



**HAL**  
open science

# Parcours de santé du patient hémophile et évaluation de l'impact organisationnel d'une innovation

Karen Beny

► **To cite this version:**

Karen Beny. Parcours de santé du patient hémophile et évaluation de l'impact organisationnel d'une innovation. Santé publique et épidémiologie. Université de Lyon, 2022. Français. NNT : 2022LYSE1104 . tel-04189399

**HAL Id: tel-04189399**

**<https://theses.hal.science/tel-04189399v1>**

Submitted on 28 Aug 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



N°d'ordre NNT : 2022LYSE1104

**THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON**  
opérée au sein de  
**l'Université Claude Bernard Lyon 1**

**Ecole Doctorale Interdisciplinaire Sciences-Santé N°205**

**Spécialité de doctorat** : Epidémiologie, Santé Publique, Recherche  
sur les services de santé

Soutenue publiquement le 21/06/2022, par :  
**Karen MAES BENY**

---

**Parcours de santé du patient hémophile  
et évaluation de l'impact  
organisationnel d'une innovation.**

---

Devant le jury composé de :

Bedouch, Pierrick, Professeur des universités-Praticien Hospitalier, Université Grenoble  
Alpes – Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpe **Rapporteur**

Sautou, Valérie, Professeur des universités-Praticien Hospitalier, Université Clermont  
Auvergne – Centre Hospitalier Universitaire Clermont Ferrand **Rapporteure**

Cestac, Philippe, Professeur des universités-Praticien Hospitalier, Université Toulouse III  
– Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse **Examineur**

Boulch, Delphine, Professeur des universités-Praticien Hospitalier, Université

Claude Bernard Lyon 1 - Hospices Civils de Lyon

**Examinatrice**

Nerich, Virginie, Professeur des universités-Praticien Hospitalier, Université Bourgogne  
Franche Comté - Centre Hospitalier Universitaire de Besançon **Examinatrice**

Dussart, Claude, Professeur des universités-Praticien Hospitalier, Université Claude  
Bernard Lyon 1 - Hospices Civils de Lyon **Directeur de thèse**

Negrier, Claude, Professeur émérite, Université Claude Bernard Lyon 1

**Co-directeur de thèse**

## **Université Claude Bernard – LYON 1**

Président de l'Université	M. Frédéric FLEURY
Président du Conseil Académique	M. Hamda BEN HADID
Vice-Président du Conseil d'Administration	M. Didier REVEL
Vice-Président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire	Mme Céline BROCHIER
Vice-Président de la Commission de Recherche	M. Petru MIRONESCU
Directeur Général des Services	M. Pierre ROLLAND

### **COMPOSANTES SANTE**

Département de Formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine	Directrice : Mme Anne-Marie SCHOTT
Faculté d'Odontologie	Doyenne : Mme Dominique SEUX
Faculté de Médecine et Maïeutique Lyon Sud - Charles Mérieux	Doyenne : Mme Carole BURILLON
Faculté de Médecine Lyon-Est	Doyen : M. Gilles RODE
Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation (ISTR)	Directeur : M. Xavier PERROT
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (ISBP)	Directeur : M. Claude DUSSART

### **COMPOSANTES & DEPARTEMENTS DE SCIENCES & TECHNOLOGIE**

Département Génie Electrique et des Procédés (GEP)	Directrice : Mme Rosaria FERRIGNO
Département Informatique	Directeur : M. Behzad SHARIAT
Département Mécanique	Directeur M. Marc BUFFAT
Ecole Supérieure de Chimie, Physique, Electronique (CPE Lyon)	Directeur : Gérard PIGNAULT
Institut de Science Financière et d'Assurances (ISFA)	Directeur : M. Nicolas LEBOISNE
Institut National du Professorat et de l'Education	Directeur : M. Pierre CHAREYRON
Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1	Directeur : M. Christophe VITON
Observatoire de Lyon	Directrice : Mme Isabelle DANIEL
Polytechnique Lyon	Directeur : Emmanuel PERRIN
UFR Biosciences	Administratrice provisoire : Mme Kathrin GIESELER
UFR des Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : M. Yannick VANPOULLE
UFR Faculté des Sciences	Directeur : M. Bruno ANDRIOLETTI

## **Remerciements**

### **A Monsieur le Professeur Claude Dussart,**

Je vous remercie pour m'avoir confié ce beau projet, votre soutien et vos conseils tout au long de ce travail. Merci pour votre confiance, dans le cadre de ce travail de recherche mais également dans le cadre de mes missions à la Pharmacie Centrale. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

### **A Monsieur le Professeur Claude Negrier,**

Pour m'avoir fait l'honneur de co-diriger ce travail et pour votre soutien dans la réalisation de ce travail. Veuillez trouver l'expression de mon profond respect.

### **A Madame le Professeur Valérie Sautou et à Monsieur le Professeur Pierrick Bedouch,**

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Veuillez trouver l'expression de ma respectueuse considération.

### **A Madame le Professeur Delphine Maucort-Boulch et à Monsieur le Professeur Philippe Cestac,**

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse et pour le temps accordé à la lecture de ce travail. Veuillez trouver l'expression de ma gratitude.

### **A Madame le Professeur Virginie Nerich,**

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury et pour votre disponibilité, et vos conseils lors des Comités de suivi de thèse. Soyez assurée de ma sincère reconnaissance.

**Aux équipes des CRC-MHC qui ont permis la réalisation de ce travail,**

**Les équipes des CRC-MHC du Kremlin Bicêtre, de Lille, de Lyon,**

Merci pour votre accueil et le temps accordé lors des visites au sein de vos sites.

**L'équipe du CRC-MHC de Chambéry,**

Je vous remercie pour votre bienveillance, votre accueil et votre soutien tout au long de ce projet.

**A tous ceux qui m'ont accompagnée dans la réalisation de ce travail,**

**Madame le Docteur Valérie Chamouard,** merci pour ta précieuse aide, tes conseils et ton soutien.

**Monsieur le Docteur Ronald Guilloux,** je vous remercie pour votre gentillesse, tous vos conseils, votre disponibilité et votre accompagnement, notamment pour la réalisation de l'étude qualitative.

**L'équipe de recherche du laboratoire Parcours Santé Systémique,** tous les doctorants (**Najwa, Prescilla, Clara, Alexiane, Benjamin, Adeline, Jordan, Anne Laure...**) pour le partage d'expérience, les membres du laboratoire pour leurs conseils et en particulier **Catherine Billard, Florence Carrouel** et **Elise Benedini** pour votre gentillesse, votre disponibilité et l'aide précieuse apportée aux doctorants.

**A Benjamin du Sartz de Vigneulles et Amélie Dubromel,** sans qui ce projet n'aurait pu aboutir. Un grand merci pour votre aide, votre disponibilité, votre investissement et votre professionnalisme, c'est un réel plaisir de travailler avec vous.

**A ceux qui ont permis d'apporter de la valeur et une richesse à ce travail,** l'association de patients (AFH comité Rhône-Alpes), les patients et les aidants, qui m'ont beaucoup apporté aussi bien à titre professionnel, qu'à titre personnel, en acceptant de partager leur expérience sur la prise en charge de l'hémophilie.

**A tous ceux qui m'ont apporté du soutien tout au long de ce projet,**

**L'équipe de la pharmacie centrale,** Isabelle, Marlène, Aurélie, Anne, Laure, Astrid, Viviane, Sophie, Monique, Stephan (même si tu es parti en cours de route), Amélie, Damien, Aurélie, Cyrielle, Elsa, Amélie, Elodie, Cécile et tous ceux que je n'ai pas cité mais que j'ai le plaisir de croiser au quotidien. Merci pour votre patience, votre bienveillance, votre soutien, tous vos encouragements qui m'ont aidée pour avancer.

**Mes amis,**

**Les DH's in Francheville,** merci pour tous vos messages d'encouragement, votre gentillesse, pour les soirées resto et les propositions de sorties ou autres propositions de spectacles à la dernière minute, le partage des questions existentielles de maman et des bons plans, le chat, le tea time... .. **et leurs moitiés** pour tous les bons moments partagés aux crapules ou aux autres soirées. Merci pour votre bonne humeur et votre bienveillance...**et ceux qui ne sont ni DH's, ni crapules,** que je remercie pour leurs encouragements et leur amitié.

**Les filles et le gars du groupe de danse du jeudi soir,** merci pour ces moments de détente, de rigolade, parfois, qui ont aidé à passer certaines semaines plus difficiles.

**Les amis de longue date :** Marion, Pilou, Olivier, Laura, Amal, Olivier, Caro, Raph, Laura, Marc, Leo, Elena, Steph, Denis, Sébastien. Merci pour votre soutien, à distance malheureusement, pour beaucoup d'entre vous que je ne vois plus assez souvent.

**Ma famille,**

Mes frères, mes belles sœurs et mon beau-frère.

Mon beau père, avec une pensée particulière pour Dominique.

Mes neveux, les plus grands, Julie et Titouan, et les moins grands, qui sont déjà beaucoup trop grands pour moi, Olivia, Timothée, Nicolas, Olivia et Agatha.

Mes parents.

A vous trois. Toi, qui, encore une fois, m'a soutenue, encouragée, a supporté mes moments de stress et donné de bonnes idées. Et mes deux loulous, qui me donnent la force pour avancer et qui ont supporté, avec beaucoup de bienveillance, malgré leur jeune âge, mon manque de disponibilité. Merci pour votre patience et votre amour.

---

## **RESUME**

L'évaluation de l'impact organisationnel apporte des éléments complémentaires et éclairants aux évaluations cliniques et médico-économiques des innovations en santé. Des médicaments innovants, susceptibles d'induire un changement dans le parcours des patients sont ou vont être mis à disposition dans la prise en charge de l'hémophilie. L'objectif de ce travail de thèse était d'évaluer l'impact organisationnel d'une innovation sur le parcours de santé du patient hémophile. Pour cela, nous avons étudié l'évolution du parcours de santé du patient induite par les innovations thérapeutiques, par le passé. Puis, une modélisation du parcours actuel a été réalisée, afin d'évaluer l'impact des innovations, à venir, dans l'organisation de la prise en charge globale du patient. Ce travail a permis de réaliser une représentation schématique d'un parcours de santé complexe, et de mettre en œuvre une méthode quantitative d'analyse de décision multicritères pour évaluer un impact organisationnel. Ces données ont été complétées par la mise en place d'une étude qualitative pour intégrer le point de vue du patient et de leurs aidants à cette analyse.

---

## **TITLE**

**Health pathway of persons with hemophilia. Evaluation of the organizational impact of innovation.**

---

## **ABSTRACT**

The organizational impact analysis provides complementary data to clinical and medico-economic health innovation's assessment. Several innovative drugs liable to changes in healthcare organization are or soon will be available for the management of hemophilia. The aim of this work was to assess the organizational impact of innovation in health pathway. To this end, we have studied the evolution of the health pathway driven by innovative therapeutics, in the past. Then, a modelisation of the current pathway was completed, in order to analyze the impact of the innovations, upcoming, in hemophilia comprehensive care management. This work led to realize a schematic representation of a complex health pathway, and to implement a quantitative multiple criteria decision analysis for assessing an organizational impact. This data was completed by the implementation of a qualitative research in order to include the patient and their caregiver's point of view, in this analysis.

---

## **MOTS CLES**

Impact organisationnel ; Hémophilie ; innovation thérapeutique ; parcours de santé

---

## **KEYWORDS**

Organizational impact; Hemophilia; Therapeutic innovation; Health pathway

---

## **INTITULE ET ADRESSE DE L'UNITE DE RATTACHEMENT**

Laboratoire P2S-Parcours Santé Systémique EA 4129 - Faculté de médecine Laënnec  
7-11 rue Guillaume Paradin, Bât B 69372 LYON cedex 08

---

## VALORISATIONS SCIENTIFIQUES

### - Articles

#### **Haemophilia in France: Modelisation of Clinical Pathway for Patients.**

Beny, K., du Sartz de Vigneulles, B., Carrouel, F., Bourgeois, D., Gay, V., Negrier, C., & Dussart, C.

*International Journal of Environmental Research and Public Health*. Janv 2022; 19(2), 646.

#### **Patients' Perception of the Impact of Innovation on Hemophilia Care Management Organization: A Qualitative Study Protocol (INNOVHEMO Study).**

Beny, K., du Sartz de Vigneulles, B., Chamouard, V., Guilloux, R., Gay, V., Negrier, C., & Dussart, C.

*Patient preference and adherence*. 2021; 15, 1807.

### - Communication orale nationale

#### **Présentation de l'étude InnovHemo - Impact de l'innovation sur l'organisation de la prise en charge de l'hémophilie : point de vue du patient.**

Beny, K., du Sartz de Vigneulles, B., Chamouard, V., Negrier, C., & Dussart, C.

*Assemblée Générale Ordinaire AFH Comité Rhône-Alpes*. 29 janv 2021.

### - Communication affichée

#### **Parcours du patient et étude de l'impact organisationnel d'une innovation : exemple d'une méthode d'aide à la décision.**

K. Beny, V. Chamouard, B. du Sartz de Vigneulles, A. Dubromel, C. Négrier, C. Dussart.

*Congrès Français Hémostase – CoMETH GFTH, 19-21 Mai 2021*.



# Table des matières

<b>TABLE DES MATIERES.....</b>	<b>8</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS.....</b>	<b>10</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>11</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX.....</b>	<b>12</b>
<b>CONTEXTE.....</b>	<b>13</b>
<b>PREMIERE PARTIE : ÉVOLUTION DU PARCOURS DE SANTE DU PATIENT HEMOPHILE AU COURS DU TEMPS. .</b>	<b>15</b>
1. INTRODUCTION.....	15
2. MATERIEL ET METHODE.....	18
3. RESULTATS : EVOLUTION DU PARCOURS DE SANTE AU COURS DU TEMPS EN REGARD DES EVOLUTIONS THERAPEUTIQUES. .	18
3.1. <i>Évolutions thérapeutiques</i> .....	18
3.1.1. Milieu des années 60 jusqu'à fin des années 80 : développement des options thérapeutiques efficaces.	18
3.1.2. Fin des années 60 : développement de la prophylaxie.....	20
3.1.3. Fin des années 70 début des années 80 : iatrogénie induite par le sang contaminé .....	20
3.1.4. Milieu des années 80 : développement des techniques de sécurisation .....	22
3.1.5. Milieu des années 80 au début du 21 <sup>ème</sup> siècle : amélioration des concentrés de facteurs.....	22
3.2. <i>Évolution de la prise en charge du patient</i> .....	24
3.2.1. Années 60 jusqu'au début des années 70 : lieux de prise en charge .....	24
3.2.2. Début des années 70 : traitement à domicile.....	25
3.2.3. Années 70 jusqu'au 21 <sup>ème</sup> siècle : évolution des objectifs de soins.....	27
3.3. <i>Évolution des caractéristiques des acteurs</i> .....	30
3.3.1. Fin des années 50 au 21 <sup>ème</sup> siècle : acteurs et ressources.....	30
3.3.2. Milieu des années 60 au 21 <sup>ème</sup> siècle : évolution des relations patient/médecin .....	33
3.4. <i>Coordination des soins</i> .....	34
3.4.1. Fin des années 50 au 21 <sup>ème</sup> siècle : accès aux soins.....	34
3.4.2. Début des années 50 au 21 <sup>ème</sup> siècle : organisation de la prise en charge globale des patients.....	35
3.4.3. Début des années 80 : crise VIH - complexification du parcours.....	35
3.5. <i>Synthèse de l'évolution du parcours au cours du temps</i> .....	36
4. DISCUSSION .....	38
SYNTHESE PREMIERE PARTIE.....	42
<b>DEUXIEME PARTIE : ANALYSE DU PARCOURS DE SANTE DU PATIENT HEMOPHILE. ....</b>	<b>43</b>
1. OBJECTIF .....	43
2. ARTICLE : HAEMOPHILIA IN FRANCE: MODELISATION OF THE CLINICAL PATHWAY FOR PATIENTS.....	43
3. DISCUSSION POST PUBLICATION .....	58

SYNTHESE DEUXIEME PARTIE .....	61
<b>TROISIEME PARTIE : IMPACT ORGANISATIONNEL DE L'INNOVATION THERAPEUTIQUE EN HEMOPHILIE. ....</b>	<b>62</b>
1. INNOVATION EN HEMOPHILIE.....	62
1.1. <i>L'innovation en santé</i> .....	62
1.2. <i>L'innovation thérapeutique en hémophilie</i> .....	62
2. ÉVALUATION DE L'IMPACT DE L'INNOVATION THERAPEUTIQUE SUR L'ORGANISATION DE LA PRISE EN CHARGE DE L'HEMOPHILIE SELON UNE APPROCHE D'AIDE A LA DECISION MULTICRITERES .....	64
2.1. <i>Article : Multiple criteria decision analysis for therapeutic innovations in a hemophilia care center: the organizational impact of innovation in hemophilia care management</i> .....	66
2.2. <i>Discussion post soumission</i> .....	85
3. IMPACT DE L'INNOVATION SUR L'ORGANISATION DE LA PRISE EN CHARGE DE L'HEMOPHILIE : POINT DE VUE DU PATIENT. ..	91
3.1. <i>Contexte de mise en place de l'étude</i> .....	91
3.2. <i>Article : Patients' perception of the impact of innovation on hemophilia care management organization: a qualitative study protocol (INNOVHEMO Study)</i> .....	92
3.3. <i>Résultats préliminaires</i> .....	102
SYNTHESE TROISIEME PARTIE.....	104
<b>CONCLUSION GENERALE .....</b>	<b>105</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>107</b>

## Liste des abréviations

AFH : association française de l'hémophilie

AMM : autorisation de mise sur le marché

CHS : société canadienne de l'hémophilie

CNTS : centre national de transfusion sanguine

CRC-MHC : centre de ressources et de compétences des maladies hémorragiques constitutionnelles

CRH : centre de référence pour l'hémophilie

CRMW : centre de référence de la maladie de Willebrand

CRPP : centre de référence des pathologies plaquettaires constitutionnelles

CTH : centre de traitement de l'hémophilie

FAH : facteur anti-hémophilique

IHTC : international hemophilia training centre

MCDA : analyse de décision multicritère

MDPH : maison départementale pour les personnes handicapées

MHEMO : filière des maladies hémorragiques constitutionnelles

OCDE : organisation de coopération et de développement économiques

PAPRIKA : potentially all pairwise rankings of all possible alternatives

PPSB : prothrombine proconvertine stuart B

SIDA : syndrome d'immunodéficience acquise

SIMIOS : simulation de l'introduction d'une innovation dans le système de production de scores d'impact organisationnel

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

WFH : world federation of hemophilia

## Liste des figures

Figure 1 : Évolution des thérapies au cours du temps. ....	24
Figure 2 : Évolution des lieux de prise en charge et des objectifs de soins au cours du temps.....	29
Figure 3 : Évolution des acteurs au cours du temps .....	31
Figure 4 : Évolution du parcours de santé du patient hémophile en regard des évolutions thérapeutiques.....	37
Figure 5 : Facteurs de variabilité dans le parcours du patient hémophile. ....	58
Figure 6 : Répartition des centres de traitements de l'hémophilie en France (site internet filière MHEMO). ....	59
Figure 7 : (Fig 1.) Description of the MCDA process assessing the organizational impact of innovations.....	83
Figure 8 : (Fig 2.) Mean and individual weighting per criterion.....	84

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Traitements spécifiques de l'hémophilie A, disponibles jusqu'au milieu des années 80.....	19
Tableau 2 : Liste des associations de patients hémophiles créées avant 1963.....	32
Tableau 3 : Innovations thérapeutiques en hémophilie en essai clinique de phase III ou commercialisées en 2022.....	63
Tableau 4 : Comparaison des critères d'évaluation d'impact organisationnel (guide méthodologie HAS vs méthodologie SIMIOS).....	86
Tableau 5 : Caractéristiques démographiques des participants.....	102

## Contexte

L'hémophilie est une maladie génétique, rare et chronique qui se manifeste par la survenue d'hémorragies spontanées ou provoquées. Par le passé, les innovations ont contribué à la modification de l'organisation de la prise en charge du patient. Au cours des dernières décennies, les avancées thérapeutiques n'ont pas entraîné de modification majeure du parcours du patient. En revanche, l'arrivée des nouvelles thérapeutiques (anticorps monoclonaux, thérapie génique) présage, de nouveau, un tournant notable dans la prise en charge de cette maladie et des parcours patients. L'innovation en santé est un élément essentiel au bon fonctionnement d'un système de santé. La chronicisation des maladies graves, le développement de la médecine spécialisée ambulatoire ainsi que la diminution des durées de séjour à l'hôpital ont induit une complexité croissante des prises en charge en ville. Ces éléments associés à l'accélération et au coût de l'innovation, ont conduit à un bouleversement des systèmes de prise en charge et de financement de la santé trop cloisonnés. Dans ce contexte, l'approche globale par les parcours de santé, de soins et de vie a été instaurée, en France. Le renforcement de l'attractivité de l'innovation tout en préservant le système de santé français est devenu une priorité de santé publique. Ainsi, le financement et l'évaluation de l'innovation en santé constituent des enjeux majeurs pour la diffusion de l'innovation. Cependant, les innovations peuvent induire des modifications dans les parcours complexes. Ainsi, au-delà de l'évaluation clinique et médico-économique, l'étude de l'impact d'une innovation sur les organisations et sur les parcours de patient présente un intérêt. Cela permet d'apporter des éléments supplémentaires, éclairants, pour une prise de décision en santé.

Dans ce cadre, nous nous sommes intéressés à l'évaluation de l'impact organisationnel de l'innovation sur le parcours de santé du patient hémophile, en prenant l'exemple des innovations thérapeutiques. Quels impacts organisationnels (nature et poids) peuvent être induits par l'introduction des médicaments innovants dans le parcours de santé ?

Pour répondre à cette question, nous aborderons cette problématique selon différentes temporalités : le passé, le présent et l'avenir. Dans un premier temps, nous nous intéresserons à l'histoire de l'hémophilie, afin d'étudier les impacts qui ont été

induits par l'innovation dans le passé, et, d'identifier les facteurs qui ont contribué aux évolutions de la prise en charge du patient. Ensuite, un état des lieux du parcours de santé avant l'introduction des innovations sera réalisé. Pour finir, l'impact organisationnel des innovations à venir sera évalué.

# Première partie : Évolution du parcours de santé du patient hémophile au cours du temps.

## 1. Introduction

L'histoire de l'hémophilie est caractérisée par une évolution considérable de la prise en charge du patient liée aux innovations médicales et thérapeutiques qui se sont succédées au cours du temps. Après une longue période d'errance nosologique, diagnostique et thérapeutique, du II<sup>ème</sup> siècle jusqu'au milieu du XIX<sup>ème</sup> siècle, les découvertes physio-pathologiques ont permis de progresser dans la prise en charge des patients. Les premiers écrits, mentionnant l'existence d'hémorragies fatales chez les garçons de certaines familles, sont issus du Talmud et datent du II<sup>ème</sup> siècle. Le terme hémophilie apparaît pour la première fois dans la thèse de F. Hopff en 1928 (1,2). La première description médicale de l'hémophilie a été publiée en 1803 par le Dr John Otto, médecin à l'hôpital de Philadelphie (3). La première transfusion directe de sang total qui s'est révélée efficace dans le traitement d'une hémorragie sévère chez un enfant de 11 ans, a été rapportée en 1840 (1,4,5). Il a fallu attendre l'amélioration des techniques de transfusion durant la seconde guerre mondiale (premières banques de sang, meilleure conservation du sang, fractionnement du plasma), pour pouvoir proposer ce traitement à un plus grand nombre de patients et en améliorer l'efficacité (6,7). Suite aux travaux de l'équipe de Cohn, des préparations enrichies en facteurs anti-hémophiliques (FAH) sont développées dans les années 50 en Grande Bretagne, en France et en Suède. L'utilisation de ces préparations est expérimentée dans d'autres indications (extraction dentaire, chirurgie orthopédique) (1,2). Durant cette période, les banques de sang préparaient du plasma frais congelé à partir du sang total. L'efficacité hémostatique du plasma restait limitée dans la mesure où seuls de petits volumes pouvaient être administrés (8). Ainsi, la prise en charge thérapeutique des patients hémophiles consistait principalement à traiter les hémorragies ou les prévenir lors d'actes chirurgicaux par transfusion de sang total ou de plasma frais congelé dans les années 50 et début des années 60. En 1964, Judith G. Pool démontre qu'une très large proportion de FAH du plasma est retrouvée dans les cryoprécipités (5). La concentration de facteur VIII dans un volume plus faible permet d'améliorer la prise en charge des hémorragies sévères et la réalisation de



chirurgies plus lourdes (7,9). Le développement des premiers concentrés de FAH lyophilisés a été à l'origine de la prise en charge moderne des patients, en rendant possible l'administration du traitement au domicile des patients, et le développement de la prophylaxie (7,10,11). Ces avancées ont permis d'améliorer la qualité de vie et l'espérance de vie des hémophiles (25 ans avant 1960 ; 39,7 ans, au début des années 60 ; à 60 ans, dans les années 70) (4,7). Ces progressions ont été freinées, dans les années 80, par la transmission du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) via les dons de sang contaminés, complexifiant la prise en charge du patient hémophile. Par conséquent, la recherche a ensuite été axée sur la sécurisation virale des FAH, avec l'amélioration des techniques de production des médicaments dérivés du sang, puis par le développement des thérapies recombinantes. Toutes ces évolutions ont permis d'améliorer l'espérance de vie du patient hémophile, conférant un caractère chronique à cette pathologie.

L'hémophilie A, due à un déficit en facteur VIII, est plus fréquente que l'hémophilie B, due à un déficit en facteur IX, qui représente 15 à 20% des patients hémophiles. La sévérité des manifestations cliniques de cette maladie varie en fonction du taux de facteur dans le plasma. L'hémophilie est sévère lorsque ce taux est inférieur à 1%, modérée s'il est compris entre 1 et 5%, mineure s'il est compris entre 5 et 40% du taux normal. L'hémophilie étant une maladie génétique récessive liée à l'X, elle affecte principalement des hommes. Cependant, dans de rares cas, des femmes porteuses du chromosome défectueux peuvent présenter des symptômes hémorragiques (12).

En France, actuellement, la prise en charge de l'hémophilie est coordonnée par le centre de référence pour l'hémophilie (CRH). Ce centre est associé à un centre de référence de la maladie de Willebrand (CRMW), et au centre de référence des pathologies plaquettaires constitutionnelles (CRPP), au sein de la filière de santé maladies rares des maladies hémorragiques constitutionnelles (MHEMO). Cette structuration de la filière de soins est issue de l'application des plans nationaux maladies rares, établis par le ministère des solidarités et de la santé depuis 2005. Le CRH est constitué d'un site coordonnateur (Lyon), 2 sites constitutifs (Bicêtre et Nantes) et de 27 centres de ressources et de compétences des maladies hémorragiques constitutionnelles (CRC-MHC) (13).

