC. Les patients peuvent s'inscrire directement dans l'application en la téléchargeant par la boutique de leur téléphone ou sur la plateforme en ligne du RMTC, par l'entremise du professionnel de santé qui les suit dans le CTH.

Le CTH n'est pas tenu de recueillir le consentement du patient pour utiliser l'application. C'est au patient qu'incombe cette responsabilité. Le consentement est donné directement dans l'application après avoir pris connaissance des conditions générales d'utilisation et de la politique relative à la confidentialité de myWBDR.

Confidentialité et protection des données

Toutes les données saisies par le patient dans myWBDR sont sauvegardées dans la base de données du RMTC. Elles sont anonymisées et confidentielles. Les mêmes mesures de confidentialité et protection des données sont appliquées que pour les données recueillies au niveau du CTH. Pour plus d'informations, veuillez consulter les documents Politique relative à la confidentialité de myWBDR et Conditions générales de myWBDR.

Références

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., *Lignes directrices 2021 de l'ASH, l'ISTH, la NHF et la FMH pour la prise en charge de la maladie de Willebrand*, *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. Favalaro 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 ; Septembre ; 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 ; Mai ; 97(5):492-501.
13. Gliklich R., Dreyer N., Leavy M., eds. *Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide*, troisième édition, deux volumes, (préparé par le Outcome DEcide Center [Outcome Sciences, Inc., a Quintiles company] sous contrat n° 290 2005 00351 TO7.) AHRQ Publication n° 13(14)-EHC111. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, avril 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 ; Mars ; 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 ; Septembre ; 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?*, Rapport de synthèse, Institute of Health Economics, Septembre 2015 ; disponible sur : <http://www.ihe.ca/research-programs/knowledge-transfer-dissemination/roundtables/real-world-evidence/rwe-docs> (dernière consultation : 15 septembre 2016).
19. Fédération mondiale de l'hémophilie, Rapport sur le Sondage mondial annuel 2021, disponible sur : <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-2326.pdf>; (dernière consultation : 19 octobre 2023), octobre 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 ; Mai ; 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 ; Janvier ; 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 ; Mai ; 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 ; Janvier ; 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 ; Juillet ; 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., Lignes directrices 2021 de l'ASH, l'ISTH, la NHF et la FMH pour la prise en charge de la maladie de Willebrand, Blood Adv., 2021 ;5(1):301-25.