De par la composante majeure de l'histoire de la maladie dans l'organisation de la prise en charge, nous nous sommes interrogés sur l'évolution des parcours de santé des patients hémophiles au cours du temps, en regard des évolutions thérapeutiques. Quel a été l'impact des innovations sur ces parcours ? Quelles ont été les évolutions de l'environnement sanitaire, médico-social et de prise en charge des patients pour aboutir au parcours de santé tel qu'il est structuré aujourd'hui ?

L'objectif de cette étude est de **décrire l'évolution des éléments caractéristiques du parcours de santé du patient hémophile**, depuis les années 60 jusqu'au début du 21<sup>ème</sup> siècle, **en regard des innovations thérapeutiques**, pour pouvoir **identifier les éléments déterminants de l'évolution du parcours de santé**.

Dans le cadre de ce projet, nous nous intéressons au parcours de santé. Les agences régionales de santé (ARS) le définissent comme étant l'ensemble des étapes et le cheminement parcourus par un sujet dans un système sanitaire et social organisé, dans un temps et un espace donnés. S'inscrivant au-delà du parcours de soins, il apporte une réponse aux besoins de prévention, sociaux et médico-sociaux. Il concerne l'ensemble des déterminants de santé. Il englobe ainsi les acteurs des secteurs sanitaires, médico-sociaux et sociaux dont le choix et la coordination permettent d'assurer dans la durée, la prise en charge la plus adaptée, la plus globale et la plus harmonieuse pour le patient (14).

La notion de parcours de santé est un concept qui n'existait pas avant le 21<sup>ème</sup> siècle. Ainsi, pour décrire l'évolution du parcours au cours du temps, l'évolution des paramètres suivants a été étudiée :

- la prise en charge du patient : lieu de prise en charge, objectif des soins selon les recommandations les niveaux de preuves, les meilleures pratiques, les attentes des patients et leurs caractéristiques
- les caractéristiques des acteurs : professionnels de santé et non professionnels de santé intervenant dans le processus de prise en charge du patient en interaction avec le patient
- la coordination : accès aux soins, organisation mise en œuvre pour coordonner la prise en charge globale du patient

## **2. Matériel et méthode**

Cette étude prenant en compte différents aspects de la prise en charge du patient, les données ont été recueillies en plusieurs étapes.

Dans un premier temps, une recherche bibliographique a été réalisée sur l'histoire de l'hémophilie en utilisant les mots clés suivants : "history", "hemophilia", "hemophilia A", "hemophilia B".

Puis, une recherche bibliographique a été menée sur l'organisation des soins en utilisant les mots clés suivants : "Patient Care Management", "integrated care", "Care pathway", "clinical pathway", "comprehensive care", "Hemophilia A", "Hemophilia B", "organization and administration", "therapeutic use", "therapy".

Ces revues de la littérature ont été conduites par consultation des bases de données Pubmed, Science direct, Web of Science, SUDOC.

Des publications citées par des auteurs d'articles issus de ces recherches ont été consultées.

Enfin, cette revue a été complétée par la consultation :

- des sites internet d'associations de patients,
- de la « revue l'hémophilie » de l'association française de l'hémophilie,
- du dossier du centre national hospitalier d'information sur le médicament (CNHIM) sur les facteurs antihémophiliques (édition 2003).

## **3. Résultats : évolution du parcours de santé au cours du temps en regard des évolutions thérapeutiques.**

### **3.1. Évolutions thérapeutiques**

#### **3.1.1. Milieu des années 60 jusqu'à fin des années 80 : développement des options thérapeutiques efficaces.**

La publication des travaux de Judith Pool en 1965, a conduit au développement de la préparation de cryoprécipités par les centres de transfusion (1,15,16). Grâce à un procédé de fabrication simple, peu coûteux, ce type de préparation était réalisable dans tous les laboratoires des centres de transfusion. Ces préparations ont permis

d'augmenter l'offre thérapeutique, dans un contexte d'augmentation du besoin qui ne pouvait pas être couvert par la production des préparations enrichies en facteur VIII (8,16). A la fin des années 70, ce type de cryoprécipité congelé était préparé, à partir de dons de sang individuels, par 20 centres de transfusion rattachés à des hôpitaux universitaires (17). Malgré un accès facilité au traitement, ces thérapeutiques présentaient de nombreuses contraintes : conservation à -20°C, décongélation rapide puis administration immédiate, volume d'administration important (encombrement), administration par perfusion intraveineuse lente entraînant une durée d'administration de plusieurs heures. Ces traitements étaient souvent mal tolérés (prurit, fièvre, urticaire) et pouvaient être à l'origine de réactions allergiques sévères (5,18–20). La pureté de ces préparations a ensuite été améliorée par des techniques de chromatographie induisant une meilleure tolérance.

Des cryoprécipités lyophilisés ont ensuite été développés. Leur formulation permettait une conservation à 4°C et un stockage dans un réfrigérateur au domicile. En France, ce type de cryoprécipité était préparé par le centre national de transfusion sanguine (CNTS) et par 5 centres de transfusion régionaux (Montpellier, Lille, Lyon, Nancy et Strasbourg) (17).

Des préparations de facteurs VIII lyophilisés, plus concentrées, ont ensuite été mises à disposition. Aux États-Unis, le premier concentré de facteur VIII lyophilisé, commercialisé a été mis à disposition à la fin des années 60 (8).

Jusqu'au milieu des années 80, différents traitements pouvaient être proposés aux patients hémophiles A (8,21,22). L'accessibilité à ces traitements pouvaient varier du fait de leur caractéristiques (cf. tableau 1).

**Tableau 1 : Traitements spécifiques de l'hémophilie A, disponibles jusqu'au milieu des années 80.**

<b>Type de traitement</b>	<b>Accès au traitement</b>
<b>Cryoprécipités congelés</b>	Pays/régions à ressources plus limitées (moindre coût de production, facilité des techniques de production)  Utilisation limitée dans les pays/région à climat chaud, en particulier dans les zones éloignées de l'hôpital. Conditions de conservation
<b>Cryoprécipités lyophilisés</b>	Limité par les techniques de fabrication plus complexes (production par moins de centres, coût de production plus élevé)  Utilisation facilitée dans les pays/région à climat chaud et au domicile du patient (conservation à 4°C)

<b>Concentrés de facteurs VIII commercialisés</b>	Uniquement dans les pays dans lesquels le produit est commercialisé Utilisation facilitée dans les pays/région à climat chaud et au domicile du patient (conservation à 4°C)
---	---

Dans l'hémophilie B, les complexes prothrombiques PPSB (Prothrombine Proconvertine Stuart B), enrichis en facteurs II (prothrombine), VII (proconvertine), X (facteur Stuart) et IX (facteur anti-hémophilique B), ont été utilisés à partir de la fin des années 50 jusqu'à la fin des années 80, en France (5,23). L'application de nouvelles techniques de purification des protéines vitamine K-dépendante a permis de produire les premiers concentrés de facteur IX, dépourvus de facteurs VII, X et de prothrombine, dans les années 80 (23).

A noter, que la découverte de la desmopressine, en 1977 a permis d'apporter une nouvelle option thérapeutique efficace et peu coûteuse aux patients atteints d'hémophilie A mineure et parfois modérée (2).

### **3.1.2. Fin des années 60 : développement de la prophylaxie**

La prophylaxie a été expérimentée la première fois en Suède, dans les années 50, par perfusion de préparations enrichies en facteurs, les globulines anti-hémophilique (24).

Les concentrés de facteurs ont été utilisés pour la première fois dans le cadre de la prophylaxie, à la fin des années 60, en Suède (19). La mise à disposition d'un plus large panel de thérapies a permis de faire évoluer les modèles thérapeutiques du traitement curatif vers un traitement prophylactique. Entre 1972 et 1985, le nombre de patients traités par prophylaxie a presque doublé au Pays Bas (4). En France, lorsque l'auto-traitement a été introduit en 1973, seuls les cryoprécipités lyophilisés étaient disponibles (21).

### **3.1.3. Fin des années 70 début des années 80 : iatrogénie induite par le sang contaminé**

Le risque de transmission d'hépatite lors de transfusion sanguine a été identifié dès 1943 (3). La quasi-totalité des hémophiles régulièrement transfusés a été contaminée par l'hépatite B, avant que la vaccination systématique soit mise en place (5,11,25). Dès le début des années 70, des méthodes ont été développées pour détecter

l'antigène de l'hépatite B dans les dons de sang par le CNTS, en France. Dès 1975, le CNTS définissait des principes de seroprévention de l'hépatite B à l'aide d'immunoglobulines spécifiques purifiées à partir du plasma de donneurs porteurs d'anticorps spécifiques (22). Dans les pays industrialisés, 80% des hémophiles, ont été contaminés par le virus de l'hépatite C et la quasi-totalité de ceux qui étaient régulièrement substitués avant l'utilisation large des procédés d'inactivation virale. Près de la moitié d'entre eux ont développé une hépatite C chronique. A cette époque, cette forte incidence ne remettait pas en cause le bénéfice des traitements anti-hémophiliques en regard des connaissances scientifiques vis-à-vis de ce risque, du fait des symptômes légers et de la progression lente de l'hépatite (11).

La disponibilité de plusieurs options thérapeutiques, l'amélioration de l'accessibilité aux traitements, l'augmentation de l'espérance de vie, ont conduit à une augmentation du besoin en plasma (7). Les produits commerciaux étaient fabriqués à partir de pools de plasma constitués de 10 000 à 20 000 donneurs (3). Certains donneurs, pauvres, rémunérés pour cet acte étaient plus à risque de transmettre des infections (7). Ces produits ont ainsi largement contribué à la propagation de l'épidémie du VIH, chez les patients hémophiles entre 1978 et 1985 (3). Plus d'un tiers des hémophiles A et B ont été infectés par le VIH en France, en Europe de l'ouest et aux États Unis (5,11). La proportion de patients infectés était variable d'un pays à l'autre en fonction du type de traitement utilisé. Aux États Unis, où les concentrés de facteurs étaient utilisés majoritairement, 90% des hémophiles sévères ont été infectés ; en Allemagne de l'ouest et au Royaume Uni, 53% et 39% ont été contaminés respectivement. A l'exception de la France où 50% des patients hémophiles ont contracté le VIH, les pays qui utilisaient majoritairement des produits fabriqués à partir de donneurs locaux, avaient un taux de contamination moins élevé (7% en Belgique, 8% en Norvège, 17% aux Pays Bas, 1% en Finlande, presque aucune contamination en Allemagne de l'Est) (19,26). Cette infection a été la cause d'un quart des décès, parmi les hémophiles, durant les années 90 aux Pays Bas. 80% des décès causés par le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA), ont eu lieu avant 1995. C'est seulement après l'arrivée des antirétroviraux, au milieu des années 90, que la mortalité relative au VIH a chuté dans la population d'hémophiles (7).

### **3.1.4. Milieu des années 80 : développement des techniques de sécurisation**

La transmission des hépatites et du VIH a conduit au développement des techniques de sécurisation des produits dérivés du plasma, au début des années 80. La première génération de produits sécurisés était inactivée par une technique de chauffage à sec. Ils sont mis à disposition, en 1985. Puis, des techniques plus sophistiquées ont été développées pour aboutir à des produits sécurisés par plusieurs procédés lors de leur fabrication :

- neutralisation physique : chauffage à sec à 80°C pendant 72h, pasteurisation, traitement à la vapeur, ultrafiltration, nanofiltration,
- neutralisation chimique : solvant-détergent, thiocyanate de sodium (3,5).

Enfin, les laboratoires industriels ont mis en place des procédés d'inactivation complémentaires en couplant les procédés physicochimiques à des procédés de filtration sur nanofiltre (27).

La procédure d'inactivation virale par deux procédés est rendue obligatoire en Europe et aux États-Unis, à la fin des années 80 (11). La sécurisation des produits au niveau du process de fabrication est également complétée par la réglementation de la qualification des dons (sélection médicale des donneurs, tests de dépistage effectués sur les dons, tests sérologiques vis-à-vis des principaux virus) (5,28).

### **3.1.5. Milieu des années 80 au début du 21<sup>ème</sup> siècle : amélioration des concentrés de facteurs**

A la fin des années 80, des concentrés de facteurs (VIII ou IX) de haute pureté, de production industrielle sont disponibles en France. Certains pays, pour des raisons économiques ou d'infrastructure industrielle, utilisent encore le PPSB, dans l'hémophilie B (5). A noter que le facteur VIII immunopurifié n'est pas suffisamment stable et doit être stabilisé par adjonction d'albumine humaine stabilisée (5). Le clonage des facteurs (IX, en 1982 puis VIII, en 1984) a permis le développement des techniques de fabrication des facteurs par génie génétique (3,5). Les premiers facteurs recombinants commercialisés sont disponibles en 1992, pour l'hémophilie A, et en 1997, pour l'hémophilie B (10). Les facteurs VIII recombinants de première génération,

mis à disposition au début des années 90 possèdent une activité spécifique très élevée mais sont encore stabilisés par de l'albumine humaine pasteurisée et les cultures cellulaires contiennent des protéines d'origine animale (5,29).

A partir de la fin des années 90, des améliorations ont été apportées aux FAH recombinants pour en améliorer la pureté, la stabilité et l'efficacité, tels que l'utilisation de sucrose comme stabilisant à la place de l'albumine, la production de facteur VIII recombinant avec une délétion du domaine B (11). Ces facteurs recombinants de deuxième génération étaient dépourvus de protéines humaines, cependant ils contenaient encore des traces de protéines animales issues des milieux de culture cellulaire. A partir de 2013, les premiers facteurs recombinants de troisième génération dépourvus de toute trace de protéines humaines et animales sont commercialisés (29).

Ces avancées technologiques ont abouti à la mise sur le marché de FAH, qualifiés d'innovations thérapeutiques, destinées à améliorer la sécurité vis-à-vis des agents pathogènes tout en garantissant une efficacité clinique (28).

Au début du 21<sup>ème</sup> siècle, malgré une amélioration de l'espérance de vie et de la qualité de vie des patients, les traitements restent contraignants :

- produits à demi-vie courte induisant des injections fréquentes, pluri-hebdomadaires, chez les hémophiles sévères,
- administration par voie intra-veineuse induisant des douleurs à l'injection et des problèmes d'abord veineux chez les enfants, nécessitant la pose de chambre implantable, pour certains.

Certains patients, malgré une prophylaxie bien conduite, développent des complications articulaires.

La prise en charge des patients présentant des inhibiteurs est plus contraignante (augmentation des doses de FAH, utilisation d'agents by-passant à demi-vie plus courte et moins protecteurs, mise en place de protocole d'induction de tolérance immune).

Pour répondre à ces problématiques, plusieurs nouvelles thérapies ont été développées et commercialisées au début du 21<sup>ème</sup> siècle :

- des facteurs à longue durée d'action. Ces nouvelles thérapies permettent de diminuer le nombre d'injections et de faciliter la prophylaxie (30).



- un anticorps monoclonal bispécifique, l'emicizumab, restaurant partiellement la fonction de l'hémostase par remplacement du rôle procoagulant du facteur VIII (donc utilisable uniquement chez l'hémophile A), administré par voie sous cutanée, a obtenu en 2018, une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement prophylactique des patients atteints d'hémophilie A, ayant développé un inhibiteur (31). Ce traitement, qui a permis d'améliorer considérablement la prise en charge de ces patients (diminution de la fréquence d'injection, administration par une voie d'abord moins contraignante), a rapidement bénéficié d'une extension d'AMM, en 2019, dans le traitement des patients atteints d'hémophilie A sévère, sans inhibiteur.

La période allant du milieu des années 60 jusqu'au milieu des années 90, a donc été marquée par une succession d'innovations thérapeutiques et la mise en œuvre de la prophylaxie qui constitue le gold standard de la prise en charge actuelle de l'hémophilie. Après la crise du VIH, et le développement de produits sécurisés, il a fallu attendre une vingtaine d'année pour la mise à disposition de nouvelles thérapies innovantes permettant d'améliorer la qualité de vie des patients (cf. figure 1)

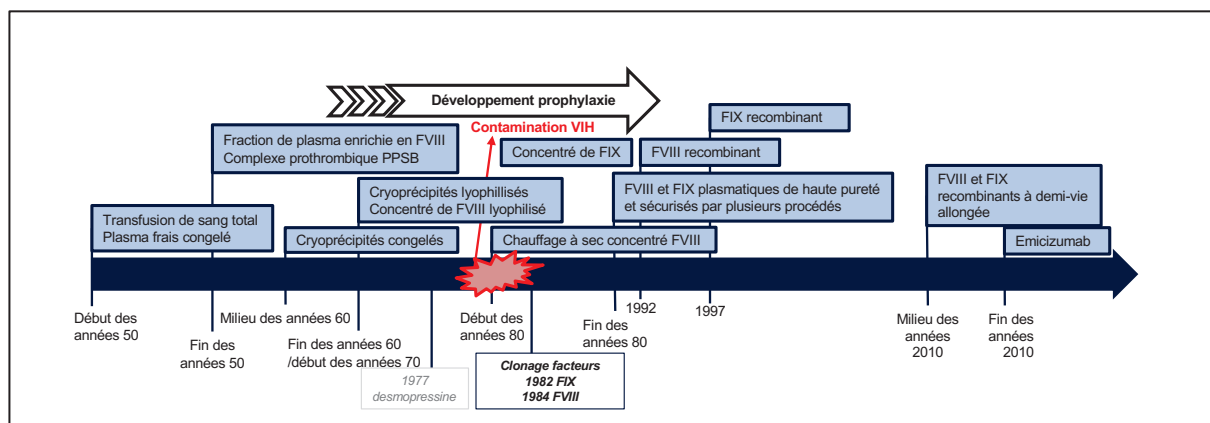


Figure 1 : Évolution des thérapies au cours du temps.

## 3.2. Évolution de la prise en charge du patient

### 3.2.1. Années 60 jusqu'au début des années 70 : lieux de prise en charge

Au début des années 60, la prise en charge des patients hémophiles était exclusivement hospitalière, pour le traitement des hémorragies et des hémarthroses.

Du fait de l'efficacité limitée des traitements, les patients les plus sévères étaient sujets à de fréquentes hémarthroses à l'origine d'immobilisations puis, à plus long terme, de séquelles orthopédiques handicapantes. Les hospitalisations fréquentes et répétées, avec des durées de séjour allongées étaient à l'origine d'un absentéisme scolaire important, de difficultés d'orientation et d'instabilité professionnelle (32–34). En l'absence de traitement efficace, les actes à risque hémorragique important tels que les extractions dentaires étaient réalisés en milieu hospitalier. Dès le début des années 70, la prévention des hémorragies avant l'extraction dentaire par l'administration de traitement procoagulant a permis de diminuer les durées d'hospitalisation. Néanmoins, jusqu'au début des années 80, les extractions dentaires, étaient réalisées en milieu hospitalier (20,34).

Les préparations de cryoprécipités congelées, disponibles à partir du milieu des années 60 étaient principalement administrées à l'hôpital, du fait de leur caractéristiques (conservation, encombrement, administration par perfusion intraveineuse) et de leur mauvaise tolérance (2).

Afin d'apporter de meilleurs accès aux soins et à l'éducation, des internats médico scolaires ont été créés en France (Montain (Jura) en 1958 qui accueillait des garçons hémophiles de 6 à 14 ans (35), la Queue-Lez-Yvelines (Yvelines) en septembre 1960, Saint-Alban-Leysse (Savoie) en 1963). Un internat médico scolaire est également ouvert en Angleterre (34,36).

L'un des objectifs de ces structures était de traiter les accidents orthopédiques des hémophiles, prévenir dans une certaine mesure leur récurrence, sans interrompre leur scolarité. Des extractions dentaires sans thérapeutique transfusionnelle protectrice préalable ont pu être réalisées au sein de ces établissements (37).

### **3.2.2. Début des années 70 : traitement à domicile**

L'augmentation de la disponibilité et de la maniabilité des traitements a conduit à l'introduction du traitement à domicile au début des années 70 (2,20,22,38,39). Ces traitements pouvaient être stockés au domicile dans le réfrigérateur. Ces nouveaux produits nécessitaient un moindre volume de dilution et pouvaient être administrés par injection lente à l'aide d'une seringue (2).

Cette nouvelle modalité de traitement présentait plusieurs avantages (4) :

- diminution du délai moyen entre la survenue d'une hémorragie et l'injection du traitement
- diminution des durées de séjours en hospitalisation

Cependant, il était impératif de former correctement les patients et/ou leurs aidants aux techniques d'administration par voie intra-veineuse, qui à cette époque étaient des gestes pratiqués uniquement par des professionnels de santé qualifiés. Par ailleurs, le risque allergique lors de l'administration des cryoprecipités et des concentrés de facteurs lyophilisés, nécessitait de former les patients et leurs aidants à l'utilisation d'adrénaline (19). Des programmes d'éducation thérapeutiques ont donc été mis en place afin de pouvoir former les patients et leur famille à ce geste médical.

Au sein des internats médico-scolaires, en France, des programmes d'éducation thérapeutique à l'auto-traitement ont pu être mis en place en 1972 (40). Au Canada, des camps d'été sont organisés pour former les enfants de 6 ou 7 ans à l'auto-injection et la pratique d'exercices physiques appropriés (41).

Le développement du traitement à domicile a eu des répercussions sociales favorables, notamment par une réduction considérable de l'absentéisme scolaire et au travail (4).

Avec le développement de l'auto-traitement au domicile, le recours aux internats médico-scolaire a diminué. En 1974 la durée moyenne de séjour dans ces centres était de 4,6 ans (40) A la fin des années 90, les internats médicaux scolaires étaient indiqués uniquement dans des situations très particulières (soins ou rééducation intensifs, présence d'un inhibiteur rendant le traitement difficile, prise en charge familiale difficile, problème scolaire majeur) (25).

Le développement des FAH recombinants a permis d'augmenter l'offre thérapeutique. La plus grande disponibilité des traitements, associée aux publications démontrant la supériorité de la prophylaxie par rapport aux traitements à la demande, a encouragé une utilisation plus large de la prophylaxie dans de nombreux pays développés (2).

La mise à disposition des facteurs de coagulation, la mise en place de la prophylaxie et du traitement à domicile ont conduit à une diminution du nombre et des durées d'hospitalisation entre le début des années 70 et les années 80. Au Pays bas, en 1972,

un patient sur deux a dû être hospitalisé contre seulement un sur cinq, en 1985. Au cours de cette période, la durée de séjour a été divisée par 3 (4).

En France, la loi n°93-5 du 4 janvier 1993, relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et du médicament, a placé les médicaments dérivés du sang sous la responsabilité du pharmacien hospitalier. Les FAH sont ainsi dispensés par les pharmacies hospitalières à compter du 1<sup>er</sup> janvier 1995 (28).

### **3.2.3. Années 70 jusqu'au 21<sup>ème</sup> siècle : évolution des objectifs de soins**

La mise à disposition de thérapeutiques spécifiques de l'hémophilie a permis de faire évoluer les objectifs de soins. L'initiation de l'auto-traitement a entraîné une évolution d'une prise en charge exclusivement curative, vers une prise en charge préventive des saignements (traitement au moindre doute, prophylaxie).

La diminution du recours aux centres de traitement pour la prise en charge curative des patients, due à l'efficacité des mesures préventives (traitements efficaces, auto-traitement au domicile) a permis de faire évoluer et diversifier les objectifs de prise en charge (traitement des atteintes articulaires, prévention dentaire) (18).

A la suite du renforcement de la sécurisation des produits anti-hémophiliques, les challenges thérapeutiques ont évolué. A partir des années 90, les recherches relatives aux complications orthopédiques, à l'allo-immunisation et à la prise en charge des patients atteints d'hépatite C chronique sont devenues prioritaires (7,42).

Au début du 21<sup>ème</sup> siècle, la diminution du nombre de consultations au sein des CTH, due à l'amélioration de la prise en charge des patients, a conduit les centres à élargir leur compétence à la prise en charge d'autres troubles de la coagulation, des femmes et des thrombophilies (43). Grâce à la mise à disposition de thérapies efficaces pour le traitement de l'hépatite C, et à l'augmentation de l'espérance de vie du patient hémophile induite par l'ensemble des évolutions thérapeutiques, des recherches relatives à la prise en charge cardio-vasculaire des patients hémophiles sont réalisées (44–48).

Les innovations thérapeutiques ont permis de faire évoluer les lieux de la prise en charge du patient qui était exclusivement hospitalière au début des années 50. Les progrès thérapeutiques ont permis de diminuer le nombre et la durée des

hospitalisations et en parallèle de faire évoluer les objectifs de soins des patients. Malgré une augmentation du recours à la médecine de ville, celle-ci reste peu impliquée dans la prise en charge de l'hémophilie au début du 21<sup>ème</sup> siècle (cf. figure 2).



Figure 2 : Évolution des lieux de prise en charge et des objectifs de soins au cours du temps

### **3.3. Évolution des caractéristiques des acteurs**

#### **3.3.1. Fin des années 50 au 21<sup>ème</sup> siècle : acteurs et ressources**

L'amélioration de l'accès aux thérapies, le développement de l'auto-traitement à domicile et du besoin associé d'éducation des patients, le déploiement de centres de traitement de l'hémophilie (CTH) ont permis d'accroître le nombre et le type d'acteurs formés et impliqués dans la prise en charge de l'hémophilie (cf. figure 3). Cependant, le médecin généraliste reste peu impliqué dans la prise en charge de ces patients, du fait de manque de formation/information au sujet de l'hémophilie (40).

Le fonctionnement des CTH qui était centré initialement sur un médecin hématologue et une infirmière coordinatrice a très vite inclus des disciplines paramédicales et médico-sociales : kinésithérapeute, assistant social et/ou psychologue (19). Dans leur étude menée à la fin des années 60, Boon et al décrivent l'importance de l'assistant médico-social dans la prise en charge du patient (relogement de familles d'enfants hémophiles dans des logements mieux adaptés au handicap de leur enfant) (34). Un article de 1967 évoque le rôle que l'infirmière scolaire pourrait avoir dans l'accompagnement médical (premiers secours, l'application des recommandations élaborées par le médecin traitant de l'enfant, en accord avec le médecin scolaire) et psychologique de l'enfant. Les auteurs soulignent l'importance de la formation pour améliorer leur connaissance de la maladie (32).

Les internats médico-scolaires en France, constituaient de véritables centres de traitement spécialisés dans la prise en charge globale du patient hémophile. Ils regroupaient, autour de la prise en charge des enfants, des médecins hématologistes, infirmières, kinésithérapeutes, chirurgiens orthopédistes, pédiatres, dentistes, psychiatres, psychologues, ergothérapeute, orthophonistes, instituteurs et éducateurs (40,49,50). Le recours au conseil génétique est intégré à la prise en charge globale du patient dès le début des années 70 (51).

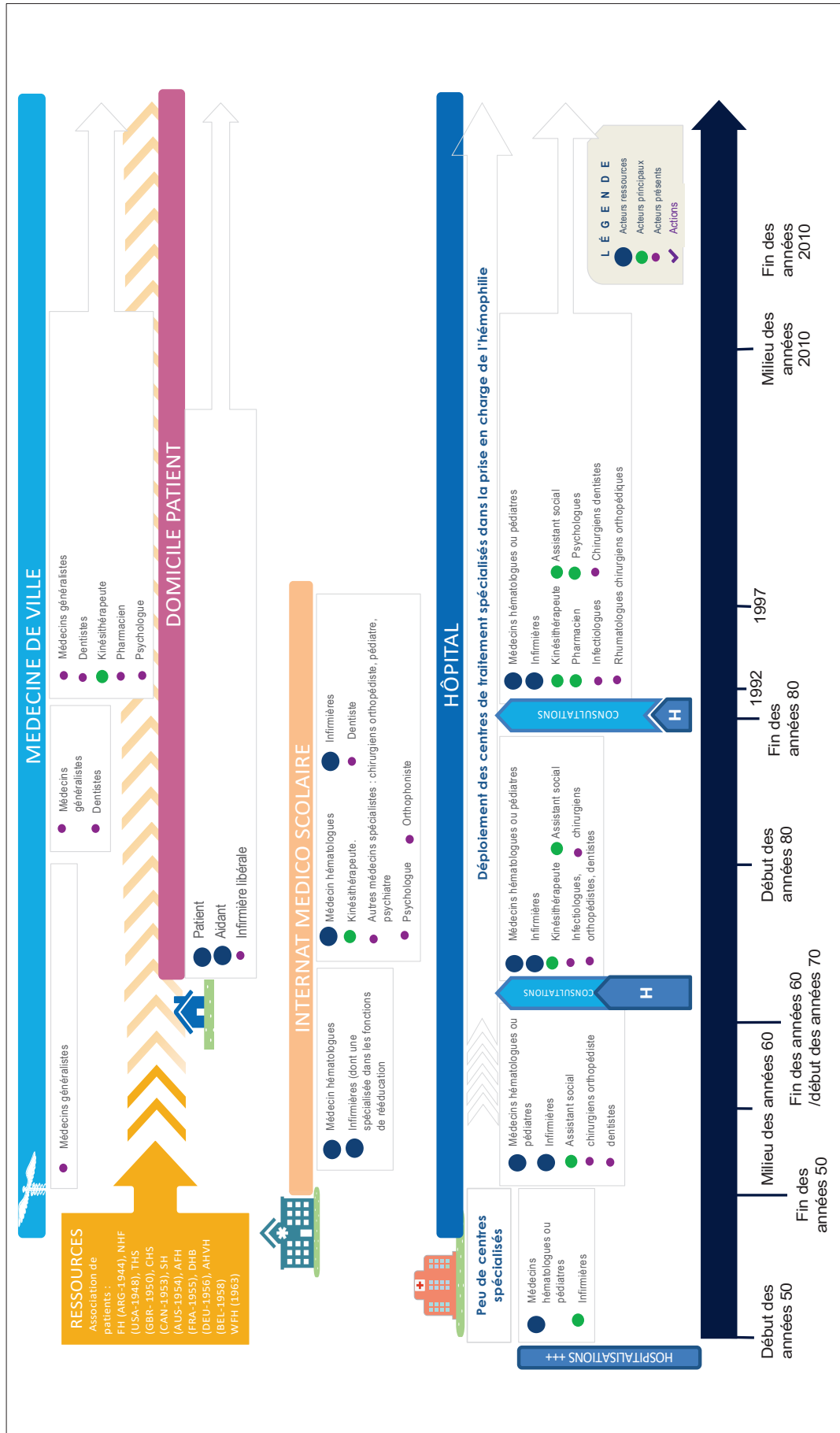


Figure 3 : Évolution des acteurs au cours du temps



La gravité de la maladie associée à l'absence de traitement efficace, au manque de connaissances sur la maladie, à l'absence de coordination de la prise en charge, à la charge sociale et à l'isolement des parents d'enfants atteints de cette maladie rare, a conduit très tôt à la création d'associations de patients (cf. tableau 2).

**Tableau 2 : Liste des associations de patients hémophiles créées avant 1963.**

<b>Année</b>	<b>Association</b>	<b>Pays</b>
<b>1944</b>	Fondation de l'hémophilie - FH	Argentine
<b>1948</b>	Fondation nationale de l'hémophilie – NHF	États Unis
<b>1950</b>	Société anglaise de l'hémophilie – THS	Royaume-Uni
<b>1953</b>	Société canadienne de l'hémophilie – CHS	Canada
<b>1954</b>	Société de l'hémophilie - SH	Australie
<b>1955</b>	Association française de l'hémophilie – AFH	France
<b>1956</b>	Société allemande de l'hémophilie – DHB	Allemagne
<b>1958</b>	Société belge de l'hémophilie - AHVH	Belgique
<b>1958</b>	Fondation de l'hémophilie de Nouvelle-Zélande - HFNZ	Nouvelle-Zélande

Ces associations ont été créées par des patients, familles de patient et/ou des médecins. Les objectifs des associations étaient de pouvoir réunir des chercheurs et des médecins pour coordonner la recherche et le traitement, d'apporter un soutien aux familles d'enfants hémophiles et de rassembler les patients hémophiles (33,41,52–59). Afin de pouvoir optimiser, coordonner les actions des associations de patients, le président de la CHS a fondé la fédération mondiale de l'hémophilie (WFH – World Federation of Hemophilia) en 1963, au Canada (41,60,61). Ces associations ont constitué une ressource importante tout au long de l'évolution du parcours de l'hémophilie. Elles ont notamment contribué au développement d'outil de coordination de la prise en charge tels que la carte de l'hémophilie, le carnet de l'hémophile et les registres (62–64). La WFH a coordonné le développement de programmes, modèles, supports pour encourager le déploiement de centres de traitement spécialisés en hémophilie dans les pays en voie de développement (65). Le premier programme mis en place par la WFH a été l'International Hemophilia Training Centre (IHTC), dans les années 70. Ce programme de formation constitué par un réseau de CTH à travers le monde avait pour objectif de fournir des formations spécialisées au personnel médical

et paramédical, de différents pays, impliqués dans l'hémophilie (61,66). En 2005 puis en 2013, la WFH a élaboré et diffusé des recommandations sur la prise en charge de l'hémophilie afin d'aider à la structuration et à l'harmonisation des pratiques à travers le monde. Il est notamment recommandé une prise en charge globale des patients hémophiles par des équipes multidisciplinaires dans des centres de traitement de l'hémophilie (67). A ce jour, la WFH constitue un réseau mondial d'organisations nationales membres dans 147 pays (53).

### **3.3.2. Milieu des années 60 au 21<sup>ème</sup> siècle : évolution des relations patient/médecin**

Les relations entre les patients et les médecins ont évolué en regard des évolutions thérapeutiques.

La mise à disposition du cryoprécipité a permis d'améliorer l'espérance de vie des patients hémophiles mais au prix d'un attachement fort avec l'hôpital et les centres de traitements (68).

L'initiation de l'auto-traitement a induit une modification des relations patient/médecin avec un transfert du lien avec les équipes médicales vers les membres de la famille et un transfert de la responsabilité de l'administration des traitements vers la famille (68). La nécessité de former les patients et leurs aidants à la réalisation des perfusions intraveineuse a fait évoluer la dépendance aux soins vers une autonomie du patient dans la gestion de ses soins (40,69–71).

Le SIDA a eu un impact important sur la vie de nombreux patients hémophiles et de leur famille (4). La iatrogénie induite par les traitements anti-hémophilique a été à l'origine d'une perte de confiance envers les médecins, chez certains patients (72,73). Cependant, cette perte de confiance ne s'est pas généralisée et n'a pas perduré. Cela peut s'expliquer, en partie, par la relation très proche développée entre de nombreux patients et leurs médecins. Le caractère génétique et congénital de cette maladie est à l'origine d'une relation patient/médecin de longue date et, parfois, avec plusieurs membres de la famille. A cette époque, ces liens ont été renforcés par l'histoire récente de la maladie et l'implication des médecins spécialistes dans la mise en œuvre des

progrès thérapeutiques qui ont eu un impact considérable sur l'espérance de vie et la qualité de vie des patients (70,74,75).

Au début du 21<sup>ème</sup> siècle, l'auto-traitement à domicile a augmenté considérablement l'expertise du patient et de ses aidants. L'évolution d'un concept de prise en charge centrée sur le patient vers celui d'un partenariat avec le patient est évoqué dès 2007, au Canada (19).

### **3.4. Coordination des soins**

#### **3.4.1. Fin des années 50 au 21<sup>ème</sup> siècle : accès aux soins**

A la fin des années 50, en France, l'accès aux soins était inégal, seuls quelques médecins hématologistes ou pédiatres qui s'étaient intéressés à l'hémophilie, sont capables de diagnostiquer et prendre en charge la maladie en regard des connaissances scientifiques de l'époque. La préparation à plus large échelle de concentrés de facteurs VIII et IX lyophilisés, à partir de 1965, ainsi que la disponibilité de cryoprécipités dans plusieurs banques de sang à partir de 1970 a augmenté le nombre de médecins formés aux techniques de laboratoire, au diagnostic et au traitement des maladies hémorragiques (40). Un accès aux soins inégal est également décrit au Royaume Uni à la fin des années 60. La distance entre le domicile des patients et les centres spécialisés dans la prise en charge de l'hémophilie avait un impact sur la qualité des soins. La prise en charge de certaines hémorragies était retardée voire non réalisée du fait d'une méconnaissance ou de l'indisponibilité des traitements dans des hôpitaux non spécialisés (34). Le développement des internats médico-scolaires, à partir de 1958, en France, a permis d'améliorer l'accès aux soins, aux enfants hémophiles. Entre 1972 et 1975, plus de la moitié des patients hémophiles âgés de 6 à 25 ont passé une année ou plus dans ces structures de soins. Le recours à ces internats était souvent justifié par la pénurie de ressources médicales locales, à proximité des patients (40). La sécurisation des traitements et l'élargissement de l'offre thérapeutique avec la mise à disposition des produits recombinants a permis de déployer la prophylaxie et l'accès au traitement, dans les pays développés. Le développement des centres de traitement de l'hémophilie a également permis de renforcer l'accès aux soins.

### **3.4.2. Début des années 50 au 21<sup>ème</sup> siècle : organisation de la prise en charge globale des patients**

Des centres spécialisés dans la prise en charge de l'hémophilie ont été créés dès le début des années 50, en Grande Bretagne. Ces centres étaient destinés à diagnostiquer, prendre en charge et cartographier la maladie (1). La découverte des cryoprécipités a permis d'envisager une prise en charge globale des patients hémophiles dans le milieu des années 60. Les modèles de prise en charge globale ont été définis pour la première fois dans les années 60 et ont évolué constamment au cours du temps et dans le monde (19). Aux États Unis, la prise en charge multidisciplinaire de l'hémophilie au sein de centres spécialisés a été initiée en 1970, dans l'objectif de développer des programmes de traitement à domicile et la formation des patients et de leur famille (76). A la fin des années 70, 50 centres de traitement de l'hémophilie (CTH) sont repartis au sein du Royaume Uni (1). Au Canada, le 1<sup>er</sup> CTH est ouvert en 1969, à l'hôpital des enfants à Montréal (68). A la fin des années 70, des centres sont ouverts à travers l'ensemble du pays (19). La mise en évidence de l'intérêt de la prophylaxie sur la santé articulaire a renforcé le rôle des CTH (19).

En France, les centres régionaux de traitement de l'hémophilie (CRTH) ont été mis en place à la fin des années 80 et leurs missions définies règlementairement (28).

L'efficacité des CTH sur la prise en charge de l'hémophilie est démontrée dans plusieurs études (diminution des hospitalisations, diminution de l'absentéisme scolaire et professionnel, optimisation des coûts de prise en charge) (19,76).

Au début du 21<sup>ème</sup> siècle, des recommandations sont émises par différentes sociétés savantes dans le monde, pour définir des critères de qualité à suivre par les CTH pour assurer une prise en charge globale du patient hémophile (19).

L'amélioration de la prise en charge des patients a entraîné une diminution du recours au CTH. Cela a conduit les centres à élargir leurs missions et compétences à la prise en charge d'autres troubles de la coagulation, des femmes, des thrombophilies (41,43)

### **3.4.3. Début des années 80 : crise VIH - complexification du parcours**

La contamination des patients hémophiles par le VIH a également eu un impact sur le parcours de santé des patients. La prise en charge du VIH a entraîné une augmentation du nombre de consultations et d'hospitalisations (77). Cela a conduit à

une évolution des modèles de prise en charge globale des patients de par la nécessité d'une coordination des soins avec les infectiologues (19). Une diversification de l'offre de soins est apportée par les centres de traitement de l'hémophilie par apport d'une expertise d'ordre thérapeutique, éducative et de conseil concernant les complications liées au VIH (78).

### **3.5. Synthèse de l'évolution du parcours au cours du temps.**

L'ensemble de ces données a permis de proposer une description de l'évolution du parcours de santé du patient au cours du temps en regard de la mise à disposition des innovations thérapeutiques (cf. figure 4).

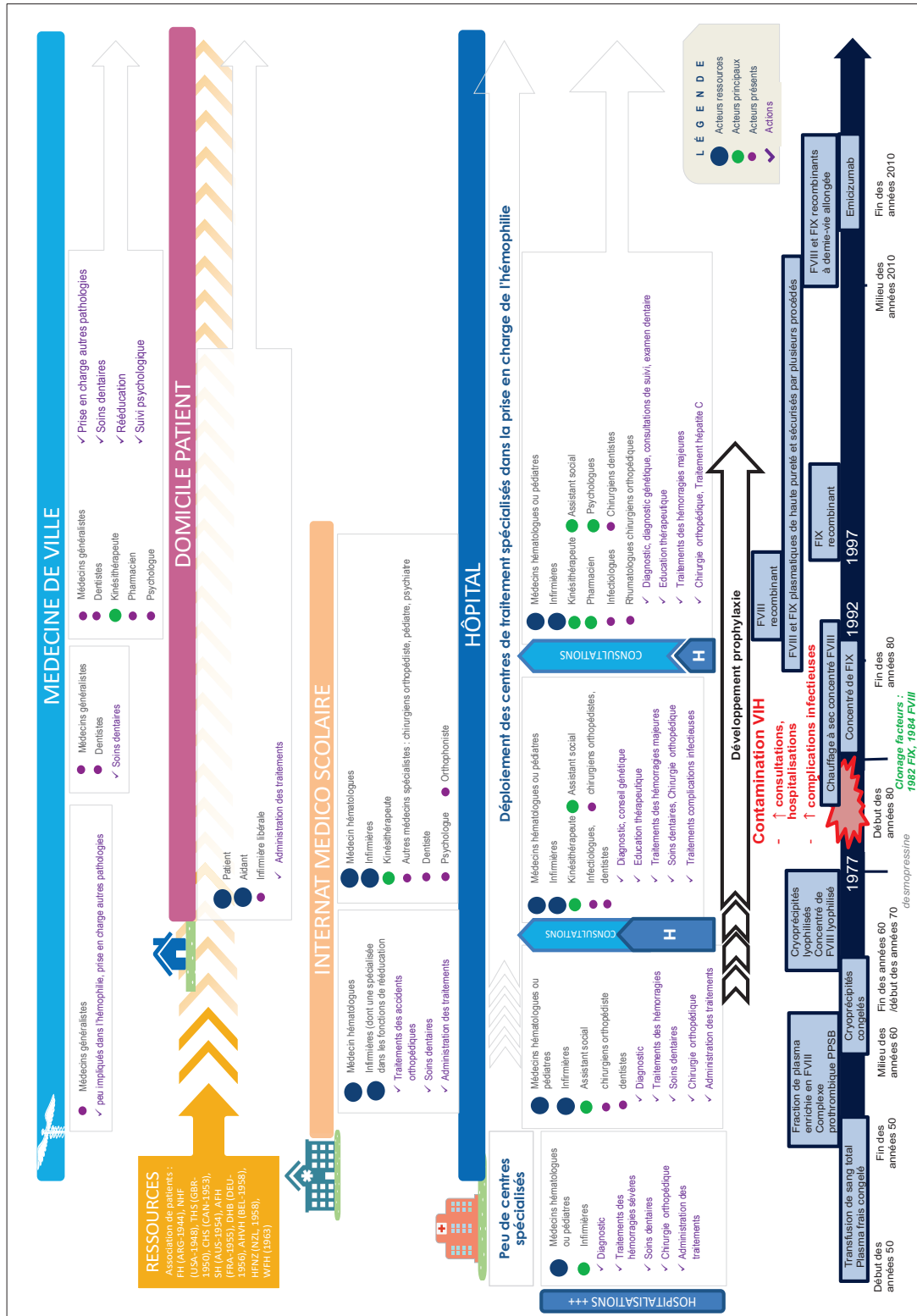


Figure 4 : Évolution du parcours de santé du patient hémophile en regard des évolutions thérapeutiques.

## 4. Discussion

Les innovations thérapeutiques dans l'hémophilie ont entraîné, par le passé, des évolutions de plusieurs éléments caractéristiques d'un parcours de santé : lieux de prise en charge, accès aux soins, acteurs, ressources et objectifs de soins.

La première innovation thérapeutique ayant eu un impact important sur ce parcours était la préparation de cryoglobuline congelée. Bien qu'il ait été nécessaire d'administrer ces traitements à l'hôpital, leur efficacité a permis de diminuer les temps d'hospitalisation. L'évolution des méthodes de production a eu deux conséquences : l'augmentation de l'offre thérapeutique, et l'augmentation du nombre de médecins formés au traitement des troubles de l'hémostase. Cela a permis d'améliorer l'accès à l'offre de soins et de mettre en œuvre une prise en charge globale des patients hémophiles au sein des centres de traitement de l'hémophilie.

Les concentrés de FAH ont constitué la deuxième innovation ayant un impact majeur sur le parcours. Cette innovation thérapeutique a été à l'origine de pratiques médicales innovantes (prophylaxie, auto-traitement, traitement au domicile). L'auto-traitement a nécessité le développement de programmes d'éducation thérapeutique conférant une nouvelle mission aux CTH. Cela a eu un très fort impact sur les relations patient médecin, en passant d'une approche paternaliste à une approche informative ciblée sur l'administration du traitement. Enfin, la formation des patients et de leurs aidants à l'auto-traitement a permis de déployer le traitement au domicile des patients et d'élargir l'intervention de professionnels libéraux (kinésithérapeutes, infirmières à domicile, psychologues), en lien avec les centres de traitement de l'hémophilie. Ces améliorations de parcours ont été perturbées par la transmission du VIH, iatrogénie induite par ces innovations (augmentation des consultations et des hospitalisations). L'introduction des nouveaux acteurs (infectiologues, hépatologues) a été intégrée à la prise en charge globale de patients par les centres de traitement de l'hémophilie, ce qui a permis de limiter la complexification du parcours de soins.

L'innovation technologique de sécurisation des facteurs dérivés du plasma et de production de facteurs recombinants a permis la poursuite et le déploiement de la prophylaxie. L'amélioration de l'efficacité des traitements a conduit à une évolution des

objectifs de soins vers la prise en charge des complications articulaires, le développement de la recherche sur l'allo-immunisation, le traitement des formes chroniques d'hépatite C, dans les années 90.

Au début du 21<sup>ème</sup> siècle, la mise à disposition de nouveaux traitements à demi-vie allongée, n'induit pas de changements notables dans le parcours. Malgré une diminution du recours aux structures hospitalières due aux améliorations thérapeutiques, le parcours de santé du patient reste très lié à l'hôpital. Les CTH sont des structures généralement localisées dans des centres hospitaliers (53,79–83).

Les associations de patients ont été créées avant l'arrivée des cryoprécipités, dans un contexte d'isolement important des patients et de réponses thérapeutiques non satisfaisantes. L'introduction des innovations thérapeutiques, durant cette période, n'a pas eu pour impact une diminution du recours à cette ressource. Malgré l'amélioration de la qualité de vie des patients et l'augmentation de l'espérance de vie, jusqu'au début du 21<sup>ème</sup> siècle, l'hémophilie restait une pathologie complexe, sévère, rare et incurable. Le recours aux associations a donc conservé un intérêt majeur dans le soutien à la prise en charge de cette maladie. En particulier du fait de l'existence d'une hétérogénéité dans le parcours de santé du patient à l'échelle individuelle du patient, mais également à l'échelle internationale.

Cette étude prend en compte principalement des données sur l'histoire de l'hémophilie en France et dans les pays développés. L'accès aux traitements et à la prophylaxie varie en fonction des ressources des pays (84). Cet accès aux soins avec ces progrès thérapeutiques ne concerne qu'environ un tiers des hémophiles de la planète. L'évolution du parcours du patient hémophile étant dépendante de l'accès aux innovations thérapeutiques, ces données ne peuvent pas être extrapolées aux pays qui n'ont pas bénéficié de ces traitements aux mêmes périodes. Dès sa création, en 1963, la fédération mondiale de l'hémophilie a représenté une ressource importante dans le parcours du patient hémophile, par le développement d'actions pour améliorer la coordination de la prise en charge de l'hémophilie dans le monde (85,86). Depuis le 1<sup>er</sup> programme IHTC, d'autres programmes ont été développés afin d'améliorer l'accès aux traitements, l'accès à une prise en charge globale et le développement de centres de traitement de l'hémophilie à travers le monde (87). La plupart de ces programmes sont fondés sur la formation, le partage d'expérience, la diffusion des connaissances



sur la maladie, la formation des acteurs impliqués dans la prise en charge globale de la maladie et le développement des compétences des patients (61).

Il est important de souligner également des différences dans l'évolution des parcours au sein des pays développés. L'expérience des internats médico-scolaire a été surtout développée en France. En effet, le déploiement des internats médico-scolaires a été facilité grâce à l'expérience de la Croix Rouge française qui avait déjà développé ce type d'établissement pour d'autres handicaps ; ainsi qu'au système de l'assurance maladie française qui prenait en charge la totalité des frais médicaux. Ces structures ont présenté un avantage pour les patients et pour les médecins. La création d'un contact patient/médecin plus rapproché a permis aux médecins de mieux connaître la maladie (50). Ces structures ont constitué un tremplin, en France, vers une évolution du parcours de santé, en permettant notamment de mettre en œuvre des programmes d'éducation thérapeutique et de développer la formation des patients à la gestion de leur maladie.

L'évolution de parcours est inégale également en fonction du type d'hémophilie et des comorbidités associées. Malgré des symptômes cliniques similaires, l'hémophilie A diffère de l'hémophilie B sur plusieurs aspects (prévalence, facteur de la coagulation défaillant, phénotype clinique, prévalence du développement d'inhibiteur anti facteur) (88,89). Alors que les hémophiles A ont eu accès aux concentrés de facteurs dès la fin des années 60, il a fallu attendre une dizaine d'année avant que des concentrés de facteurs IX soient proposés aux hémophiles B. A l'inverse, les produits à demi-vie allongée mis à disposition au début du 21<sup>ème</sup> siècle dans l'hémophilie B, ont une durée d'action bien plus prolongé que les produits proposés dans l'hémophilie A. L'emicizumab, mis à disposition en 2019, dans la prophylaxie des hémorragies des patients ayant développé un inhibiteur, est actif uniquement dans l'hémophilie A. L'évolution de parcours peut également varier selon la sévérité de la maladie. Cette description reste très caractéristique des hémophiles sévères qui, en l'absence de traitement, souffraient d'hémarthroses répétées aboutissant à des arthropathies et à un handicap ; et avaient une espérance de vie extrêmement limitée. Les hémophiles modérés et mineurs étaient moins exposés à ce type de complication. Les patients développant des inhibiteurs n'ont pas bénéficié des mêmes évolutions de parcours. L'inefficacité des traitement induite par la présence d'inhibiteur est à l'origine

d'hospitalisations fréquentes et prolongées. Les saignements articulaires ne pouvant être prévenus efficacement, ces patients sont plus souvent atteints d'arthropathie hémophilique (90). Dans l'étude néerlandaise menée entre 1973 et 1986, le risque de décès chez ces patients était 5 fois plus élevé que chez les patients sans inhibiteurs.

## Synthèse première partie

Cette première partie a permis de proposer un modèle descriptif de l'évolution de parcours de santé pour une partie des patients hémophiles. Ce modèle doit être nuancé par les facteurs de variabilité du parcours du patient, à l'échelle individuelle et internationale.

Cette description de l'évolution du parcours de santé, au cours de l'histoire de l'hémophilie, permet de mettre en évidence l'impact d'une innovation thérapeutique sur un parcours. Les innovations ont globalement conduit à une amélioration du parcours de santé (diminution du recours à l'hospitalisation, diversification des acteurs spécialisés dans la prise en charge, amélioration de la coordination des soins). Cependant, d'autres facteurs ont été déterminants de cette évolution favorable tels que la formation (acteurs), l'accès aux soins, la coordination des soins et l'éducation du patient. Ces éléments seront à considérer lors de l'analyse de l'impact organisationnel de l'innovation sur le parcours de santé du patient hémophile, dans le contexte actuel. Un état des lieux sur l'organisation de la prise en charge actuelle du patient, préalable à cette analyse, sera nécessaire.

# Deuxième partie : Analyse du parcours de santé du patient hémophile.

## 1. Objectif

Avant d'aborder l'étude d'impact organisationnel de l'innovation thérapeutique, il était nécessaire d'établir un **état des lieux** du parcours de santé des patients hémophiles :

- quels sont les acteurs concernés (professionnels médicaux et paramédicaux, autres) ?
- quels sont leurs liens ?
- quels sont leurs moyens de coordination ?
- comment s'organise le parcours du patient du diagnostic au suivi du traitement autour de ces acteurs ?

Une analyse qualitative a été conduite au sein de 4 CRC-MHC : Chambéry, Lille, Lyon, Le Kremlin-Bicêtre. A l'issue de chaque visite, réalisée sur site, un modèle de parcours a été proposé pour chaque site, puis validé par chaque chef de service de ces centres de traitement. L'objectif, à partir de ces modèles, était d'avoir une **vision partagée** avec l'ensemble des acteurs de la prise en charge du patient.

La méthodologie et les résultats de cette analyse sont présentés dans l'article suivant.

## 2. Article : Haemophilia in France: Modelisation of the Clinical Pathway for Patients

**Article n°1**

**Haemophilia in France: Modelisation of Clinical Pathway for Patients.**

**Beny, K., du Sartz de Vigneulles, B., Carrouel, F., Bourgeois, D., Gay, V., Negrier, C., & Dussart, C.**

***International Journal of Environmental Research and Public Health. Janv 2022; 19(2), 646.***



Article

# Haemophilia in France: Modelisation of the Clinical Pathway for Patients

Karen Beny <sup>1,2</sup> , Benjamin du Sartz de Vignuelles <sup>1</sup>, Florence Carrouel <sup>1</sup> , Denis Bourgeois <sup>1</sup> , Valérie Gay <sup>3</sup>, Claude Negrier <sup>4</sup> and Claude Dussart <sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup> Laboratory P2S (Health Systemic Process), UR 4129, Faculty of Medicine Laennec, University Claude Bernard Lyon 1, University of Lyon, 69008 Lyon, France; karen.beny@chu-lyon.fr (K.B.); benjamin.du-sartz-de-vignuelles@etu.univ-lyon1.fr (B.d.S.d.V.); florence.carrouel@univ-lyon1.fr (F.C.); denis.bourgeois@univ-lyon1.fr (D.B.)

<sup>2</sup> Central Pharmacy, Hospices Civils de Lyon, CEDEX, 69563 Saint Genis Laval, France

<sup>3</sup> Haemophilia Care Center, Centre Hospitalier Métropole Savoie, 73011 Chambéry, France; Valerie.Gay@ch-metropole-savoie.fr

<sup>4</sup> Reference Center on Haemophilia and Other Constitutional Hemorrhagic Diseases, Groupement Hospitalier Est, Hospices Civils de Lyon, 69002 Lyon, France; claude.negrier@chu-lyon.fr

\* Correspondence: claude.dussart@univ-lyon1.fr; Tel.: +33-4-78-78-57-45

**Abstract:** Process-of-care studies participate in improving the efficiency of the care pathway for patient with haemophilia (CPPH) and rationalize the multidisciplinary management of patients. Our objective is to establish a current overview of the different actors involved in the management of patients with haemophilia and to provide an accurate description of the patient trajectory. This is a qualitative exploratory research based on interviews of the principal health professionals of four haemophilia services, between November 2019 and February 2020, in France. Mapping of the CPPH processes within the different institutions and/or services, as well as the rupture zones, were identified. Treatment delivery and biological analyses were carried out exclusively in healthcare institutions. The main liberal health professionals solicited were nurses, physiotherapists and general practitioner. Obstacles and barriers within the specialized service, with other hospital services and external hospital or private services, community health care providers et community environment and individual one was complex and multiples. Our research identified potential concerns that need to be addressed to improve future studies to identify influential elements. Similarly, other qualitative studies will have to be conducted on the perceptions and literacy of patients with haemophilia to develop a global interactive mapping of their trajectories.

**Keywords:** haemophilia; healthcare management; trajectory; course; modeling



**Citation:** Beny, K.; du Sartz de Vignuelles, B.; Carrouel, F.; Bourgeois, D.; Gay, V.; Negrier, C.; Dussart, C. Haemophilia in France: Modelisation of the Clinical Pathway for Patients. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2022**, *19*, 646. <https://doi.org/10.3390/ijerph19020646>

Academic Editor: Paul B. Tchounwou

Received: 30 November 2021

Accepted: 4 January 2022

Published: 6 January 2022

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## 1. Introduction

Haemophilia A and B (ICD9: 286.0 and 286.1; ICD-10-CM code D66) encompass congenital deficiencies of the intrinsic pathway coagulation factors VIII (FVIII) and IX (FIX), respectively, with a variable risk for bleeding based on the type of haemophilia and the extent of factor deficiency [1]. Approximately 1.1 million of patients are affected by haemophilia worldwide, of whom approximately 418,000 have severe haemophilia [2]. Estimated prevalence is 24.6 cases per 100,000 males for all severities of haemophilia A. It is 9.5 cases per 100,000 males for severe haemophilia A, 5.0 cases per 100,000 males for all severities of haemophilia B, and 1.5 cases per 100,000 males for severe haemophilia B. In 1999, the World Federation of Haemophilia Annual Global Survey identified 78,629 people with haemophilia; this number has since increased to 210,454 in 2018 [3,4]. Since the start of the AGS (Annual Global Survey), there has been a tripling in the number of people identified with all rare bleeding disorders reported. The overview of trends and patterns in haemophilia and its treatment from the World Federation of Haemophilia's Annual Global

Survey Report, between 1999 and 2018, points to an increase in the number of people identified of 267% (210,414 cases in 2018), 295% for Haemophilia A (78,547 cases in 2018) and 316% for Haemophilia B (78,547 cases) [2]. The global mean (standard deviation) per capita consumption of Factor VIII was 1.57 IU (3.65) in 2002 and 3.91 (1.85) in 2018, while that of Factor IX per capita was 1.57 IU (3.65) in 2002 and 3.91 (1.85) in 2018. America (46%) and Europe (33%) were the highest consumers [3]. The lowest average annual cost per person was reported in Bulgaria (EUR 6660) and the highest in Germany (EUR 194,490) [5]. In France, the median cost of hospitalization for a patient with haemophilia was EUR 30,073 not including the cost of long-acting antihemophilic factors [6]. In 2017, 42,000 people were treated for haemophilia or severe haemostasis disorders, with EUR 565 million allocated to their care. The average annual costs for Haemophilia A management per patient were EUR 72,209.60 [7].

Haemophilia care is complex, often requiring health management beyond the prevention and treatment of bleeding [8]. Over the past twenty years, the therapeutic management of patients with haemophilia has significantly evolved, both with the development of self-treatment and prophylaxis, and the emergence of recombinant drugs and evolution of treatments regarding efficacy and safety. With advances in care, increasing numbers of people with haemophilia achieve near-normal life expectancies [1]. These manifestations are associated with significant direct and indirect costs to individuals, their families, and society that increase in parallel with disease severity [9].

Integration, the coordination and alignment of tasks, has been promoted widely in order to improve the performance of hospitals [10]. Integrated care model is usually delivered by comprehensive haemophilia reference, competence or treatment centre for constitutional haemorrhagic diseases, which provide all components of care including consultation, prophylaxis, technical assistance, medication delivery, and home treatment supervision through geographically co-located and coordinated multidisciplinary teams. Specialized care centres organize care coordination, support technical services, administer finance, provide professional education and participate in the process of collection and reporting of data [8].

The healthcare process of a patient with haemophilia is complex: it is dynamic, variable and multidisciplinary [11]. The phases of the process involve several elements: the specialties of the provider(s), the procedures performed, the diagnoses observed, the therapeutic treatments and the biological analyses [12]. The starting point and end point of the process generally correspond to the beginning and end of the patient's care. Finally, it corresponds to the overall trajectory of the patient [13]. Management of patients with haemophilia necessarily follows clinical trajectories depending on specific situations [14]. Modelling the clinical pathways of people with haemophilia is part of the process of analysing and providing decision support systems to institutional and field actors involved in the overall and systemic care of patients. Based on the modelling of industrial processes and applied to more diversified and heterogeneous care paths, this is an original and essential step in improving the quality of health care [11]. This approach will make it possible to organize, rationalize and standardize the multidisciplinary management of patients to improve the performance of systems. Process-of-care studies are important to participate in the consideration of improving the efficiency of the haemophilia care pathway as the future of this disease is likely to change with the development of new innovative treatments [15]. Today, research on modelling the care trajectory of patients with haemophilia in specialized reference centres is rare.

This research aims to analyse, model, and provide decision support systems to institutional and field actors involved in the care processes and the global systemic hospital management of haemophilia patients established by the medical system in France. Its objective is to establish a current overview of the different actors encountered by patients with haemophilia throughout their life course, classified by family (hospital, city, etc.), and to identify potential or proven areas of disruption in the life course to improve knowledge of the trajectory of a patient with haemophilia.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Study Design

This is a qualitative exploratory research study. It is based on interviews of the principal actors in the organization of the patient course: health professionals from the hospital teams of four haemophilia services, located in three different regions between March 2019 and February 2020 in France. Using a mixed method, data were collected from the observations and interview manager and staff surveys to collect data on organizational, social, and clinical process integration, at four organizational levels: practice site, physician organization, health system, and outside health systems. Data were used to perform a social network analysis and a structural and functional modelling of the hospital network.

### 2.2. Setting

In France, the haemophilia Care Network is organized into haemophilia treatment centres (HTC). Consultations and care of patients are essentially performed in a haemophilia reference centre (HRC), or a resource and competence centre—constitutional haemorrhagic diseases (CRC-MHC), or a treatment centre for Constitutional haemorrhagic Diseases (CT-MHC). Drugs can be dispensed by hospital pharmacies (retrocession) and since 2021 by city pharmacies.

Four selected Hospital for our study were selected. Each centre specializes in the diagnosis and follow-up of constitutional haemorrhagic and thrombotic diseases:

- Hospices Civils de Lyon (HCL), Groupement Hospitalier Est, is a coordinator site from the HRC and the French network on inherited bleeding disorders (MHEMO) with 3000 consultations per year.
- Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (APHP)—Hôpital Bicêtre is a reference centre for haemophilia and other constitutional coagulation protein deficiencies. Nearly 600 patients with haemophilia are followed in this reference centre for rare haemophilia diseases.
- The Lille University Hospital—Lille Regional Haemophilia Treatment Centre (CTL) is one of the five French sites labelled national reference centre for haemophilia and other rare coagulation deficiencies. This centre is composed of several functional units: (i) biological haemostasis; (ii) cardiological haemorrhagic pathology; (iii) haemorrhagic pathology Jeanne de Flandre; (iv) thrombotic pathology; (v) Willebrand UF, vi/Transfusion Safety & Hemovigilance; (vi) immuno-haematology. It should be noted that there is no doctor assigned to each patient, which favours the versatility of medical professionals. It is the doctor on duty who manages, with shared advice.
- The Metropole Savoy Hospital Centre in Chambéry (CHC, France) is a CRC-MHC. It should be noted that it is relatively rare to have a haemophilia service in a general hospital, as is the case here. The geography (mountains) partly explains this situation. The number of populations increases by a factor of 100 during the winter vacations (skiing).

### 2.3. Data Collection

A multidisciplinary research team composed of researchers with backgrounds in pharmacy, ergonomics, and public health policy was formed to enrich the free interviews, limit individual interpretations, and strengthen the analyses to meet with several haemophilia services. The planned organization of the day included:

- Interview with the head of the department or his/her representative, who was able to explain the context and history of the organization.
- Visits to the departments concerned: 30 min–1 h.
- Interviews with the different actors of the pathway (collective or individual): doctor, nurse, paediatrician, haematologist, biologist, physiotherapist, pharmacist, etc.: 30 and 45 min.
- Work observations (free time involved) (secretarial/consultation/team meeting, patients, others): observations 1 h or more.

- Debriefing with the Head of Department: 15 min or more depending on availability.

Face-to-face interviews were conducted with physicians, pharmacists, nurses, secretaries, physiotherapists, psychologists, clinical research officers, and nursing assistants. It should be noted that in two cases, the field conditions made it necessary to set up a group interview. A total of 31 people were interviewed. A team meeting was also observed as well as five consultations of patients with haemophilia.

#### 2.4. Network Validation

In order to validate, between August 2018 and November 2018, the social network by task was discussed face-to-face with four hospital staff members who also participated in observations and interviews. Some hospital staff members known to perform specific tasks were interviewed via email to obtain details about those tasks. A validation report was prepared to record the comments of the hospital staff.

Two initial pilot interviews were conducted to assess the items for content and conceptual clarity. Results suggested that these items could be used in the specific context of haemophilia care. The study was based on semi-structured interviews with 31 health care professionals: 13 physicians, 3 pharmacists, 1 biologist, 6 registered nurses, 1 physiotherapist, 1 psychologist, 3 clinical research associate, 1 project manager and 2 assistants employed in the French health care system. The interviewees' responses were analysed using directed content analysis. Maximum variation sampling inside professions were used to achieve diversity in size and performance. The process was set up and coordinated by an ergonomist specialized in the analysis of health trajectories. Individual interviews were conducted by authors (K.B., C.D., B.d.S.d.V.) on behalf of the ergonomist.

An inductive approach was applied using questions based on the existing literature on organizational process and patient trajectories and concerned participants' experiences and perceptions of the structural organizations they considered to impact their care of patients with haemophilia. The different interviews conducted in these four haemophilia services were followed by discussion meetings within the research team. For each site, the specialist prepared a synthesis, the authors (K.B., C.D., B.d.S.d.V.) meeting to enrich and validate the synopsis. A report of each site visit was written in a collaborative manner. Then, an overall analysis was formulated.

#### 2.5. Outcomes

The principal objective was to identify the different actors involved in the management of patients with haemophilia and to determine the similarities between them to provide an accurate description of the patient trajectory.

The secondary objective was to determine any specificities, and their rationale, if applicable.

#### 2.6. Sample Size

The number of cases to be included in the study is defined by data saturation and not by a calculation of the number of subjects necessary a priori. Data saturation is achieved when no new concepts emerge from the interviews. In our study, we confirmed data saturation with two additional interviews that did not bring any new concept.

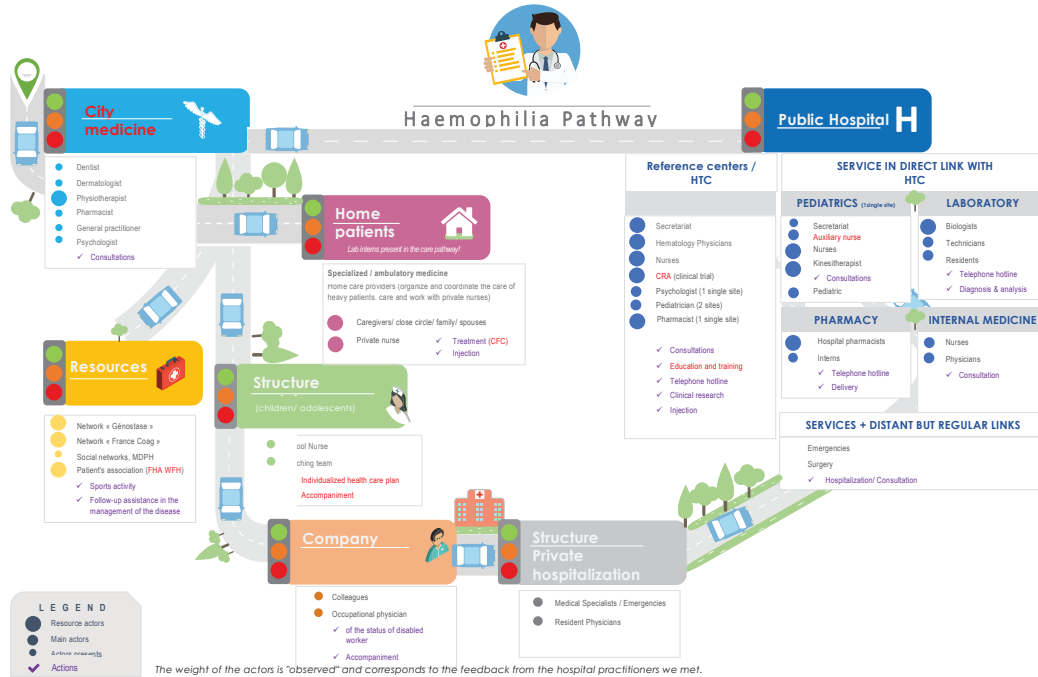
#### 2.7. Analysis

The process describes all actors involved in the care of patients with haemophilia. It is described from the point of view of the hospital actors and the intra-site analyses. The weight of each actor is qualitatively weighted, by focusing on the first three sites visited (Lyon/Lille/Paris). The objectives of qualitative analysis were to define concepts, mapping range and nature of process, creating typologies, to identify associations, providing explanations. Framework analysis has been used. Mapping and interpretation involved analysis of key characteristics. This mapping provided a schematic diagram of the event, thus providing guidance to the researcher in their interpretations of the data package.



### 3. Results

Mapping of the “Care Pathway of Patient with haemophilia” processes within the different institutions and/or services, as well as the rupture zones, were identified (Figure 1).



**Figure 1.** Modelisation of the health course of patients with haemophilia. FHA: French Haemophilia Association; CFC: Clotting Factor Concentrate; CRA: Clinical research associate; HTC: haemophilia treatment centres; MDPH: Departmental homes for disabled people; WFH: World Federation of Haemophilia.

Following the visits to the four haemophilia hospital services, the following specificities emerge from this representation. For their haemophilia, patients receive support from healthcare professionals, most of whom are hospital-based: medical consultations, treatment delivery and biological analyses are carried out exclusively in healthcare institutions, and in some centres only. The main liberal health professionals solicited were

- Nurses: mainly for treatment injections for patients who do not practice self-injection, or who do not have a caregiver for this practice.
- Physiotherapists: although their role is recognized by caregivers in haemophilia services for managing the consequences of hemarthrosis, they are not very present in the institutions.
- General practitioner is not very present; his or her interactions with the specialized service are very rare.
- Patient’s close family and friends are particularly concerned by the disease, and even involved in its management.

#### 3.1. Several Specific Elements Have Emerged

- The estrangement in the relationship between patients and health care teams due to the development of prophylaxis with long-acting treatments.
- Questions about the risk of patients escaping if new treatments are dispensed in pharmacies.

- The haemophilia service sometimes has difficulty getting along with certain other services, particularly emergency rooms, where patients are occasionally poorly recognized and misdirected.
- Poor recognition of women with haemophilia: not only “carriers” but also “affected”: 1/3 of them have factor 8 deficiency. Additionally, 90% of these women are not believed in the emergency room.
- A loss of awareness of the disease on the part of patients, due to the lengthening of the time between treatments or easier administration methods, leading to risky behaviours (such as non-adapted physical activity, non-management of joint pain, etc.).
- The importance of therapeutic education of the patient, and of his entourage, to maintain an awareness of the disease and a good management of it.
- The importance of broad-based support for haemophilia patients, including both physiotherapists and psychologists.
- The link between hospital nurses and private nurses is almost non-existent.
- The link between city doctors and hospital doctors is almost non-existent.
- Adherence to medication was defined as satisfactory in children, average in adolescents, and poorer in adults.

### 3.2. Obstacles and Barriers

#### 3.2.1. Within the Specialized Service

The processes are highly dependent on the organization of the team, the geographical situation, such as the location of centres on several sites, and the spatial location—proximity of the stakeholders. The factors for improving the trajectory are linked to the coordination of the actors because of the possible breakdown in access and the sharing of useful information regarding the patient between internal actors. The levers of multidisciplinary meetings within the CTHs organized around patients, therapeutic indications, and cross-referencing of different types of information are highlighted.

#### 3.2.2. With Other Hospital Services

Historically, relationships are more or less marked and have an impact on the structuring of the service and its organization, for example with the paediatric service at Kremlin Bicêtre. Other services are more in the forefront, such as the analysis laboratory in Lille, where referents participate in team meetings, and the pharmacy in Lyon, where a pharmacist is attached to the service. Relations with other hospital departments are strongly rooted in their collaborative work, depending on the number of staffs, profiles, historical functioning, organization, availability and facilitation of formal or informal exchanges. The aim of these close links is to improve patient care and to optimize it, such as “same-day factor VIII dosage”. In Lille, numerous meetings between manufacturers, pharmacists and doctors for the presentation of treatments have facilitated the work of both, and their collaboration “has simplified referral” and delivery methods based on simulations.

The links with “more distant” services such as emergency services or with centres of complementary and necessary medical expertise (stomatologists) are complex. Difficulties arise from maintaining the skills of people who change and who do not “practice” haemophilia on a regular basis. In Lyon, for example, the CTH participated in the training of emergency physicians, but this action was not sustainable over time (multiple actors/turnover). Protocols were then put in place that necessarily involved the patients (“make us call”). In Chambéry, before the implementation of an on-call duty, training was organized every 6 months. Since then, there have been some difficulties maintaining an adequate level of knowledge for emergency residents. In Lille, a briefing is planned every 6 months with the emergency physicians. Similarly, in KB, special orthopaedic consultations for patients with haemophilia are held; in Lille, stomatology consultations are held (once a month) to compensate for the lack of links with the outside world (“some dentists in town refuse to take patients with haemophilia”).

### 3.2.3. With External Hospital or Private Services

The same necessary relations as with remote intra-hospital services are developed, with the additional difficulty of distance and the organization of processes (who is in charge/thinking about it/checking). Patients are regularly reminded to call the haemophilia service when they go to another institution (travel, surgery or emergency). Patients with haemophilia also sometimes voluntarily hide their disease so as not to extend the length of their stay, for example.

### 3.2.4. With Community Health Care Providers

The pathway depends on the presence, training and knowledge of those involved in haemophilia and patient care, but also on the patient's pathway.

Many factors impact on good liaison between these players: distance, lack of training or collaborative tools, involvement in patient follow-up, knowledge of the specificities of haemophilia care.

The distanced role of the general practitioner in relation to the patient's course and the number of hospital consultations, for example (depending on the type of haemophilia), making the patient think that their general practitioner is less useful; this would be even more pronounced for women with haemophilia, as highlighted. This raises the question regarding the tools used between the city and hospital actors, via the injection follow-up booklet, the health booklet and the very variable methods of liaison (reports, etc.). For example, in Lille, the service receives two to three calls from general practitioners per year.

There are some exceptions depending on the site, notably in Lille, with physiotherapists (specific list of private physiotherapists—history and proximity link with a Belgian team which has developed many links with physiotherapists). This is not the case with psychologists, with whom attempts at cooperation envisaged in the past have not been satisfying. The avenues envisaged concern a potential mutualization with the rare diseases network.

In Lyon, links are being created between associations of hospital practitioners (nurses, doctors, pharmacists) and associations of community practitioners, while emphasizing the absence of computer links and the digitization of the care record of patient with haemophilia, which is currently underway. For dental, dermatology and colonoscopy care, compliance with protocols is imperative.

The measures envisaged include the mobilization of professional societies and the production and distribution of dedicated documents.

### 3.2.5. Between the Stakeholders in General Practice

The organization of the care pathway within the general medical practice should be developed in the questioning of patients.

### 3.2.6. Links between Patients with Haemophilia and Existing Support Structures

The important coordination and weight of the various associations and network organizations around patients and professionals were emphasized. However, although many associations exist, they are not always well identified by patients neither by community practitioners nor other hospital services.

### 3.2.7. School Care

Difficulties related to a lack of knowledge about haemophilia, difficulties in providing care (school trips, transporting injections, etc.), stigmatization, choice of sports, etc., penalize the children's trajectory. In Lille, a concern extends to the siblings of patients with haemophilia.

### 3.2.8. Professional Structures

There are weak links with health professionals, particularly occupational physicians. In Lyon, their importance was underlined, particularly in their necessary involvement in

the constitution of files for persons with disabilities. Finally, the impact is weak and may raise the question of keeping patients with haemophilia in employment.

### 3.2.9. The Immediate Environment—Family

The same level of requirements are necessary for education, and lifelong maintenance of skills is necessary. The understanding of one's disease, the way one lives with it, beyond the cognitive capacity to understand it, is also an element that influences the course of the disease. The place where one lives and access to care are also parameters that influence the course of treatment. Some patients with haemophilia hide their disease to avoid prolonging a hospital stay when they are in an institution where they are not usually followed up. There is a need to educate the people around them in the same way as the patients, with a similar requirement, and to keep them competent to carry out the injections in the event of difficulty for the patient.

### 3.2.10. The Impact of Therapeutic Innovations

Therapeutic innovations will have an impact on the treatment pathway, its structure and its actors, and both will have an effect at several levels. First, on the work of practitioners, particularly their medical and professional practices, as well as on dosages and analyses. Second, on hospital-city coordination and possible ambulatory risks linked to the distance of patients from hospitals, as the pathway is considered today. This refers to the structuring of ambulatory care, its coordination, its development, as well as the accessibility of treatments and care in case of delivery of treatments in city pharmacies. The necessary reinforcement of outpatient services and their reorganization so that they can respond to needs would be a real lever in the fight against areas of breakdown. The accessibility of information and the improvement of knowledge about haemophilia, and the resource people to whom one can turn, are issues. Similarly, the impact of the network on the territory may accentuate the disparities in patient care.

Finally, in terms of the impact on patients' lives and their apprehension of haemophilia, their "feeling" will be different, and their quality of life will be improved. For example, patients affected with a mild case of haemophilia may forget that they have this condition, and joint pain may not be caused by the disease. Other impacts may concern specific cases, such as patients with inhibitors.

## 4. Discussion

To the best of our knowledge, no literature has been published to date on the use and impact of clinical pathways on the quality of care for patients with haemophilia in healthcare settings. The present article provides a qualitative synthesis of the implementation of clinical pathway initiatives for patients with haemophilia in specialized French healthcare services. Its objective was to establish a current picture of the players encountered by patients with haemophilia throughout their life course, classified by family (hospital, city, etc.), and to identify potential or proven areas of disruption in the course. The method was to get a group of people to work on this picture, to have the elements that can vary the pathway of patients with haemophilia and, if fine, to identify all the impacts of therapeutic innovations on the trajectory.

Centres of expertise reference networks for rare diseases, including haemophilia, are fundamental to EU health policy (Article 12) [16]. Standards for the designations of two distinct levels of European health centres and delivery of optimal haemophilia care were introduced in 2008: (i) European Haemophilia Treatment Centres (EHTCs), should normally care for at least 10 people with severe haemophilia, delivering routine local care, and (ii) European Haemophilia Comprehensive Care Centres (EHCCCs), should normally care for at least 40 people with severe haemophilia, delivering multidisciplinary, specialized care and operating as a tertiary centre of reference [17]. Three of the four centres in our study were in the last category. At that time, the 10 guiding principles of haemophilia treatment were defined to provide a benchmark for the treatment of the disease [18]. France

has subscribed to these EHCCCs principles. As our study highlights, the trajectories of patients with haemophilia are based on an integrated approach to comprehensive multidisciplinary care. The itinerary described all the stakeholders involved in the management of patients with haemophilia. It is described from the perspective of the hospital professionals and intra–extra-site analyses. This concept of a course is claimed to provide a coherent organization of care and a veritable global service, considering the patient as a whole being, and not just one or several symptoms-diseases to be cared for [19].

The 2018 survey to assess the extent to which the 10 principles of haemophilia care were applied highlighted the principles of haemophilia treatment, and were generally applied across Europe [20]. Our study validates this information for France, whereas for some countries, aspects of national organization of care, centralization, paediatric care, and prophylaxis for adults can be optimized. However, there are still unmet needs in several dimensions of patient care as in general preparation for the ageing haemophilia patient and population psychosocial care [21].

Our research targets care processes, which are certainly restrictive in relation to health or life pathways, but which are the response to health needs on a territory in relation to risk factors and diseases [22]. They involve ambulatory and hospital care, comprising primary care and hospitalization, home hospitalization, follow-up and rehabilitation care, and long-term care units. Contextual analysis should consider the stakeholders who may impact or be affected by the health service, as well as the physical, social, political, and economic environments that may enable or hinder the standardization of the service [23]. Early identification of these elements, including how they relate or interact to one another, is a major first step in the process to develop effective strategies and interventions to strengthen the health service implementation [24].

Whereas until the 1960s, the median life expectancy for a patient with haemophilia was 30 years, the development of effective treatment based on prophylactic replacement of the missing factor, as well as a better knowledge of the disease, has changed the paradigm. Today, the quality of life and life expectancy for individuals with haemophilia is virtually normal [25].

In France, a national pharmacosurveillance system for FVIII and factor IX products administered to haemophiliacs was founded by the public health authorities in 1994 [26]. Renamed FranceCoag in 2003, its competence was also extended to other inherited bleeding disorders [27]. The high observed average prevalence of haemophilia A at birth (23.3 cases per 100,000 male live births between 1991 and 2008) compared with prevalence in other industrialized countries supports the exhaustiveness of this registry [27]. The median age of a cohort of 599 individuals at the time of diagnosis from 1980 to 1994 was 7.7 months. This age differed significantly between the different subgroups: 28.6 months in the mild forms, 9.0 months in the moderate ones and 5.8 months in the severe forms. In the severe forms, a trend towards earlier diagnosis was observed for three consecutive time periods [28].

In 1999, 1234 people affected had been registered in 39 haemophilia centres. At the time of admission, 50.2% of them were younger than 15 years of age [26]. In 2005, diagnoses of haemophilia for the 4018 patients included in the 1994–2005 cohort comprised haemophilia A ( $n = 2901$ ), of which 1306 were severe, and haemophilia B ( $n = 605$ ), of which 229 were severe. The median age of patients was between 20 and 26 years according to the type of coagulation disorder, with a median age at diagnosis of 0.7 and 0.8 years for patients with severe haemophilia A and B, 1.7 and 3 years for patients with moderate haemophilia A and B, and 7.6 and 6.7 years for minor forms [29].

The French cohort provided in 2016 data from 9504 patients with hereditary bleeding disorders indicated that 60.5% were affected by haemophilia A and 13.7% by haemophilia B. Median age was 32 years (IQR: 18–50 years). At that time, a serum and plasma sample was available for 27.1% patients [30].

Our research identified four potential concerns that need to be addressed to improve future studies to identify influential elements:

- The importance of the hospital in the current course with the predominance of its actors, who may differ from one site to another, and the close links occasionally difficult to establish with the patient's life outside the hospital. This is a constant observed in industrialized countries. Procedures, rules for collaboration between EHTCs and EHCCCs must be written, shared and made available to the public [31]. While the implementation of the haemophilia treatment centre model is dependent on the availability of a relevant range of medical and paramedical services, states and territories depending on resources, patient population demographics, centralization and organization of services, most people with haemophilia receive care through specialized centres [32]. For example, in Australia, these centres were established in 1998 to play a leading role within their hospital, city and outlying areas to ensure optimal care and equitable distribution of professional and therapeutic resources [33].
- Links outside the hospital of various categories. The links are occasionally not strong enough to be maintained in the long term, reinforcing the importance and the necessary autonomy of the patient in the management of their illness. The links are occasionally non-existent or created on the basis of opportunities or historical configurations and often dependent persons. Certainly, the World Federation of Haemophilia recommends that patients with haemophilia be managed in a specialized comprehensive care centre [34]. However, sharing best practices with other healthcare professionals external to hospitals allows for better patient-centred approaches, and improved adherence and health outcomes [35]. Today, individuals with haemophilia can look forward to a virtually normal life expectancy and quality of life [25]. In France, 131 national reference centres for rare diseases must organize partnership in the delivery of care and the coordination of the health and social care network. Patient education, information and training of professionals, patients and their families are also among their missions. This raises the question of the extent to which the care of specific diseases or highly specialized interventions are restricted to a limited number of specific centres or health care providers. The treatment of haemophilia is evolving and changed the role of external stakeholders [36]. As a result of progress in disease management, healthcare professionals who are not haemophilia specialists are more likely to encounter people with haemophilia [37]. Nurses, for example, are the first point of contact for people with haemophilia and provide more care to patients and their families than any other specialist on the team [38,39]. They are to place greater emphasis on psychosocial support, therapeutic education, shared decision making, and patient support and advocacy [40].
- Intra-hospital interactions linked to opportunities, specific historical organizations and collaborative choices that are not always possible (limited flexibility) in terms of time, human or financial resources, availability, etc. The mission of French clinical networks of reference centres is to structure and coordinate the activities between the national and regional centres, the technical platforms, or any other structure involved in care for patients. EHTC must have access to multidisciplinary support, locally or in conjunction with EHCCCs as orthopaedics and physiotherapy, dental care, surgery, obstetrics and gynaecology, hepatology, infectious diseases, paediatric, clinical psychology and social worker [17,19,32].
- There is considerable variability despite a willingness to describe a “meta-course”, a “standardized” description that makes it possible to visualize all of the participants who revolve around the patient and the places where patients with haemophilia go. Through daily self-management, patients with haemophilia become experts and partners in their own care. As such, they should be considered as separate essential members of the comprehensive care team [11]. However, main risks of disruption in this process target parameters such as patient typology, geographical accessibility, characteristics of the patient's disease, non-medical environment and therefore the patient's environment. The necessary search for balance between standardization of the care action and adaptation to the specificity of each situation, and the precious

pursuit of “standardized singularity”: the personalization of standardized steps will contribute to the reduction in health inequalities [31].

Certain points in this research have identified structural weaknesses that provide guidance and decision-making aids for the recommendation or improvement of operational axes. The so-called “specialty” reference centre is the guarantee of quality care for haemophilia, a rare disease that requires a concentration of the necessary targeted financial human resources for a country, France, whose hospital-centred health organization allows for territorial coverage and quality geographic access for patients. This, where the health actors do not have for this disease problems of financing care for the patients, is the state taking in its account the totality of the treatments.

Within these reference centres, the complementarity between the expertise of the professionals and the experience of the patient accumulated through life with his or her health or psychosocial problems, the disease and its repercussions on his or her personal life and that of his or her families must be reinforced: personalizing care, developing and strengthening the patient’s skills in sharing decisions with caregivers, knowing how to pay special attention to the physical and psychosocial health of patients, and continuity of care over time are the principles that guide the patient-centred approach. Improving the training and awareness of a multi-professional and, if necessary, multi-disciplinary team, as well as those of associated professions outside the reference centre, remains a challenge. The priority is to ensure a fluid and secure reception of patients at the right time in a relationship within the emergency services.

The expectation is that all members of the core team should be skilled and experienced in the treatment of bleeding disorders, but this must be accompanied by an awareness that patients with haemophilia do not have the same level of awareness/concern or perfusion capacity. Professionals need to be aware of the physical and psychosocial health of patients. As such, written management protocols are essential to ensure continuity of care, even if clinical staff changes. These protocols should be as personalized as possible, depending on age, venous access, bleeding phenotype, activity, and the availability of clotting factor concentrates. Recommendations for the management of patients with haemophilia are updated and disseminated by the various scientific societies identified.

Continuity of care over time requires awareness and education of other health care providers who are not specialized in haemophilia care [37]. It is a response to the need to improve quality of life, accessibility to treatment and the performance of management for patients treated chronically over the long term. It is in this context, for example, that the members of the Reference Centre for Haemophilia and Other Coagulation Proteins have contributed to the design of various tools made available to the entire community of health-care professionals, such as the introduction of a dual dispensing circuit for HEMLIBRA® (emicizumab), effective June 2021 [41]. In practice, if a patient wishes to have this drug dispensed in a community pharmacy, an e-learning course called “HEMOPHAR” for the retail pharmacist must be followed. The retail pharmacist must have completed the training modules. Tool sheets will be provided to facilitate the link between the CRC-MHC team members and the pharmacist.

At least, improving recognition of the condition in women is a sensitive issue, especially when the screening is conducted in the office of a community health care provider who is unlikely to consider haemophilia simply because the patient is a woman [42,43]. One-third of female drivers may have factor VIII or IX levels <40% and report bleeding events comparable to men at the same level, with the added risk of menorrhagia and postpartum haemorrhage [44]. Initial training in general medicine, gynaecology, obstetrics, and dentistry, continuing education for external health care providers relayed by academic societies, and awareness-raising among women under the authority of haemophilia patient associations must be reinforced. The management of women with low levels of haemophilia or with haemophilia should be identical to that of men with haemophilia: provision of a haemorrhagic disease card and booklet, regular consultations, correction of haemostasis

for trauma or before surgery or dental extractions. Special attention should be given to gynaecological and obstetrical events.

This study presents strengths. The baseline assessment of quality performed in this review attempted to provide a quality minimum as well as identified a large range of items that may influence the course implementation. The methodology of interviews, whether conducted individually or in groups with health professionals, is adequate to assess and characterize a variety of unique influencers. Qualitative methodology may affect the type of barriers/facilitators identified, but it is more likely that the aims of the studies included, their population of interest, and/or the particular service/subject addressed by the study had a stronger impact on the type of obstacles or facilitators identified. This work was deliberately limited to the French context, which allows for directly relevant and applicable results. Thus, focusing only on France appears to be a wise decision and not a limitation because it allowed us to obtain data in a context of particular interest.

A key limitation of this study was the selection bias associated with the identification and recruitment of participants. Volunteers may have been more positive about the expanding role of community professionals.

## 5. Conclusions

This study has been a positive exercise in enabling a greater understanding of the current haemophilia care landscape in France. The identification of barriers and facilitators, including how they relate to or interact with each other in the trajectory care of patients with haemophilia, is a key step for developing suitable strategies and interventions to enhance health service performance. The best knowledge of the care processes of patients among the key stakeholders will help to optimize clinical outcomes while enhancing patient quality of life. The Principles of Haemophilia Care were generally applied in France. Some aspects of national organization of care, interrelationship between key stakeholders—healthcare professionals, patients and their caregivers, managed care professionals—may be improved. Future studies could explore the opinions of a wider range of patients and broaden the scope of research to health and life-course pathways.

**Author Contributions:** Conceptualization, K.B. and C.D.; methodology, C.D.; validation, V.G. and C.N.; formal analysis, K.B., B.d.S.d.V. and C.D.; investigation, K.B., B.d.S.d.V. and C.D.; data curation, K.B. and B.d.S.d.V.; writing—original draft preparation, K.B. and B.d.S.d.V.; writing—review and editing, K.B., B.d.S.d.V., F.C. and D.B.; visualization, K.B., B.d.S.d.V. and C.D.; supervision, C.D.; project administration, C.D. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research received no external funding.

**Institutional Review Board Statement:** Not applicable since the study did not involve humans or animals.

**Informed Consent Statement:** Not applicable since the study did not involve humans.

**Data Availability Statement:** The data presented in this study are available on request from the corresponding author.

**Acknowledgments:** We acknowledge all the members from the four haemophilia treatment centres for their participation in this study.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest in this work.

## References

1. Ferraris, V.A.; Boral, L.I.; Cohen, A.J.; Smyth, S.S.; White, G.C. Consensus Review of the Treatment of Cardiovascular Disease in People with Hemophilia A and B. *Cardiol. Rev.* **2015**, *23*, 53–68. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Iorio, A.; Stonebraker, J.S.; Chambost, H.; Makris, M.; Coffin, D.; Herr, C.; Germini, F. Data and Demographics Committee of the World Federation of Hemophilia Establishing the Prevalence and Prevalence at Birth of Hemophilia in Males: A Meta-Analytic Approach Using National Registries. *Ann. Intern. Med.* **2019**, *171*, 540–546. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]



3. Stonebraker, J.S.; Bolton-Maggs, P.H.B.; Brooker, M.; Evatt, B.; Iorio, A.; Makris, M.; O'Mahony, B.; Skinner, M.W.; Coffin, D.; Pierce, G.F.; et al. The World Federation of Hemophilia Annual Global Survey 1999–2018. *Haemophilia* **2020**, *26*, 591–600. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Mühlbacher, A.C.; Sadler, A.; Lamprecht, B.; Juhnke, C. Patient Preferences in the Treatment of Hemophilia A: A Latent Class Analysis. *PLoS ONE* **2021**, *16*, e0256521. [[CrossRef](#)]
5. Cavazza, M.; Kodra, Y.; Armeni, P.; De Santis, M.; López-Bastida, J.; Linertová, R.; Oliva-Moreno, J.; Serrano-Aguilar, P.; Posada-de-la-Paz, M.; Taruscio, D.; et al. Social/Economic Costs and Quality of Life in Patients with Haemophilia in Europe. *Eur. J. Health Econ.* **2016**, *17* (Suppl. S1), 53–65. [[CrossRef](#)]
6. Randuineau, P.; Stieltjes, N.; Perut, V.; Paubel, P.; Lopez, I. Cost of clotting factors in hospitalization. *Ann. Pharm. Fr.* **2018**, *76*, 361–367. [[CrossRef](#)]
7. Laurendeau, C.; Goudemand, J.; Trossaert, M.; Polack, B.; Varin, R.; Godard, C.; Hadim, F.; Detournay, B. Costs and Management of Patients with Hemophilia A in France: The Hemraude Study. *Eur. J. Health Econ.* **2021**. [[CrossRef](#)]
8. Yeung, C.H.T.; Santesso, N.; Pai, M.; Kessler, C.; Key, N.S.; Makris, M.; Navarro-Ruan, T.; Soucie, J.M.; Schünemann, H.J.; Iorio, A. Care Models in the Management of Haemophilia: A Systematic Review. *Haemophilia* **2016**, *22* (Suppl. S3), 31–40. [[CrossRef](#)]
9. Srivastava, A.; Santagostino, E.; Dougall, A.; Kitchen, S.; Sutherland, M.; Pipe, S.W.; Carcao, M.; Mahlangu, J.; Ragni, M.V.; Windyga, J.; et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd Edition. *Haemophilia* **2020**, *26* (Suppl. S6), 1–158. [[CrossRef](#)]
10. Van der Ham, A.; van Merode, F.; Ruwaard, D.; van Raak, A. Identifying Integration and Differentiation in a Hospital's Logistical System: A Social Network Analysis of a Case Study. *BMC Health Serv. Res.* **2020**, *20*, 857. [[CrossRef](#)]
11. Ansteatt, K.T.; Unzicker, C.J.; Hurn, M.L.; Olaiya, O.O.; Nugent, D.J.; Tarantino, M.D. The Need for Comprehensive Care for Persons with Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura. *J. Blood Med.* **2020**, *11*, 457–463. [[CrossRef](#)]
12. Burke, T.; Asghar, S.; O'Hara, J.; Sawyer, E.K.; Li, N. Clinical, Humanistic, and Economic Burden of Severe Hemophilia B in the United States: Results from the CHES US and CHES US+ Population Surveys. *Orphanet J. Rare Dis.* **2021**, *16*, 143. [[CrossRef](#)]
13. Rocks, S.; Berntson, D.; Gil-Salmerón, A.; Kadu, M.; Ehrenberg, N.; Stein, V.; Tsiachristas, A. Cost and Effects of Integrated Care: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Eur. J. Health Econ.* **2020**, *21*, 1211–1221. [[CrossRef](#)]
14. De Moerloose, P.; Fischer, K.; Lambert, T.; Windyga, J.; Batorova, A.; Lavigne-Lissalde, G.; Rocino, A.; Astermark, J.; Hermans, C. Recommendations for Assessment, Monitoring and Follow-up of Patients with Haemophilia. *Haemophilia* **2012**, *18*, 319–325. [[CrossRef](#)]
15. Page, D. Comprehensive Care for Hemophilia and Other Inherited Bleeding Disorders. *Transfus. Apher. Sci.* **2019**, *58*, 565–568. [[CrossRef](#)]
16. Héon-Klin, V. European Reference Networks for Rare Diseases: What Is the Conceptual Framework? *Orphanet J. Rare Dis.* **2017**, *12*, 137. [[CrossRef](#)]
17. Colvin, B.T.; Astermark, J.; Fischer, K.; Gringeri, A.; Lassila, R.; Schramm, W.; Thomas, A.; Ingerslev, J. Inter Disciplinary Working Group European Principles of Haemophilia Care. *Haemophilia* **2008**, *14*, 361–374. [[CrossRef](#)]
18. Fischer, K.; Hermans, C. European Haemophilia Therapy Standardisation Board The European Principles of Haemophilia Care: A Pilot Investigation of Adherence to the Principles in Europe. *Haemophilia* **2013**, *19*, 35–43. [[CrossRef](#)]
19. Hoos, A.; Anderson, J.; Boutin, M.; Dewulf, L.; Geissler, J.; Johnston, G.; Joos, A.; Metcalf, M.; Regnante, J.; Sargeant, I.; et al. Partnering With Patients in the Development and Lifecycle of Medicines: A Call for Action. *Ther. Innov. Regul. Sci.* **2015**, *49*, 929–939. [[CrossRef](#)]
20. Noone, D.; O'Mahony, B.; Peyvandi, F.; Makris, M.; Bok, A. Evolution of Haemophilia Care in Europe: 10 Years of the Principles of Care. *Orphanet J. Rare Dis.* **2020**, *15*, 184. [[CrossRef](#)]
21. O'Mahony, B.; Noone, D.; Giangrande, P.L.F.; Prihodova, L. Haemophilia Care in Europe: A Survey of 19 Countries. *Haemophilia* **2011**, *17*, 35–40. [[CrossRef](#)]
22. Schrijvers, G.; van Hoorn, A.; Huiskes, N. The Care Pathway: Concepts and Theories: An Introduction. *Int. J. Integr. Care* **2012**, *12*, e192. [[CrossRef](#)]
23. Chaudoir, S.R.; Dugan, A.G.; Barr, C.H.I. Measuring Factors Affecting Implementation of Health Innovations: A Systematic Review of Structural, Organizational, Provider, Patient, and Innovation Level Measures. *Implement Sci.* **2013**, *8*, 22. [[CrossRef](#)]
24. Flottorp, S.A.; Oxman, A.D.; Krause, J.; Musila, N.R.; Wensing, M.; Godycki-Cwirko, M.; Baker, R.; Eccles, M.P. A Checklist for Identifying Determinants of Practice: A Systematic Review and Synthesis of Frameworks and Taxonomies of Factors That Prevent or Enable Improvements in Healthcare Professional Practice. *Implement. Sci.* **2013**, *8*, 35. [[CrossRef](#)]
25. Berntorp, E.; Fischer, K.; Hart, D.P.; Mancuso, M.E.; Stephensen, D.; Shapiro, A.D.; Blanchette, V. Haemophilia. *Nat. Rev. Dis. Primers* **2021**, *7*, 45. [[CrossRef](#)]
26. Calvez, T.; Biou, M.; Costagliola, D.; Jullien, A.M.; Laurian, Y.; Rossi, F.; Rothschild, C.; Sié, P. Suivi Thérapeutique National des Hémophiles Group The French Haemophilia Cohort: Rationale and Organization of a Long-Term National Pharmacosurveillance System. *Haemophilia* **2001**, *7*, 82–88. [[CrossRef](#)]
27. Calvez, T.; Chambost, H.; d'Oiron, R.; Dalibard, V.; Demiguel, V.; Doncarli, A.; Gruel, Y.; Huguenin, Y.; Lutz, P.; Rothschild, C.; et al. Analyses of the FranceCoag Cohort Support Differences in Immunogenicity among One Plasma-Derived and Two Recombinant Factor VIII Brands in Boys with Severe Hemophilia A. *Haematologica* **2018**, *103*, 179–189. [[CrossRef](#)]

28. Chambost, H.; Gaboulaud, V.; Coatmélec, B.; Rafowicz, A.; Schneider, P.; Calvez, T. Suivi thérapeutique National des Hémophiles (SNH) Group What Factors Influence the Age at Diagnosis of Hemophilia? Results of the French Hemophilia Cohort. *J. Pediatr.* **2002**, *141*, 548–552. [CrossRef]
29. Doncarli, A.; Doncarli, A.; Demiguel, V.; Ghez, M.; Doussin, A.; Gautier, P.; Faradji, A.; Lambert, T.; Peynet, J.; Donadieu, J.; et al. Premier État Des Lieux Du Suivi de La Population Hémophile En France (Cohorte FranceCoag), 1994–2005. *Bull. Epidemiol. Hebd.* **2006**, *39*, 291–294.
30. Doncarli, A.; Demiguel, V.; Guseva Canu, I.; Goulet, V.; Bayart, S.; Calvez, T.; Castet, S.; Dalibard, V.; Demay, Y.; Frotscher, B.; et al. FranceCoag: A 22-Year Prospective Follow-up of the National French Cohort of Patients with Inherited Bleeding Disorders. *Eur. J. Epidemiol.* **2019**, *34*, 521–532. [CrossRef]
31. Giangrande, P.; Calizzani, G.; Menichini, I.; Candura, F.; Mannucci, P.M.; Makris, M. The European Standards of Haemophilia Centres. *Blood Transfus* **2014**, *12* (Suppl. S3), s525–s530. [CrossRef] [PubMed]
32. Parker, C.S.; Tsai, J.; Siddiqi, A.-A.; Atrash, H.K.; Richardson, L.C. Meeting the Emerging Public Health Needs of Persons with Blood Disorders. *Am. J. Prev. Med.* **2014**, *47*, 658–663. [CrossRef] [PubMed]
33. National Blood Authority. Guidelines for the Management of Haemophilia in Australia. Available online: <https://www.blood.gov.au/haemophilia-guidelines> (accessed on 2 November 2021).
34. Srivastava, A.; Brewer, A.K.; Mauser-Bunschoten, E.P.; Key, N.S.; Kitchen, S.; Llinas, A.; Ludlam, C.A.; Mahlangu, J.N.; Mulder, K.; Poon, M.C.; et al. Guidelines for the Management of Hemophilia. *Haemophilia* **2013**, *19*, e1–e47. [CrossRef] [PubMed]
35. Van Balen, E.C.; Krawczyk, M.; Gue, D.; Jackson, S.; Gouw, S.C.; van der Bom, J.G.; Sawatzky, R. Patient-Centred Care in Haemophilia: Patient Perspectives on Visualization and Participation in Decision-Making. *Haemophilia* **2019**, *25*, 938–945. [CrossRef]
36. Konkle, B.A.; Skinner, M.; Iorio, A. Hemophilia Trials in the Twenty-First Century: Defining Patient Important Outcomes. *Res. Pract. Thromb. Haemost.* **2019**, *3*, 184–192. [CrossRef]
37. Potì, S.; Palareti, L.; Cassis, F.R.; Brondi, S. Health Care Professionals Dealing with Hemophilia: Insights from the International Qualitative Study of the HERO Initiative. *J. Multidiscip. Healthc.* **2019**, *12*, 361–375. [CrossRef]
38. Pollard, D.; Harrison, C.; Dodgson, S.; Holland, M.; Khair, K. The UK Haemophilia Specialist Nurse: Competencies Fit for Practice in the 21st Century. *Haemophilia* **2020**, *26*, 622–630. [CrossRef]
39. Contributor, N.T. The Changing Role of the Specialist Haemophilia Nurse. *Nurs. Times* **2021**, *117*, 50–52.
40. Khair, K.; Pollard, D.; Harrison, C.; Hook, S.; O'Driscoll, M.; Holland, M. HOw Patients View Extended Half-Life Products: Impressions from Real-World Experience (The HOPE Study). *Haemophilia* **2019**, *25*, 814–820. [CrossRef]
41. Hemophar—Hemophar. Available online: <https://hemophar.fr> (accessed on 2 November 2021).
42. Weyand, A.C.; James, P.D. Sexism in the Management of Bleeding Disorders. *Res. Pract. Thromb. Haemost.* **2021**, *5*, 51–54. [CrossRef]
43. Van Galen, K.P.M.; d'Oiron, R.; James, P.; Abdul-Kadir, R.; Kouides, P.A.; Kulkarni, R.; Mahlangu, J.N.; Othman, M.; Peyvandi, F.; Rotellini, D.; et al. A New Hemophilia Carrier Nomenclature to Define Hemophilia in Women and Girls: Communication from the SSC of the ISTH. *J. Thromb. Haemost.* **2021**, *19*, 1883–1887. [CrossRef]
44. Benson, G.; Auerswald, G.; Dolan, G.; Duffy, A.; Hermans, C.; Ljung, R.; Morfini, M.; Šalek, S.Z. Diagnosis and Care of Patients with Mild Haemophilia: Practical Recommendations for Clinical Management. *Blood Transfus.* **2018**, *16*, 535–544. [CrossRef]

### 3. Discussion post publication

Cette modélisation du parcours permet de visualiser l'ensemble des acteurs pouvant intervenir auprès du patient ainsi que les lieux de prise en charge. Cependant, chaque patient a un parcours individualisé qui va dépendre de plusieurs paramètres (cf. figure 5).

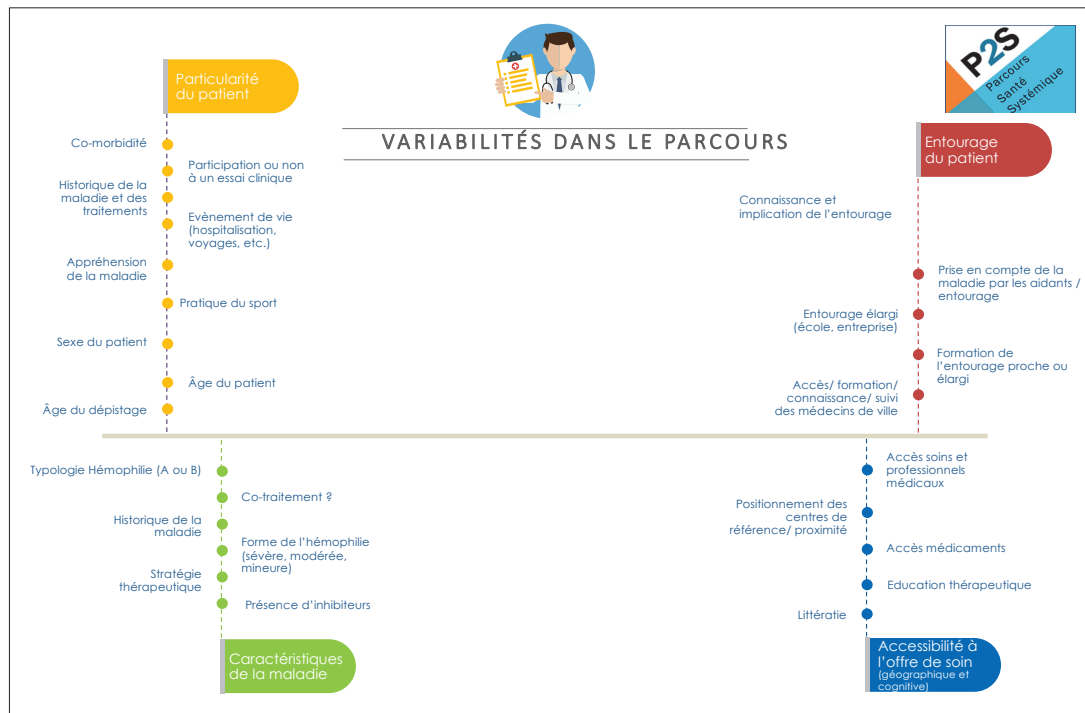


Figure 5 : Facteurs de variabilité dans le parcours du patient hémophile.

Malgré un réseau de soin bien structuré, couvrant une grande partie du territoire (cf. figure 6) (83), l'accessibilité à l'offre de soin reste un facteur de variabilité ayant un impact sur le parcours individuel. Une étude menée sur l'accessibilité et le parcours de soins des patients hémophiles en Bretagne a mis en évidence qu'il pouvait exister des barrières à l'accessibilité aux soins, de composantes sociale et cognitive ; notamment, la biographie, le vécu de la maladie, la relation de confiance avec l'équipe médicale (91). Une autre étude menée sur l'accessibilité spatiale aux FAH, a mis en évidence, dans un contexte d'urgence, un accès inégal au traitement (92).

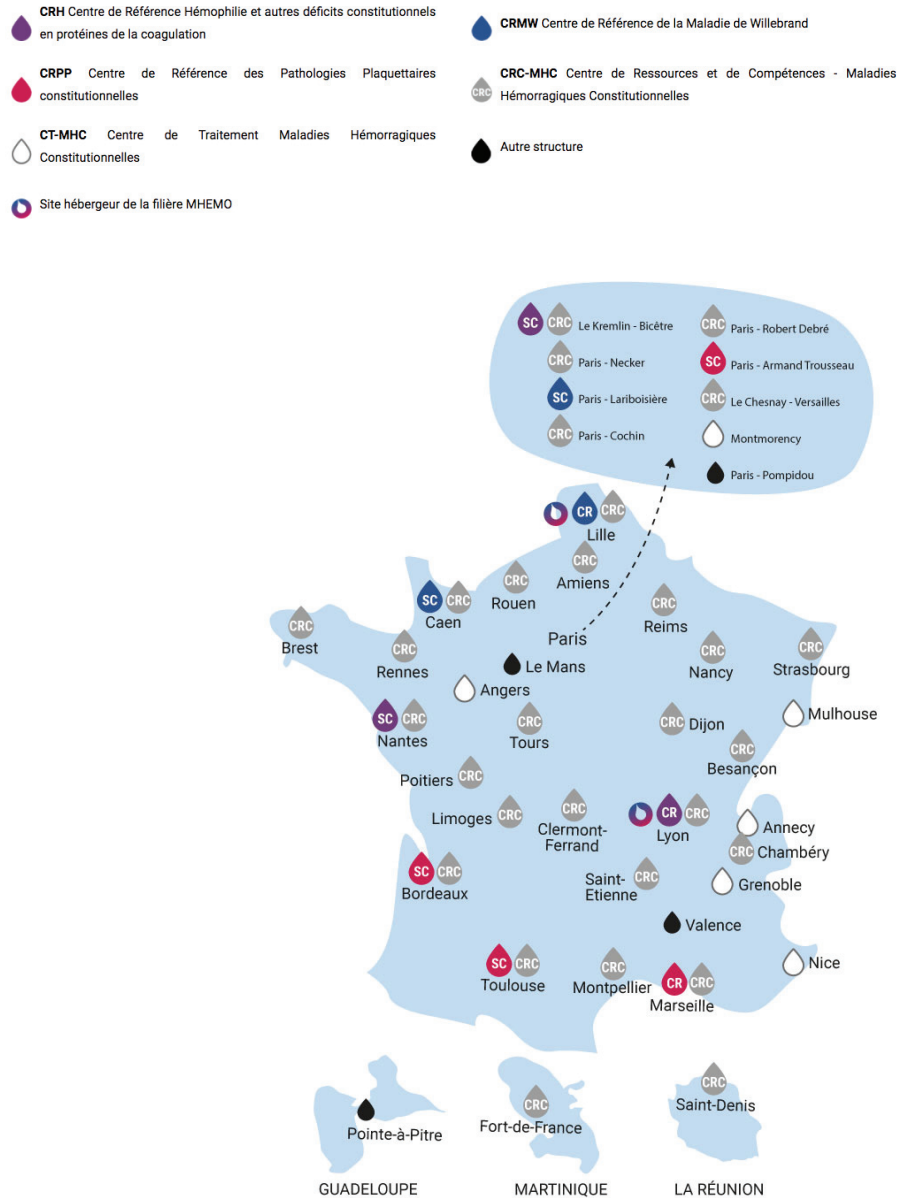


Figure 6 : Répartition des centres de traitements de l'hémophilie en France (site internet filière MHEMO).

Cette description de parcours intègre l'identification de zones de rupture. La fragilité des liens avec les autres services de soins (urgences, chirurgie – au sein du même hôpital ou d'un autre établissement de santé) et avec le médecin généraliste renforce l'importance de maintenir l'autonomie du patient dans la prise en charge de sa maladie. Parmi les impacts pressentis de l'innovation sur cette organisation de soins figurent la rupture dans la relation entre le patient et les équipes spécialisées, et la perte de conscience de la maladie. Le renforcement de la coordination des soins, de la formation des professionnels de santé et de l'accès aux programmes d'éducation

thérapeutiques sont des leviers en réponse à ces écueils pour sécuriser l'organisation des soins dans un contexte évolutif. Ces objectifs ont bien été intégrés aux missions de la filière MHEMO (93). Un des axes de travail de la filière concerne la modernisation du carnet de suivi patient et le développement du format numérique (94).

Dans le cadre de cet article, nous avons utilisé le terme parcours de soin. Pour rappel, il décrit la prise en charge du patient et les acteurs du système sanitaire hospitalier et ambulatoire qui interviennent dans cette organisation des soins (14). Le parcours de santé est une notion peu développée dans la littérature Anglo-Saxonne. Nous avons fait ce choix, pour une meilleure lisibilité. Cependant, certains éléments de ce parcours, peuvent être rattachés à la notion de parcours de santé voire du parcours de vie. Cela s'explique, notamment, par les caractéristiques de l'hémophilie. Malgré les progrès thérapeutiques, le handicap induit par les arthropathies hémophiliques chez les hémophiles sévères reste très présent. L'accompagnement médico-social est donc intégré à la prise en charge globale du patient (12). Un des CRC-MHC pouvait bénéficier de l'intervention d'une assistante sociale qui partageait son temps avec les autres services de l'hôpital. Un autre centre disposait, au sein de son équipe, d'un psychologue qui partageait également son temps auprès d'autres unités de soins. L'accompagnement du patient dans les démarches de dépôt de dossiers auprès des maisons départementales pour les personnes handicapées (MDPH) a également été évoqué par un CRC-MHC. L'histoire de la maladie, l'évolution du parcours du patient est également très présente dans les témoignages des professionnels de santé. Des problématiques relatives au parcours de vie tel que la scolarisation, les désinsertions professionnelles ont été des éléments moteurs de l'évolution de la prise en charge du patient, par le passé. La personnalisation du traitement du patient en fonction de son mode de vie est également intégrée à la prise en charge globale du patient. Cette difficulté à définir et délimiter les parcours n'est cependant pas spécifique de l'hémophilie (95). Il est nettement apparu au cours de différents projets conduits au sein du laboratoire de recherche Parcours Santé Systémique (P2S), que la description des parcours étudiés était régulièrement frontière entre ces différentes dimensions (soin, santé et vie). De nouvelles orientations ont été prises en 2021, permettant de redéfinir les axes de recherches selon une approche plus globale de parcours en santé : parcours, systémique et innovation ; parcours, systémique et interactions ;

parcours, systémique et prévention. L'étude de l'impact de l'innovation dans ce parcours s'inscrit dans le projet du laboratoire, d'analyse, de modélisation, et de mise à disposition de systèmes d'aide à la décision aux acteurs institutionnels et de terrain, impliqués dans la prise en charge globale et systémique des patients selon une approche de parcours.

## **Synthèse deuxième partie**

Actuellement, le parcours de santé du patient hémophile est fortement lié au milieu hospitalier. En effet, l'organisation et la coordination des soins est assurée par les centres de traitement spécialisés dans la prise en charge de l'hémophilie, structures intégrées à des centres hospitaliers. En 2019, la dispensation des FAH et de l'emicizumab est réalisée par les pharmacies hospitalières. Les professionnels libéraux les plus impliqués sont les infirmières et les kinésithérapeutes. La famille est également fortement impliquée. Des zones de rupture et des pistes d'améliorations ont été identifiées au travers d'action de formation, d'éducation du patient, de coordination des soins et d'optimisation de l'accès aux soins. Des conséquences organisationnelles liées aux innovations qui impacteront le parcours du patient sont attendues (évolution des recommandations et des pratiques médicales, renfort de la coordination hôpital-ville, éloignement des patients du centre spécialisé, délivrance en pharmacie de ville, amélioration de la qualité de vie et perte de conscience de la maladie). Cet état des lieux confirme l'intérêt de développer des méthodes pour analyser l'impact organisationnel de l'innovation dans la prise en charge de l'hémophilie.

# Troisième partie : Impact organisationnel de l'innovation thérapeutique en hémophilie.

## 1. Innovation en hémophilie

### 1.1. L'innovation en santé

Selon l'organisation de coopération et de développement économiques (OCDE), l'innovation est définie comme étant un produit ou un processus (ou une combinaison des deux) nouveau ou amélioré qui diffère sensiblement des produits ou processus précédents (96). L'innovation intègre les concepts de nouveauté et de changement. La distinction entre l'innovation incrémentale et l'innovation de rupture est essentielle (97).

L'innovation en santé comprend l'innovation diagnostique et thérapeutique, l'innovation technologique et numérique, l'innovation organisationnelle et comportementale (98). L'innovation est incrémentale si elle n'entraîne pas de changement dans le processus de soin, ou de rupture si elle est à l'origine d'un changement significatif dans la prise en charge du patient (97). Dans sa doctrine d'évaluation de l'autorisation d'accès précoce, la Haute Autorité de Santé (HAS) qualifie un médicament susceptible d'être innovant, s'il représente une **nouvelle modalité de prise en charge de la maladie**, susceptible d'apporter une **évolution majeure ou un changement substantiel** dans la prise en charge, quel que soit le mécanisme d'action du médicament (nouveau ou non) et que ce soit **en termes d'efficacité** (y compris la qualité de vie), **de tolérance, de praticité ou de commodité d'emploi** ou **de parcours de soins** (impact organisationnel) (99). L'introduction d'une innovation dans un système de santé, doit prendre en compte les caractéristiques de l'innovation, l'impact de l'innovation dans ce système, et les modalités de diffusion.

### 1.2. L'innovation thérapeutique en hémophilie

En 2019, de nouvelles thérapies qui présagent une évolution favorable dans la prise en charge de l'hémophilie sont ou vont être mises à disposition. De par leurs caractéristiques (cf. tableau 3), elles constituent des innovations thérapeutiques ou des médicaments susceptibles d'être innovants et pouvant faire évoluer la prise en charge des patients en termes (10,100–102) :

- d'efficacité, y compris la qualité de vie : voie d'administration moins contraignante (sous cutanée), efficace dans l'hémophilie A et B, certaines thérapies sont moins immunogènes que les facteurs substitutifs, thérapie curative
- de tolérance, praticité, commodité d'emploi : espacement des administrations
- de parcours de soin : diminution du recours aux soins (thérapie curative), modification du circuit de dispensation (anticorps disponibles en pharmacie de ville)

**Tableau 3 : Innovations thérapeutiques en hémophilie en essai clinique de phase III ou commercialisées en 2022.**

Traitement	Classe pharmaco-thérapeutique	Caractéristique	Évolution prise en charge
<b>Mécanisme d'action connu de substitution ou de contournement</b>			
<b>Efanesoctocog alfa (BIVV001)</b>	FVIII de coagulation sanguine	FVIII recombinant associé à une protéine de fusion XTEN™ à demi-vie allongée	<u>Hémophilie A</u> : prolonge la protection contre les saignements, diminution du nombre d'injections par voie IV
<b>Marzeptacog (MarzAA)</b>	FVIIa de coagulation	FVIIa recombinant modifié, avec une activité catalytique augmentée à demi-vie allongée, administré par voie SC	<u>Hémophilie A et B avec inhibiteur</u> : prolonge la protection contre les saignements, diminution du nombre d'injections, voie d'abord moins contraignante
<b>Mécanisme d'action nouveau non substitutif (stratégie de contournement ou thérapie génique)</b>			
<b>Emicizumab</b>	Anticorps monoclonal bispécifique	Anticorps qui se lie au FIX activé et au FX pour restaurer la fonction du FVIII. Molécule à demi-vie allongée, administré par voie SC	<u>Hémophilie A, dont patients avec inhibiteurs</u> : efficace chez les patients avec inhibiteur, prolonge la protection contre les saignements, diminution du nombre d'injections, voie d'abord moins contraignante, modification du circuit de dispensation
<b>Mim8 (NNC0365-3769)</b>	Anticorps monoclonal bispécifique	Anticorps qui se lie au FIX activé et au FX pour restaurer la fonction du FVIII. Molécule à demi-vie allongée, administrée par voie SC	<u>Hémophilie A, dont patients avec inhibiteurs</u> : efficace chez les patients avec inhibiteur, prolonge la protection contre les saignements, diminution du nombre d'injections, voie d'abord moins contraignante, modification du circuit de dispensation
<b>Concizumab</b>	Anticorps monoclonal	Anticorps dirigé contre le TFPI. Molécule à demi-vie	<u>Hémophilie A et B</u> : efficace chez les patients avec inhibiteur, prolonge la protection contre les



		allongée, administrée par voie SC	saignements, diminution du nombre d'injections, voie d'abord moins contraignante, modification du circuit de dispensation
<b>Marstacimab (PF-06741086)</b>	Anticorps monoclonal	Anticorps dirigé contre le TFPI. Molécule à demi-vie allongée, administrée par voie SC	<u>Hémophilie A et B</u> : efficace chez les patients avec inhibiteur, prolonge la protection contre les saignements, diminution du nombre d'injections, voie d'abord moins contraignante, modification du circuit de dispensation
<b>Futisiran (ALN-AT3SC)</b>	ARN interférant	Séquence nucléotidique qui agit contre l'antithrombine. Molécule à demi-vie allongée, administrée par voie SC	<u>Hémophilie A et B</u> : efficace chez les patients avec inhibiteur, prolonge la protection contre les saignements, diminution du nombre d'injections, voie d'abord moins contraignante, modification du circuit de dispensation
<b>Valoctocogene roxaparvovec (BMN 270)</b>	Thérapie génique	Transfert du gène du FVIII par le vecteur AAV	<u>Hémophilie A</u> : thérapie curative, diminution du recours aux soins
<b>Giroctocogene fitelparvovec (PF-07055480)</b>	Thérapie génique	Transfert du gène du FVIII par le vecteur AAV	<u>Hémophilie A</u> : thérapie curative, diminution du recours aux soins
<b>Fidanacogene elaparvovec (PF-06838435)</b>	Thérapie génique	Transfert du gène du FIX par le vecteur AAV	<u>Hémophilie B</u> : thérapie curative, diminution du recours aux soins
<b>Etranacogene dezaparvovec (AMT-061)</b>	Thérapie génique	Transfert du gène du FIX par le vecteur AAV	<u>Hémophilie B</u> : thérapie curative, diminution du recours aux soins

AAV : Adeno-Associated Virus ; FVIII : facteur VIII ; FVIIa : facteur VII activé ; FIX : facteur IX ; FX : facteur X ; IV : intraveineuse ; SC : sous cutanée ; TFPI : inhibiteur de la voie du facteur tissulaire

Les évolutions attendues sur la prise en charge du patient permettent de qualifier ces thérapies d'innovation de rupture.

## 2. Évaluation de l'impact de l'innovation thérapeutique sur l'organisation de la prise en charge de l'hémophilie selon une approche d'aide à la décision multicritères

La HAS définit l'impact organisationnel comme étant un effet, une conséquence, un résultat, une répercussion, produit par la technologie de santé sur les caractéristiques et le fonctionnement d'une organisation ou d'un ensemble d'organisations (entendu comme un acteur individuel ou collectif). L'impact peut être positif ou négatif si une

plus-value ou une moins-value liée à l'implantation ou à la diffusion de l'innovation thérapeutique est mise en évidence (103).

Nous avons souhaité mettre en œuvre une méthode d'évaluation de l'impact organisationnel en santé, développée par le laboratoire P2S (Parcours santé systémique) (104), pour analyser l'impact de l'innovation sur le parcours du patient hémophile. Cette méthode, SIMIOS (simulation de l'introduction d'une innovation dans le système de production de scores d'impact organisationnel), est construite selon une approche quantitative d'analyse de décision multicritère (MCDA). Son originalité est fondée sur l'utilisation d'une méthode de choix des critères de l'organisation à analyser, combinée à une méthode de pondération de ces critères par classements par paires des alternatives (PAPRIKA – Potentially All Pairwise Rankings of all possible Alternatives).

Cette méthode permet, à partir de critères qualitatifs, de produire des données quantitatives, par le calcul de scores d'impacts organisationnels.

La méthode de choix des critères a été construite à l'aide d'une revue de la littérature qui a permis d'élaborer une liste de critères organisationnels. Ces critères sont regroupés en 5 catégories : activités, environnement, personnes, structure, technologies (105).

Deux expérimentations ont été conduites en utilisant cette méthodologie. La première a réuni 7 experts, spécialisés dans l'organisation des soins ou dans la prise en charge de l'œdème maculaire diabétique, pour évaluer l'impact organisationnel de l'usage des implants aux corticoïdes et des injections intra-vitréennes d'inhibiteurs du facteur de croissance vasculaire (VEGF) sur le parcours de santé des patients atteints d'œdème maculaire diffus (104). La seconde a permis à 8 experts, spécialisés dans l'organisation des services ou dans la médecine d'urgence, d'évaluer l'impact organisationnel du méthoxyflurane, au sein des services d'urgence, selon une introduction isolée ou encadrée par un parcours de soins en traumatologie (106).

Dans le cadre de notre étude, nous avons souhaité faire intervenir les professionnels de santé des centres de traitement de l'hémophilie qui ont permis de modéliser le parcours du patient hémophile. Cette étude se place donc du point de vue du centre

spécialisé dans la prise en charge de l'hémophilie. L'article suivant présente l'expérimentation menée auprès du CRC-MHC de Chambéry.

**2.1. Article : Multiple criteria decision analysis for therapeutic innovations in a hemophilia care center: the organizational impact of innovation in hemophilia care management**

**Article soumis**

**Multiple criteria decision analysis for therapeutic innovations in a hemophilia care center: the organizational impact of innovation in hemophilia care management.**

**Beny, K., Dubromel, A., du Sartz de Vigneulles, B., Gay, V., Negrier, C., & Dussart, C.**

***Plos one. Manuscript Number PONE-D-21-37437***

**Title**

**Multiple criteria decision analysis for therapeutic innovations in a hemophilia care center: the organizational impact of innovation in hemophilia care management.**

**Short title**

Organizational impact of innovation and hemophilia care management.

**Authors**

Karen Beny<sup>1, 2¶</sup>, Amélie Dubromel<sup>2¶</sup>, Benjamin du Sartz de Vigneulles<sup>1¶</sup>, Valérie Gay<sup>3</sup>, Claude Negrier<sup>4</sup>, Claude Dussart<sup>1, 2\*</sup>

<sup>1</sup>UR 4129, Health Systemic Process, University Claude Bernard Lyon1, University of Lyon, Lyon, France.

<sup>2</sup> Central Pharmacy, Lyon Public Hospices, Lyon, France.

<sup>3</sup> Hemophilia Care Center, Métropole Savoie Hospital, Chambéry, France.

<sup>4</sup> Reference center on hemophilia and other constitutional hemorrhagic diseases, Groupement Hospitalier Est, Lyon Public Hospices, Lyon, France

\* Corresponding author:

E-mail: [karen.beny@chu-lyon.fr](mailto:karen.beny@chu-lyon.fr) (KB)

¶These authors contributed equally to this study

## Abstract

**Background:** Several innovative drugs liable to lead to changes in healthcare organization are or soon will be available for the management of hemophilia. Analyzing their implementation can shed further light on healthcare decision-making, to anticipate changes and risk of breakdown in the patient's care pathway.

**Methods:** Multiple criteria decision analysis (MCDA), based on IPSOR recommendations, was used to assess the organizational impact of innovation in hemophilia care management. The MCDA process designed for this specific context involved ten French experts in hemophilia care management (physicians, nurses, pharmacist, physiotherapist and psychologist) in the hemophilia care center of Chambéry, in the Rhône-Alpes Region of France. The study involved seven steps: (i) defining the decision problem; (ii) selecting and structuring criteria; (iii) assessing the relative weight of each criterion with software-assisted simulation based on pairwise comparisons of different organizational change scenarios; (iv) measuring the performance of the selected innovations; (v) scoring alternatives; (vi) calculating aggregate scores; (vii) discussion. The endpoint was to determine the expected overall organizational impact on a 0-100 scale.

**Results:** Seven organizational criteria were selected. "Acceptability for patient/caregiver/association" was the most heavily weighted. Factor VIII by subcutaneous route obtained the highest aggregate score: i.e., low impact on care organization (88.8 out of 100). The innovation with strongest organizational impact was gene therapy (27.3 out of 100).

**Conclusion:** This approach provided a useful support for discussion, integrating organizational aspects in the treatment decision-making process, at healthcare team level. The study needs repeating in a few years' time and in other hemophilia centers.

### Keywords

Multiple criteria decision analysis, decision-making, organizational impact, hemophilia, patient care management, therapeutic innovation.

## Introduction

Until the turn of the 21<sup>st</sup> century, hemophilia treatment basically consisted in repeated intravenous replacement of the deficient coagulation factor [1]. For some years now, new therapies have been emerging with different, non-replacement action mechanisms, less burdensome administration route (subcutaneous), longer action duration and, in the case of gene therapy, a curative aim [2-5]. Some are real technological innovations liable to disrupt care organization and/or patients' care pathways. Management of hemophilia, which is a rare condition, is highly structured and governed by guidelines for treatment and care organization. Patients are managed in specialized structures ensuring global multidisciplinary care. In France, the structures are hospital-based and the clotting factor concentrates are available only in hospital pharmacies. The patient's pathway is thus highly hospital-centered; but this is expected to change, as, in France, new treatments become available in community pharmacies, closer to the patient. These less burdensome treatments and accompanying clinical improvements are liable to move care away from specialized structures and to involve new actors in patient management [6]. To maintain optimal secure care, these organizational impacts need to be studied to accompany the changes in pathway.

Introducing an innovation impacts both the organization governing it and its environment [7]. The organizational aspect is still not fully taken into account, but is emerging as one of the key aspects of the decision-making process, alongside the clinical and medico-economic aspects. Assessment of therapeutic innovations (healthcare products, acts, care organization) does not at present take account of all aspects of healthcare organization, and this can lead to irrational decisions and non-optimal use of resources. A study with 53 European hospital managers showed that organizational aspects of new treatments were considered among the most relevant information for decision-making, with safety, clinical and economic aspects [8].

This finding has led to a need for effective decision support tools to enable a systemic approach to decision-making issues [9]. According to a special task force, to identify, collect and structure information required by those making judgments to support the deliberative process, particularly in the field of health, using a multiple criterion decision analysis (MCDA) is a correct route to go down [10]. Developed in the 1970s and widely used in non-medical fields such as agriculture, energy and marketing [11-13], MCDA approaches have spread to the health field since the 2000s [14]. MCDA is especially appropriate to

questions requiring a range of relevant but often heterogeneous criteria to be taken on board. It facilitates strategic and operational decision-making in fuzzy or unstable settings, identifying the decision-making problem and shedding useful light on complex issues by implementing a number of alternatives. It also has the advantage of taking account of all relevant aspects (systemic approach), in a multidisciplinary setting, stimulating exchange in a structured decision-making process and enhancing the transparency and rationality of the decisions. To cite different examples of the value of using this methodology: the Latin American Federation of the Pharmaceutical Industry (FIFARMA) stated that MCDA should strongly be considered as a tool to support Health Technology Assessment (HTA) [15]; and MCDA has been recognized as a relevant approach by the independent expert advisory committee of the Canadian Health Ministry in the context of drug reimbursement decision-making [16]. Recently, the French National Authority for Health (HAS) published, in December 2020, a methodology guide about organizational impact map for health technology assessment based on an MCDA approach [17]. In the case before us, the MCDA approach has already been used in the evaluation of the organizational impacts of a therapeutic innovation, such as in acute pain management in an emergency department [9]. Despite some limitations of modeling, this demonstration provided conclusive results. To our knowledge, MCDA has never been applied to hemophilia innovations. Hemophilia management requires complex structured organization comprising specialized multidisciplinary teams with numerous interfaces with the various actors involved in patient management. Many parameters are relevant to treatment decision-making: type of hemophilia, severity, comorbidities, age, and the patient's personal experience [18]. Introducing several innovations in this context is liable to induce changes in care management organization.

This context appears appropriate to develop the MCDA methodology for the assessment of the organizational impacts of a therapeutic innovation. In our view, this seems relevant because the more complex the system, the greater the uncertainty, especially in biopsychosocial models [19]. Moreover, working to reduce uncertainty will also improve the accompaniment of innovation-induced change, and make greater use of the benefits for improved health.

Thus, we conducted a pilot study in a single hemophilia care center to evaluate the organizational impact of innovation, using MCDA.

## Materials and methods

The Scientific and Ethical Committee of Hospices Civils de Lyon IRB n° 00013204 (Lyon, France) examined the protocol registered under file number 21\_322 and waived the requirement for ethics approval. According to French regulations and General Data Protection Regulation, all participants are informed and given the right to object. Since no medical or personal data was collected, informed oral consent was collected during the first meeting and documented in the meeting report.

The study methodology conformed to that of Lvovschi et al [9]. The good practice guidelines of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) for the implementation of MCDA by health professionals were followed. Quantitative MCDA was used, as its methodology is well described, it is mainly used in the health field, and it has the advantage of providing aggregate scores that facilitate decision-making.

Seven steps, following the ISPOR quantitative MCDA approach, were followed: (i) defining the decision problem, (ii) selecting and structuring criteria, (iii) weighting criteria, (iv) measuring performance of alternatives, (v) generating a performance score, (vi) calculating aggregate scores, (vii) and deliberation [20, 21].

### Defining the decision problem

The main study objective was to assess the impact of an innovation on the organization of care management of hemophilia patients. Secondary objectives were to define the main criteria underlying this organization and to collect the opinions of those involved regarding the interest of the MCDA approach. The analysis was performed from the point of view of health professionals specializing in hemophilia. Through this procedure organizational impact scores were produced to determine the impact of an innovation on the organization of care: weak impact, requiring minor changes, or strong impact requiring considerable changes.

A multidisciplinary expert group was set up. Inclusion criteria comprised (i) involvement in patient management in the center, (ii) familiarity with care organization, and (iii) being a medical or non-medical health professional. This led to 10 inclusions: 3 physicians, 3 nurses, 2 pharmacists, 1 physiotherapist and 1 psychologist. The study was conducted by a research team with experience in MCDA.



The study took place in the hemophilia treatment center of Chambéry in the Auvergne-Rhône-Alpes area of France, from January to June 2021, with 2 face-to-face meetings of 2 hours each and a remote individual work session (Fig 1).

**Fig 1. Description of the MCDA process assessing the organizational impact of innovations.**

In the first meeting, the MCDA approach and its interest for assessing the organizational impact of innovations were presented to the group, which then chose to score the organizational impact of the 6 therapeutic innovations shown in Table 1 [2,3,5,22,23].

**Table 1. Alternatives selected by the expert group.**

Therapy	Type of therapy	Innovative characteristic	Access to therapy
BIVV001	Replacement (recombinant factor VIII)	Fusion protein with XTEN polypeptides to extend half-life	Clinical trial (phase III) (hemophilia A)
OCTA101	Replacement (recombinant factor VIII)	Subcutaneous anti-hemophilia factor	Clinical trial (phase I/II) (hemophilia A)
emicizumab	Non-replacement (bispecific antibodies mimicking factor VIII action)	Action mechanism: enhancing coagulation. Long half-life. Subcutaneous route	Marketed (hemophilia A including patients with inhibitors)
concizumab	Non-replacement (anti-TFPI monoclonal antibodies)	Action mechanism: rebalancing coagulation. Long half-life. Subcutaneous route	Clinical trial (phase III) (hemophilia A and B including patients with inhibitors)
futisiran	Non-replacement (RNA interference against antithrombin)	Action mechanism: rebalancing coagulation. Long half-life. Subcutaneous route	Clinical trial (phase III) (hemophilia A and B including patients with inhibitors)
volactocogene roxaparovec girectocogene fitelparovec fidanacogene elaparovec etranacogene dezaparovec	Gene therapy	Healthy gene introduced in a single administration	Clinical trial (phase III) (hemophilia A and B including patients with inhibitors)

**Selecting and structuring criteria**

Organizational criteria were selected by the group from a list based on a review of the literature, and grouped in 5 domains: task, surrounding, peoples, structure and technology [24]. Each expert consulted the criteria for each domain to select those that seemed relevant with respect to the predetermined

issue. If the proposed criteria did not seem adequate, they could add one in a “free text” field. They were asked to select at least 1 per domain and not more than 8 criteria per domain.

Criteria were validated by consensus after this individual selection stage in the first meeting. The performance levels for each criterion was then established by consensus.

## Weighting criteria

Weighting used the PAPRIKA method (*Potentially all pairwise rankings of all possible alternatives*), a method to reveal preferences integrated in an on-line software (1000minds Ltd, Dunedin, New Zealand) [25]. The principle is based on pairwise comparison between scenarios, assessing two criteria at a time and assuming all others to be equal. Before weighting a criterion, particular attention should be paid to performance level: low, intermediate, high. For the study, each expert chose the situation they would prefer, answering the following question: “In the context of a novel hemophilia treatment, which situation would you prefer (in terms of impact on the organization of care)?” The upper limit thus corresponded to the lowest-impact situation and the highest weighting.

An explanatory notice was drawn up to optimize use of the tool. The experts provided their individual preference via the software. The mean weighting was used to calculate the aggregate score.

## Measuring performance of alternatives

The second meeting reviewed the main characteristics of the innovations according to the current state of knowledge. The performance level of the alternatives was then assessed by consensus after a step of individual assessment.

## Scoring alternatives and calculating aggregate scores

The performance scores and aggregate score of each innovation were calculated automatically by the PAPRIKA software after entering the performance levels validated by the expert group.

The method for aggregating weightings and performance levels most often used in the health field is the weighted sum method:

$$S(a) = \sum_{i=1}^n w_i s_i(a)$$

where  $S(a)$  is the aggregate score,  $w$  the relative weight of the criterion, and  $s_i(a)$  the performance score for alternative  $A$  for criterion  $i$ .

## Results

### Choice and description of criteria

Eight criteria were identified as priorities in the first meeting: 2 in the “task” domain, 1 in “surrounding”, 1 in “peoples”, 1 in “structure” and 2 in “technology”. The “structure” criterion (innovation matching network objectives) was eliminated in the assessment meeting; at care-unit level, it is rather a precondition for introducing an innovation rather than a criterion that varies with department organization depending on the innovation in question. Performance levels per criterion ranged between 3 and 4; Table 2 shows criteria and performance levels.

**Table 2. Criteria for evaluation of the organizational impact.**

Field	Criteria	Items	Item definitions
Task	Number of emergency or unscheduled consultations	Strong increase	Increase in number of emergency and unscheduled consultations
		Increase	Increase in number of unscheduled consultations
		No change	No change
		Decrease	Decrease in number of emergency consultations
		Strong decrease	Decrease in number of emergency and unscheduled consultations
	Change in patient recruitment	Complexification	Need for additional decision criteria
No change		No change	
Simplification		Innovation meeting non-covered therapeutic need	
Surrounding	Number of pathway or interface actors	Increase	New actors along pathway
		No change	No change
		Decrease	Fewer actors along pathway
Peoples	Medical and non-medical personnel training	Considerable	Very complex theoretical and practical training requiring development of several supports; long training (several days)
		Classical or standard	Complex theoretical and practical training requiring development of a single support accessible to all types of health professional; duration <1 day.
		Lightened	Simple theoretical and practical training requiring no new support; duration negligible (<1h)
		None	No training required
Structure	Acceptability for patient/care-giver/association	None	No contribution in terms of efficacy, tolerance, practicality, adherence
		Weak	Improves 1 criterion of efficacy, tolerance, practicality, adherence
		Moderate	Improves 1 or 2 criteria of efficacy, tolerance, practicality, adherence
		Strong	Improves several criteria of efficacy, tolerance, practicality, adherence
Technology	Supply (product, associated devices)	Very complex	Several ordering procedures for products and devices, different supply procedures and supply times
		Complex	One additional step, easy to include in current procedures

	Simple	No change
Complexity of innovation and informed choice	Very complex	Action mechanism hard to understand even for professionals; difficult to popularize
	Complex	Action mechanism more difficult to popularize
	Simple	Action mechanism easy to explain

## Weightings of criteria

The experts made between 46 and 84 explicit comparisons in a median 14 minutes (range, 9-120 min). Those who took longest (55 and 120 minutes) did not complete the analysis, due to interruption: 1 nurse (who began again), and 1 physiotherapist; the physiotherapist's partial analysis was not taken into account in weighting the criteria.

The 3 criteria with the strongest weightings were "acceptability for patient/care-giver/association" (weight: 31.4%), "number of emergency or unscheduled consultations" (weight: 20.3%) and "complexity of the innovation and informed choice" (weight: 16.6%). Figure 2 shows criterion weightings.

**Fig 2. Mean and individual weighting per criterion.**

## Assessment of organizational impact of innovations

Alternatives were assessed by 4 of the experts: 1 physician, 2 nurses and 1 pharmacist. Responses varied according to profession and individual factors of understanding the criteria and knowledge of the innovation. After compiling individual results, discrepancies were discussed and consensus was reached for all innovations. The "number of emergency or unscheduled consultations" criterion had the same score for all innovations (13.3 points) except for gene therapy (18.7 points). This was accounted for by the small number of emergency or non-scheduled consultations in everyday practice, leaving little room for improvement on this criterion. Treatments were presumed to be effective in the light of the state of knowledge at the time of the study. Thus, no deterioration in this criterion was expected. Responses to the "supply" criterion revealed a need for better definition, taking account of the laboratory supplying the treatment. For treatments still at the stage of clinical trials, supply modalities were difficult to determine. Obviously, the experts assessed this criterion taking account of the laboratory's expertise: hindsight on the knowledge of the pathology and patients' needs in terms of associated devices and the ability to set up emergency supply routes. One innovation could not be assessed on all criteria, as the

experts lacked knowledge of the treatment. The 2 innovations with the highest aggregate scores (i.e., low impact on care organization) were subcutaneous recombinant anti-hemophilia factor (87/100) and very long action recombinant anti-hemophilia factor (88.8/100). Low scores (i.e., strong impact) were attributed to gene therapy (27.3/100) and anti-antithrombin RNA (21.9/68.3); their acceptability was deemed low and the innovation was considered difficult to explain in securing informed patient choice. Table 3 shows aggregate scores per innovation.

**Table 3. Organizational impact scores per innovation.**

	<b>BIVV001</b>	<b>OCTA101</b>	<b>emicizumab</b>	<b>concizumab</b>	<b>futisiran</b>	<b>gene therapy</b>
Acceptability	31.4	31.4	31.4	19.3	8.6	8.6
Number of consultations	13.3	13.3	13.3	13.3	13.3	18.7
Complexity	16.6	16.6	8.1	8.1	0.0	0.0
Supply	11.7	11.7	6.1	11.7	0.0*	0.0
Training	7.7	7.7	7.7	7.7	0.0*	0.0
Recruitment	3.9	5.7	0.0	0.0	0.0*	0.0
Number of actors	2.4	2.4	0.0	0.0	0.0*	0.0
Aggregate score	87	88.8	66.6	60.1	21.9	27.3

\* In the absence of sufficient data in the current state of knowledge

## Discussion

The MCDA method enabled an expert group to attribute organizational impact scores for each study innovation. The method assessed the organizational impact of innovations and identified useful points for reflection for a subsequent more qualitative analysis of the nature of such organizational changes. From the point of view of the experts, the acceptability for patients/caregiver/association, the number of emergency and unscheduled consultations and the complexity of the innovation were the main criteria determining organizational impact. Gene therapy and anti-antithrombin RNA were the innovations with the greatest organizational impact, notably due to poor acceptability and high complexity hindering shared informed decision-making. Acceptability is a multifactorial criterion that may be related more to the patient and their experience and life than to the innovation itself. At patient level, individual variation in organizational impact score can be expected due to the strong weighting of this criterion. In a qualitative study in 20 hemophilia patients, 40% were very favorable and 35% favorable toward gene therapy, after information delivered ahead of the interview [26]. Other studies stressed the need to develop means of training or communication to facilitate shared decision-making [27-29], in agreement with the present expert group's opinion regarding the importance of information for shared decision-

making in hemophilia management. An innovation that is complex to explain may require setting up new explanatory tools, impacting care-unit organization. In contrast, innovations consisting in replacement showed the least organizational impact, although this is to be read in the context of the study situation and cannot be directly extrapolated to other hemophilia centers. Although hemophilia management is highly structured and coordinated, there may be organizational differences between centers according to their geographic situation and history. It would be useful to repeat the present study in other centers, to analyze variations in choice of relevant organizational criteria and possible differences in impact according to care organization and geographical region. This could complement pathway analysis, with optimization according to organizational specificities.

The present study contributes to the early phase of assessment of MCDA in organizational impact in the health field. In this regard, several limitations are to be borne in mind.

Regarding the number of experts in the group, two other studies were performed with the same method, comprising 8 and 7 experts respectively [9, 30]. However, studies need repeating to test the method in larger groups so as to resolve issues of heterogeneity and assess varied alternatives.

No patients were included in the group, although patients play a growing role in decisions affecting their health. Including them in the decision-making process is coherent with the development of pathway-based approaches and of interactions with professionals to achieve transverse dialogue. The present study will be followed up by a qualitative study in patients regarding their perception of the impact on their care organization [31]. Finally, training participants is essential, and in the present study the experts received no specific training, although the MCDA method was presented at the outset of the study.

Regarding the PAPRIKA weighting method, several authors reported that users could find it difficult to decide about certain scenarios. They find it difficult to choose between two alternatives while setting aside important criteria not involved in the proposed scenarios. The present expert group did not raise this issue. Goetghebeur et al. also reported that some users found it hard to express their own point of view rather than projecting into an institutional or social perspective. The perspective in the present study was that of the treatment center. PAPRIKA is an ordinal method, more robust than those used in grading scales for decision aid such as EVIDEM (Evidence and Value: Impact on DEcisionMaking) or Matrix4Value® [32-34]. It avoids several biases inherent to grading scales and makes comparison of weightings more reliable. The problem of individual perception of the scale is circumvented. And

comparing two alternatives strictly in terms of two criteria prevents the user concentrating on only one part of the criteria.

The individual preferences expressed by the experts were seen as homogeneous by the group as a whole. However, individual weightings were closer for the criterion with the greatest weight (acceptability). Other authors likewise reported comparable weightings between assessors for the criteria judged more important; in the present study, individual weightings for criteria judged to be of intermediate importance (training and supply) were more divergent. This was also found by Goetghebeur et al. and Martelli et al.. According to Goetghebeur et al., divergences in weighting corresponded to varying individual perceptions and representations, and were not an obstacle; rather, they contribute to the exchanges generating consensus. These methods are interesting as they reveal disagreements between participants.

The same experts determined the weightings of the criteria and assessed the alternatives on these criteria. Other authors proceeded in the same way; however, Sampietro-Colom. et al. suggested that this could introduce bias. The Matrix4value® method uses two groups of experts; but this requires having sufficient human resources.

A question arises concerning maintaining non-discriminating criteria in assessing alternatives. In the present study, number of consultations was non-discriminating between the innovations with the exception of gene therapy. However, these criteria still have an impact. Increasing the number of performance levels for these criteria could confirm or discount their non-discriminating character. Moreover, in case of doubt regarding a difference in performance between several alternatives for a given criterion, the same score was attributed, and the criterion became non-discriminating, without, however, being canceled. Opinions differ on this point. Martelli et al. and Sampietro-Colom et al. attributed a score of zero in case of doubt, whereas Goetghebeur et al. attributed a low score in the EVIDEM model.

No sensitivity analysis was performed in the present study. Our MCDA model had several sources of uncertainty, affecting all components [20-35]. Structural uncertainty was presumed to be low, as the weighting method and criterion value tree were established consensually. Uncertainty mainly came from using expert opinions as entry data. If a performance measure had been used, the choice between introducing an uncertainty criterion or an uncertainty analysis could have been discussed [20]. Oliveira et al. reported that different approaches to uncertainty analysis are used in MCDA to assess health

technologies [36]. Moreover, the present low level of structural uncertainty could be confirmed by scenario analysis [20]. Finally, heterogeneity of preference could be studied by calling upon other expert groups [20].

In the absence of any prior assessment of the impact of the selected innovations on the organization of hemophilia care, no comparison could be made between a previous assessment process and the present method, as proposed by Martelli et al. and Goetghebeur et al. [32, 33]. Simulations could be set up to this end.

## **Conclusion**

The interest of studying organizational impact is now recognized and including it in health technology assessment is a goal for the coming years. The idea of cost-effectiveness is now well understood by decision-makers. However, what choice should be made about an innovation of clear clinical efficacy but requiring changes in pathway organization and relations between actors? The distinction between medico-economic and organizational evaluation needs to be retained; but the study of organizational impact can enrich medico-economic evaluation. The question of level of evidence arises for the organizational dimension. Moreover, taking organizational impact into account complexifies the evaluation of innovations. Methods must be chosen that respect a balance between simplicity of implementation and methodological rigor. It is also important to decide at what point in the cycle of an innovation organizational impact can most usefully be assessed.

## **Acknowledgments**

We acknowledge the members of the hemophilia treatment center from Chambéry, especially Isabelle, Laurence, Odile, V. Favre, B. Steng, Dr Sylvestre, Dr Jailler and Dr Meyer for their participation in this study. We would like to thank Mr Iain McGill for his help in manuscript preparation.

## **Financial disclosure statement**

The authors received no specific funding for this work.



## References

1. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013;19(1):e1-47.
2. Croteau SE, Wang M, Wheeler AP. 2021 clinical trials update: Innovations in hemophilia therapy. *American Journal of Hematology*. 2021;96(1):128-44.
3. Butterfield JSS, Hege KM, Herzog RW, Kaczmarek R. A Molecular Revolution in the Treatment of Hemophilia. *Molecular Therapy*. 2020 Apr 8;28(4):997-1015.
4. Mahlangu J, Cerquiera M, Srivastava A. Emerging therapies for haemophilia - Global perspective. *Haemophilia*. 2018 May;24 Suppl 6:15-21.
5. Mancuso ME, Mahlangu JN, Pipe SW. The changing treatment landscape in haemophilia: from standard half-life clotting factor concentrates to gene editing. *The Lancet*. 2021 Feb 13;397(10274):630-40.
6. Hart DP, Kessler CM, Aledort L. Re-personalization and stratification of hemophilia care in an evolving treatment landscape. *Hematology*. 2019 Dec;24(1):737-41.
7. Fery-Lemonnier E. [Research and innovation: nine ways for the successful introduction of medical innovations]. *Rev hosp Fr (Paris)*. 2003;(493):25-31. French.
8. Kidholm K, Ølholm AM, Birk-Olsen M, Cicchetti A, Fure B, Halmesmäki E, et al. Hospital managers' need for information in decision-making – An interview study in nine European countries. *Health Policy*. 2015 Nov 1;119(11):1424-32.
9. Lvovschi VE, Maignan M, Tazarourte K, Diallo ML, Hadjadj-Baillet C, Pons-Kerjean N, et al. Multiple criteria decision analysis approach to consider therapeutic innovations in the emergency department: The methoxyflurane organizational impact in acute trauma pain. *PLOS ONE*. 2020 Apr 15;15(4):e0231571.
10. Thokala P, Duenas A. Multiple Criteria Decision Analysis for Health Technology Assessment. *Value in Health*. 2012 Dec 1;15(8):1172-81.
11. Gésan-Guiziou G, Alaphilippe A, Aubin J, Bockstaller C, Boutrou R, Buche P, et al. Diversity and potentiality of multi-criteria decision analysis methods for agri-food research. *Agron Sustain Dev*. 2020 Nov 16;40(6):44.
12. Steinhilber S, Geldermann J, Wietschel M. Renewables in the UE after 2020: a multi-criteria decision analysis in the context of the policy formation process. *EURO J Decis Process*. 2016; 4:119-155.
13. Denguir-Rekik A, Montmain J, Mauris G. A possibilistic-valued multi-criteria decision-making support for marketing activities in e-commerce: Feedback Based Diagnosis System. *European Journal of Operational*

Research. 2009; 195( 3):876-888.

14. Diaby V, Campbell K, Goeree R. Multi-criteria decision analysis (MCDA) in health care : a bibliometric analysis. *Operations research for health care*. 2013;2(1-2):20-4.
15. Drake JI, Hart JCT de, Monleón C, Toro W, Valentim J. Utilization of multiple-criteria decision analysis (MCDA) to support healthcare decision-making FIFARMA, 2016. *Journal of Market Access & Health Policy*. 2017 Jan 1;5(1):1360545.
16. Laba T-L, Jiwani B, Crossland R, Mitton C. Can multi-criteria decision analysis (MCDA) be implemented into real-world drug decision-making processes? A Canadian provincial experience. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 2020 Aug;36(4):434-9.
17. Organisational impact map for health technology assessment [Internet]. Haute Autorité de Santé; 2020 [cited 18 juill 2021]. Available from: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-04/organisational\\_impact\\_map\\_for\\_health\\_technology\\_assessment.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-04/organisational_impact_map_for_health_technology_assessment.pdf)
18. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020;26(S6):1-158.
19. Mick G, Gandon T, Poutout G. [Chronic pain, a complex situation model]. *Douleur analg*. 2017 July 11. <https://doi.org/10.1007/s11724-017-0497-4>
20. Thokala P, Devlin N, Marsh K, Baltussen R, Boysen M, Kalo Z, et al. Multiple Criteria Decision Analysis for Health Care Decision Making—An Introduction: Report 1 of the ISPOR MCDA Emerging Good Practices Task Force. *Value in Health*. 2016 Janu 1;19(1):1-13.
21. Marsh K, Lanitis T, Neasham D, Orfanos P, Caro J. Assessing the Value of Healthcare Interventions Using Multi-Criteria Decision Analysis: A Review of the Literature. *PharmacoEconomics*. 2014 Apr 1;32(4):345-65.
22. Franchini M, Marano G, Pati I, Veropalumbo E, Vaglio S, Pupella S, et al. Investigational drugs to treat hemophilia. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2020 Mar 3;29(3):295-301.
23. Nogami K, Shima M. New therapies using nonfactor products for patients with hemophilia and inhibitors. *Blood*. 2019 Jan 31;133(5):399-406.
24. Dubromel A, Duvinage-Vonesch M-A, Geffroy L, Dussart C. Organizational aspect in healthcare decision-making: a literature review. *Journal of Market Access & Health Policy*. 2020 Jan 1;8(1):1810905.
25. Hansen P, Ombler F. A new method for scoring additive multi-attribute value models using pairwise rankings of alternatives. *Journal of Multi-Criteria Decision Analysis*. 2008;15(3-4):87-107.

26. van Overbeeke E, Michelsen S, Hauber B, Peerlinck K, Hermans C, Lambert C, et al. Patient perspectives regarding gene therapy in haemophilia: Interviews from the PAVING study. *Haemophilia*. 2021 Jan;27(1):129-136.
27. Hart DP, Branchford BR, Hendry S, Ledniczky R, Sidonio RF, Négrier C, et al. Optimizing language for effective communication of gene therapy concepts with hemophilia patients: a qualitative study. *Orphanet J Rare Dis*. 2021Dec;16(1):1-16.
28. Miesbach W, O'Mahony B, Key NS, Makris M. How to discuss gene therapy for haemophilia? A patient and physician perspective. *Haemophilia*. 2019 Jul;25(4):545-57.
29. van Balen EC, Krawczyk M, Gue D, Jackson S, Gouw SC, van der Bom JG, et al. Patient-centred care in haemophilia: Patient perspectives on visualization and participation in decision-making. *Haemophilia*. 2019 nov;25(6):938-45.
30. Dubromel A. [Taking into account the organizational impact of a health innovation: example of a clinical pathway for a diabetic patient with macular edema] [dissertation]. Lyon (FR) : Claude Bernard Lyon 1 University; 2017. Available from: <https://www.sudoc.fr/233290486>. French.
31. Beny K, du Sartz de Vigneulles B, Chamouard V, Guilloux R, Gay V, Negrier C, et al. Patients' Perception of the Impact of Innovation on Hemophilia Care Management Organization: A Qualitative Study Protocol (INNOVHEMO Study). *Patient Prefer Adherence*. 2021 Aug 18;15:1807-15.
32. Martelli N. [Assessment of innovative medical devices in university hospitals with a view to their acquisition: inventory and development of a decision support tool]. Thesis, University Paris Sud - Paris XI; 2015. Available from: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01158923>
33. Goetghebeur MM, Wagner M, Khoury H, Levitt RJ, Erickson LJ, Rindress D. Evidence and Value: Impact on DEcisionMaking – the EVIDEM framework and potential applications. *BMC Health Services Research*. 2008 Dec 22;8(1):270.
34. Sampietro-Colom L, Morilla-Bachs I, Gutierrez-Moreno S, Gallo P. Development and test of a decision support tool for hospital health technology assessment. *Int J Technol Assess Health Care*. 2012 Oct;28(4):460-5.
35. Marsh K, IJzerman M, Thokala P, Baltussen R, Boysen M, Kaló Z, et al. Multiple Criteria Decision Analysis for Health Care Decision Making—Emerging Good Practices: Report 2 of the ISPOR MCDA Emerging Good Practices Task Force. *Value in Health*. 2016 Mar 1;19(2):125-37.
36. Oliveira MD, Mataloto I, Kanavos P. Multi-criteria decision analysis for health technology assessment: addressing methodological challenges to improve the state of the art. *Eur J Health Econ*. 2019 Aug;20(6):891-918.

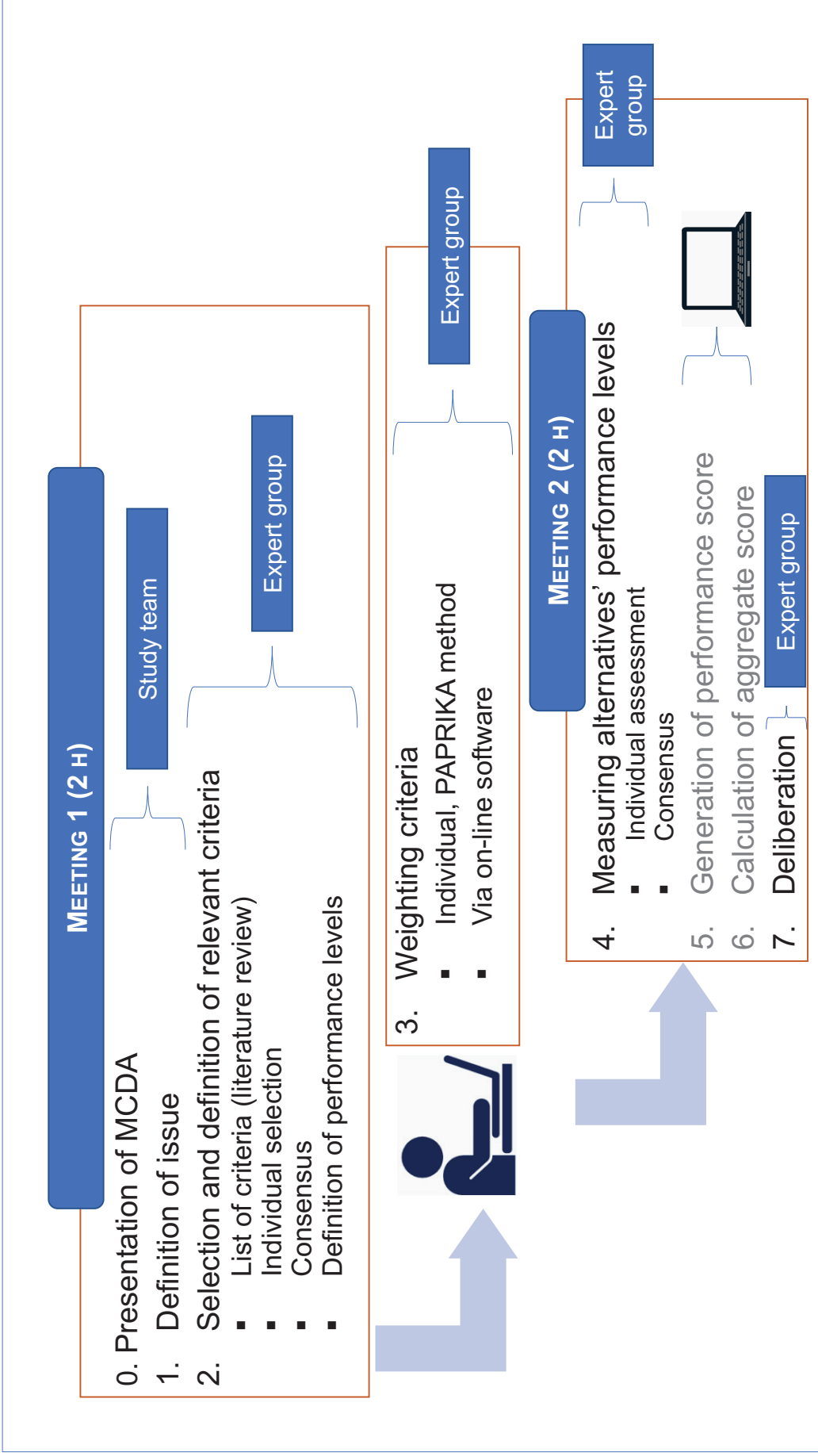


Figure 7 : (Fig 1.) Description of the MCDA process assessing the organizational impact of innovations.

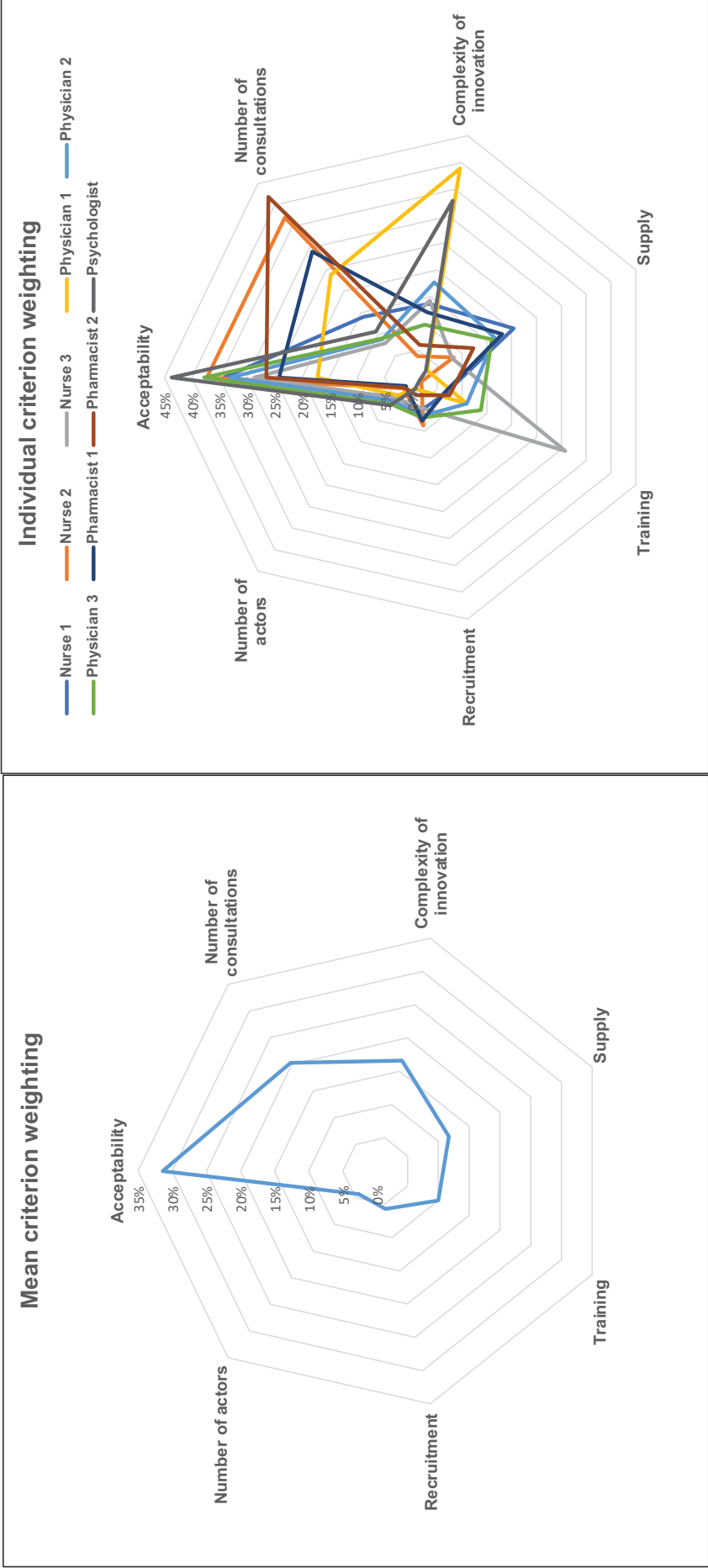


Figure 8 : (Fig 2.) Mean and individual weighting per criterion.

## 2.2. Discussion post soumission

Cette étude a permis de calculer des scores d'impact organisationnel lors de l'introduction d'innovations dans l'organisation des soins du CRC-MHC de Chambéry.

La réalisation de cette analyse auprès des autres CRC-MHC n'a pas été possible. Une adaptation du format de réunion (visioconférences) a été proposée dans le contexte du déroulement de l'étude (pandémie COVID-19). Cependant, la succession des vagues épidémiques et la mobilisation des personnels médicaux et paramédicaux n'a pas permis de réunir des experts au sein des autres équipes, durant la période de notre étude. Bien que l'objectif de cette étude n'ait pas été d'extrapoler les données à l'ensemble du territoire français, il aurait été intéressant de pouvoir comparer les critères organisationnels sélectionnés par les différents experts, et les scores d'impact organisationnel obtenus dans les différents CRC-MHC, pour dégager une tendance.

Cependant, cette étude a permis de mettre en évidence la faisabilité de cette méthode au sein d'une équipe pluridisciplinaire de professionnels de terrain non familiarisée, au préalable, à ce type d'approche. La méthode MCDA a constitué un bon support de discussion au sein du groupe d'experts et a permis de générer un véritable consensus entre les différents participants, malgré une hétérogénéité constatée lors de l'évaluation individuelle des alternatives. La méthodologie de cette étude a été établie avant la diffusion, en décembre 2020, du guide méthodologique de la HAS pour l'évaluation des technologies de santé (103). La comparaison des critères d'impact organisationnels et des exemples d'indicateurs de la HAS avec ceux utilisés dans le cadre de ce travail (cf. tableau 4) a permis de confirmer que la plupart des critères définis par la HAS sont présents dans notre méthodologie.

**Tableau 4 : Comparaison des critères d'évaluation d'impact organisationnel (guide méthodologie HAS vs méthodologie SIMIOS)**

Liste critères guide méthodologique HAS	Critères correspondants (méthodologie SIMIOS)	Domaine
<p><b>Macro-critère 1. Impacts de la TS sur le PROCESSUS de soins</b> Ce macro-critère prend en compte la suite d'activités réalisées dans le parcours de soins et de vie du patient</p> <p>exemples d'indicateurs</p>	<p><b>Critères</b> exemples d'indicateurs</p>	<p>Domaine</p>
<p><b>1.1 Modifie les délais d'entrée dans le processus</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Délai de la prise de décision pour initier le diagnostic ou le traitement du patient par un professionnel.</li> </ul>	<p><b>Délai de prise en charge</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Réduction/augmentation du temps d'attente avant prise en charge, Réduction/augmentation du nombre de patients sur liste d'attente</li> </ul>	<p>Activités</p>
<p><b>1.2 Modifie le rythme ou la durée du processus</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nombre d'hospitalisations (ou durée), de consultations, de passages aux urgences ou en réanimation, etc.</li> <li>- Nombre de séquences d'administration du traitement ou durée du traitement.</li> <li>- Temps d'attente entre les prises en charge, durée totale de la prise en charge.</li> </ul>	<p><b>Activités associées</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Réduction/augmentation des examens associés</li> <li>Réduction/augmentation du nombre de consultations</li> </ul> <p><b>Intervention</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Durée de l'intervention</li> <li>Nombres d'étapes distinctes de l'intervention</li> </ul>	<p>Activités</p>
<p><b>1.3 Modifie la chronologie ou le contenu du processus</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Utiliser un tableau activités/acteurs pour identifier les différents moments ou étapes du processus de prise en charge et mettre en évidence les changements.</li> </ul>	<p><b>Chronologie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Modification de la chronologie des étapes d'un parcours, Modification d'une ou plusieurs étapes dans un parcours, Ajout/Suppression d'une ou plusieurs étapes dans un parcours</li> </ul> <p><b>Secteurs</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Modification concernant le secteur pour la prise en charge</li> </ul> <p><b>Transfert de tâches</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Transfert de tâches entre professionnels de santé, Transfert de tâches entre un professionnel de santé et le patient/aidant</li> </ul>	<p>Activités</p>
<p><b>1.4 Modifie les quantités ou le type de personnels participant au processus : vision quantitative des ressources humaines</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Utiliser un tableau activités/acteurs pour identifier les différents moments ou étapes du processus de prise en charge et mettre en évidence les changements d'acteurs : type de professionnels de soins ou patients ou aidants ou autres.</li> </ul>	<p><b>Ressources humaines</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Modification des heures de travail, Nécessité de recruter du personnel, Personnel dédié requis, Répercussion sur le ratio professionnels de santé/patients, Réduction du personnel ou affectation sur d'autres activités, Ressources humaines actuelles suffisantes, Modification de la masse salariale</li> </ul>	<p>Personnes</p>
<p><b>1.5 Modifie le type ou la fréquence d'utilisation des produits, dispositifs, matériels, équipements, infrastructures et systèmes d'information utilisés dans le processus : vision en termes de ressources matérielles ou numériques-</b> Nombre d'équipements, de matériels, de logiciels spécifiques ou autres.- Description des impacts en termes d'aménagements de locaux, de conception architecturale, de systèmes d'information, etc.</p>	<p><b>Ressources matérielles</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Compatibilité le matériel existant, Compatibilité avec les logiciels métiers, Équipements ou consommables supplémentaires nécessaires, Compatibilité avec les ressources actuelles liées à l'augmentation de l'activité</li> </ul> <p><b>Infrastructure</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nécessité d'espace supplémentaire, Nécessité d'un espace dédié, Nécessité proximité directe si plusieurs locaux concernés, Nécessité de réaliser des travaux, Durée des travaux</li> </ul>	<p>Structure</p>

<p><b>1.6 Modifie la qualité et la sécurité de l'environnement ou le contexte dans lequel se déroule le processus</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nombre de passages évités dans des environnements à risque d'infection élevé.</li> <li>- Nombre d'erreurs évitées.</li> <li>- Critères d'agrément ou de certification technique liés à l'environnement requis pour certains centres ou activités assurant une prise en charge spécifique des patients.</li> </ul>	<p><b>Gestion des risques</b></p> <p>A priori : modification de la cartographie : ajout/suppression de risques, A posteriori : Variation du nombre de signalements d'événements indésirables</p> <p><b>Réglementation</b></p> <p>Nécessité d'accréditation/homologation/certification/autorisation ou autonomie de l'organisation, Innovation associée à un risque de conflit entre professionnels de santé et patients ou aidants</p>	<p>Activités</p> <p>Environnement</p>
<p><b>Macro-critère 2. Impacts de la TS sur les capacités et compétences nécessaires aux acteurs pour mettre en œuvre le processus de soins</b> exemple d'indicateurs</p>		
<p><b>2.1 Modifie le besoin en compétences, l'expertise requise liée à la délivrance ou à la réalisation des soins, les savoirs, savoirfaire et savoir-être de l'acteur</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Quantité, durée, fréquence de la formation ou qualification.</li> <li>- Fréquence des contrôles des connaissances.</li> <li>- Temps d'acquisition des compétences ou de l'expertise liées à l'intégration de la TS dans la pratique.</li> <li>- Volume ou complexité des données que la diffusion de la technologie nécessite d'analyser.</li> </ul> <p><b>2.2 Modifie la capacité de partage ou de transfert de compétences, de connaissances, de savoirs, de savoir-faire avec d'autres acteurs</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Création ou modification de protocoles de coopération et de délégation de tâches (existants ou revendiqués).</li> <li>- Nécessité de réunions de concertation pluridisciplinaires.</li> <li>- Changements d'organisation liés à la nécessité de réunir des compétences multiples, aux retours d'expérience, aux bonnes pratiques, aux informations clés échangées entre le patient et les professionnels, etc</li> </ul>	<p><b>Compétences</b></p> <p>Compétences spécifiques requise de la part de l'opérateur/du prescripteur</p> <p>Nombres de spécialistes autorisés à pratiquer/prescrire</p> <p><b>Formation</b></p> <p>Courbe d'apprentissage, Développement professionnel continu, Durée de la formation, Nécessité de former le personnel, Nombre de session de formation, Nombre de personnel à former</p> <p><b>Coopération</b></p> <p>Modification des modalités de coopération concernant les partenariats en cours</p> <p>Création de nouveaux partenariats, Opportunité de mutualisation (innovations coûteuses)</p> <p>Opportunité de coopération entre professionnels de santé (partage de compétences)</p> <p><b>Coordination</b></p> <p>Opportunité d'harmoniser les pratiques, Répercussions sur l'activité des partenaires</p>	<p>Personnes</p> <p>Environnement</p>
<p><b>2.3 Modifie les capacités d'ordonnancement et de planification au sein des services de soins, ou bien au niveau spécifique du patient ou de l'aidant</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Impacts sur la capacité à accueillir des patients ou à les prendre en charge : variation de taux d'occupation (lits, places), variation de flux de patients entre les services, variation de la productivité de l'activité.</li> <li>- Variation des demandes non programmées, des recours inappropriés aux autres services internes à la structure, etc.</li> <li>- Modification d'organigramme, d'affectation de services, des domaines de responsabilité des professionnels (dans le cadre d'une réglementation existante ou dans le cadre d'une réglementation à créer), etc.</li> <li>- Modification du degré de maturité du système d'information, du nombre d'informations échangées ou produites ou de la quantité d'informations redondantes.</li> <li>- Impacts spécifiques pour un patient/aidant : temps consacré au suivi de son traitement, quantité d'informations délivrées au patient et taux d'utilisation de la technologie, variation du nombre de déplacements, etc.</li> </ul>	<p><b>Performance</b></p> <p>Nombre d'interventions réalisées, Nombre de patients traités, Nombre de lits dédiés, Taux d'occupation des lits, Taux d'occupation des blocs opératoires</p> <p><b>Transfert de tâches</b></p> <p>Transfert de tâches entre professionnels de santé, Transfert de tâches entre un professionnel de santé et le patient/aidant</p> <p><b>Management</b></p> <p>Modification concernant la responsabilité liée à l'activité, Modification concernant la hiérarchie, Modification concernant le mode de management</p> <p><b>Ressources matérielles</b></p> <p>Compatibilité avec les logiciels métiers</p> <p><b>Complexité</b></p> <p>Le niveau de complexité de l'innovation permet un choix éclairé</p> <p><b>Information</b></p> <p>Modification des supports d'information, Modification du contenu de l'information, Modification des modalités d'information</p>	<p>Activités</p> <p>Structure</p> <p>Technologies</p> <p>Environnement</p>



<p><b>2.4 Modifie les capacités d'ordonnancement et de planification entre les structures de soins, ou combinaisons d'acteurs</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Variation de flux de patients entre structures ou professionnels.</li> <li>- Variation des recours inappropriés aux autres acteurs participant au processus.</li> <li>- Modification, du nombre d'informations échangées ou produites ou de la quantité d'informations redondantes entre différents acteurs.</li> <li>- Fréquence et volume des échanges d'informations et des activités entre acteurs induits par la modification des domaines de responsabilité entre professionnels (dans le cadre d'une réglementation existante ou dans le cadre d'une réglementation à créer) ou structures.</li> <li>- Impacts spécifiques pour un patient/aidant : fréquence et volume des échanges d'informations et des activités avec les autres acteurs, temps passé à la coordination entre les acteurs intervenant dans le processus de soins.</li> </ul>	<p><b>Secteur</b> Modification concernant le secteur pour la prise en charge</p> <p><b>Information</b> Modification des supports d'information, Modification du contenu de l'information, Modification des modalités d'information</p> <p><b>Coordination</b> Répercussions sur l'activité des partenaires</p>	<p>Activités</p> <p>Environnement</p>
<p><b>2.5 Modifie les conditions de travail ou les conditions de vie des acteurs-</b> Score d'autonomie du patient, de disponibilité de l'aidant, évolution du temps de travail, fréquence des recours à des soins (y compris pour l'aidant).- Capacité à voyager ou à se déplacer, à poursuivre ses activités ou à garder des relations sociales.- Taux d'arrêt de travail, de mi-temps thérapeutique, de turnover.- Nombre d'accidents de travail, de troubles musculo-squelettiques.</p> <p><b>2.6 Modifie les modalités, la nature ou l'origine des financements des acteurs.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Objectiver les évolutions des dépenses générées par la TS pour chaque financeur.</li> <li>- Il conviendra de préciser : le type d'acteurs qui finance (exemples : Assurance maladie, assureurs ou mutuelles, patient, autres financeurs) ; le type d'acteurs qui est financé (exemple : l'hôpital, le médecin spécialiste, le pharmacien, le patient, PSDM, etc.) ; la modalité de financement, si elle est connue : consultation, GHS, reste à charge patient, etc. ; le montant du financement s'il est connu et son évolution ; les éventuels transferts de dépenses entre les financeurs.</li> <li>- Il est attendu une analyse de l'impact potentiel de l'adoption d'une TS pour chaque financeur et une analyse des potentiels transferts entre les différents financeurs ; cette analyse ne peut être effectuée dans le cadre d'une analyse d'impact budgétaire, généralement réalisée en adoptant une perspective Assurance maladie obligatoire.</li> </ul>	<p><b>Ressources financières</b> Modification de la répartition des budgets sur différentes enveloppes</p> <p>Modification des modalités de financements</p> <p>Impact économique de l'innovation (consommable, entretien, locaux)</p> <p><b>Stratégie</b> Opportunité de conquérir des parts de marché</p>	<p>Technologies</p> <p>Structure</p>
<p><b>Macro-critère 3. Impacts de la TS sur la société ou la collectivité</b> Exemple d'indicateurs</p>		
<p><b>3.1 Impact sur la collectivité en termes de sécurité sanitaire</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Taux de couverture de la population, modification des risques de transmission des infections.</li> <li>- Volume de traitement des déchets à risque (déchets à risque d'activités de soins à risque infectieux ou assimilés).</li> <li>- Diminution des quantités utilisées de déchets toxiques ou produits radioactifs.</li> </ul>	<p><b>Critères exemples d'indicateurs</b></p> <p><b>Environnement</b> Répercussion sur l'environnement de l'organisation</p>	<p>Environnement</p>
<p><b>3.2 Impact sur les inégalités sociales ou l'accessibilité aux soins</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Taux de prise en charge par genre, âge, catégorie socio-économique ou géographique, taux de refus de soins, rupture d'approvisionnement ou difficultés liées au circuit de distribution, renonciation aux soins, etc</li> </ul> <p><b>3.3 Impact sur les relations sociales, professionnelles ou au niveau de la société dans son ensemble-</b></p> <p>Modification du recours à des fournisseurs de services à la personne (que ces activités soient réalisées par des entités lucratives ou non lucratives : effets sur les recours à des gardes d'enfants pour incapacité, à des intérimaires par des employeurs pour absence ou arrêt de travail, effets sur les entreprises de transports sanitaires, etc.) ou modifications sur l'organisation du travail résultant de l'absentéisme ou de la baisse de productivité.</p>	<p><b>(dé)centralisation</b> Nombre de sites sur le territoire concerné, Temps d'accès moyen, Distance d'accès moyenne, Répartition sur le territoire (nombre de sites/km<sup>2</sup>), Répartition sur le territoire (nombre d'habitants/site)</p>	<p>Environnement</p>

**3.4 Impact sur l'empreinte écologique**

- Coût des dommages causés à l'environnement et aux écosystèmes et, indirectement, à ceux qui les utilisent.

**Environnement**

Répercussion sur l'environnement de l'organisation

**Environnement**

Seuls les critères relatifs au parcours de vie du patient (critère 2.5 de la HAS) n'ont pas été proposés dans notre liste de critères. Les exemples d'indicateurs permettant d'évaluer les critères relatifs à l'impact sur l'environnement et sur l'accès aux soins sont moins détaillés dans notre méthodologie. Dans le guide de la HAS, les critères sont regroupés en trois macro-critères qui permettent d'évaluer trois types d'impact organisationnels de la technologie de santé :

- sur le processus de soins
- sur la société ou la collectivité
- sur les capacités et compétences

Cette structuration est différente de celle utilisée dans le cadre de notre étude, fondée sur le modèle organisationnel de Leavitt à 5 dimensions (105).

Cela ne remet pas en cause l'intérêt de notre liste de critères qui peut être utilisée comme support complémentaire du guide méthodologique de la HAS, à l'étape de précision des critères utilisés pour documenter l'impact organisationnel. Par ailleurs, ce guide permet de structurer et de documenter l'évaluation de l'impact organisationnel d'une technologie de santé. Il présente l'avantage de pouvoir établir une cartographie visuelle de l'impact organisationnel sur le parcours de soins et de vie. La méthodologie proposée permet de faire une évaluation qualitative et ne permet pas de mesurer un score d'impact organisationnel qui peut être éclairant pour une prise de décision en santé. L'approche MCDA qui constitue une méthode d'aide à la décision, a été utilisée, dans le cadre de cette expérimentation, pour favoriser l'objectivation d'une problématique, pour mesurer et anticiper les impacts organisationnels. Cela a permis notamment de faire émerger un critère à considérer qui est le niveau d'expertise, dans la gestion de l'approvisionnement des traitements de l'hémophilie, du laboratoire qui fournit l'innovation. Du point de vue de cette équipe, l'impact sur les modalités de formation à mettre en œuvre auprès des professionnels de santé, était peu important, excepté pour la thérapie génique. L'impact était du même niveau pour les nouvelles thérapies substitutives que pour les thérapies non substitutives. Cela a été expliqué, notamment, par les missions du CRC-MHC. La formation étant une mission de ces centres, la mise en œuvre de nouvelles formations ne paraissait pas complexe pour ce centre. Bien que la thérapie génique pourra être administrée uniquement dans des centres spécialisés, qualifiés pour la gestion de ce type de traitement, les CRC-MHC

périphériques auront un rôle important dans la prise de décision thérapeutique et dans le suivi du patient (107). L'impact de cette innovation sur le critère « complexité de l'innovation et choix éclairé du patient » a été évalué comme étant important, pour cette équipe. L'adaptation des programmes d'éducation thérapeutique des patients, n'est pas apparu comme induisant un impact notable dans l'organisation de cette équipe. Une autre limite de notre étude est que le groupe d'experts n'intégrait pas de représentant de patients. Dans le cadre de cette maladie, où le patient est un véritable partenaire de ces soins, il était nécessaire de compléter cette analyse par une étude d'impact organisationnel qui prenait en compte le regard du patient.

### **3. Impact de l'innovation sur l'organisation de la prise en charge de l'hémophilie : point de vue du patient.**

#### **3.1. Contexte de mise en place de l'étude**

L'autonomisation du patient (via les programmes et/ou action d'éducation thérapeutique du patient) fait partie intégrante de la prise en charge des hémophiles. L'histoire de la maladie associée au vécu du patient a eu un impact fort sur la trajectoire individuelle et collective (108). L'étude de la variabilité du parcours liée au comportement du patient est indispensable. Il semblait donc important d'évaluer l'impact, perçu par le patient, de l'innovation sur son parcours de santé.

Les études qualitatives permettent d'explorer les émotions, les sentiments, les pensées, les motivations ainsi que les comportements et les expériences personnelles des sujets étudiés. Ce type d'étude est adapté pour contribuer à une meilleure compréhension du fonctionnement des sujets et des interactions entre eux et leur environnement (109–111). Une étude qualitative sur l'impact de l'innovation sur l'organisation de la prise en charge de l'hémophilie du point de vue du patient a donc été mise en place. La méthodologie d'étude est détaillée dans l'article suivant.

**3.2. Article : Patients' perception of the impact of innovation on hemophilia care management organization: a qualitative study protocol (INNOVHEMO Study)**

**Article n°2:**

**Patients' Perception of the Impact of Innovation on Hemophilia Care Management Organization: A Qualitative Study Protocol (INNOVHEMO Study).**

**Beny, K., de Vigneulles, B. D. S., Chamouard, V., Guilloux, R., Gay, V., Negrier, C., & Dussart, C.**

***Patient preference and adherence. 2021; 15, 1807.***

# Patients' Perception of the Impact of Innovation on Hemophilia Care Management Organization: A Qualitative Study Protocol (INNOVHEMO Study)

Karen Beny <sup>1,2</sup>  
Benjamin du Sartz de Vigneulles<sup>1</sup>  
Valerie Chamouard <sup>3,4</sup>  
Ronald Guilloux<sup>5</sup>  
Valérie Gay <sup>6</sup>  
Claude Negrier<sup>3</sup>  
Claude Dussart<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>EA 4129 Laboratory P2S (Health Systemic Process), University of Lyon, University Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France; <sup>2</sup>Central Pharmacy, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France; <sup>3</sup>Reference center on hemophilia and other constitutional hemorrhagic diseases, Groupement Hospitalier Est, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France; <sup>4</sup>Pharmacy, Groupement Hospitalier Est, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France; <sup>5</sup>Laboratory S2HER, University of Lyon, University Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France; <sup>6</sup>Hemophilia Care Center, Centre hospitalier Métropole Savoie, Chambéry, France

Correspondence: Karen Beny  
Central Pharmacy, Hospices Civils de Lyon, 57 rue Francisque Darcieux, CS 60004, 69563 Saint Genis Laval Cedex, Lyon, France  
Tel +33 4 78 86 66 92  
Fax +33 4 72 67 88 74  
Email karen.beny@chu-lyon.fr

**Background:** New therapies provide a favorable evolution in the care management of persons with hemophilia. However, the impact of these new therapies on patient care organization remains to be determined. A qualitative study will be implemented to analyze patients' perception regarding the impact of innovation on the organization of their care management. Secondary objectives will include refining specific factors related to persons with hemophilia (barriers or facilitators, especially the place of treatment) to consider within an organizational impact analysis.

**Patients and Methods:** Semi-structured individual interviews will be conducted via videoconferencing or by phone by two researchers using an interview guide. Participants will be recruited from the Rhône-Alpes region, in France. Physicians from two hemophilia treatment centers will identify eligible patients. Moreover, a call for volunteers will be launched by the Rhône-Alpes committee of the French hemophilia association. Interviews will be conducted with adult patients, adolescent patients or parents of a minor with hemophilia regularly treated prophylactically or on demand. Data analysis will be performed with NVivo<sup>®</sup> software. Each interview will be analyzed by two researchers using an inductive content analytic method.

**Discussion:** The INNOVHEMO study is an original study analyzing the way patients perceive the impact of an innovation on their care management organization. The resulting patient-specific factors, identified as barriers or facilitators, will need to be integrated into a more comprehensive analysis of the impact of innovation on care management organization.

**Keywords:** therapeutic innovation, hemophilia, care pathway, qualitative research, organizational aspect, patient experience data


## Introduction

Hemophilia is a rare chronic genetic disorder due to deficient or absent coagulation factors (factor VIII in hemophilia A and factor IX in hemophilia B). It leads to spontaneous or traumatic bleeding; its main complication is hemophilic arthropathy. The worldwide incidence of hemophilia is one boy per 5000 male births for hemophilia A and one boy per 30,000 male births for hemophilia B.<sup>1</sup> In the past decades, the organization of hemophilia care has greatly evolved. One reason was the development of replacement therapies for the treatment and prophylaxis of

Received: 31 May 2021  
Accepted: 21 July 2021  
Published: 18 August 2021

Patient Preference and Adherence 2021:15 1807–1815

1807

 © 2021 Beny et al. This work is published and licensed by Dove Medical Press Limited. The full terms of this license are available at <https://www.dovepress.com/terms.php> and incorporate the Creative Commons Attribution – Non Commercial (unported, v3.0) License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>). By accessing the work you hereby accept the Terms. Non-commercial uses of the work are permitted without any further permission from Dove Medical Press Limited, provided the work is properly attributed. For permission for commercial use of this work, please see paragraphs 4.2 and 5 of our Terms (<https://www.dovepress.com/terms.php>).

hemorrhages; another was the structuring of specific care networks to optimize the management of this rare, severe and chronic disease.

In the seventies, the development of whole blood fractionation and emergence of the first clotting factor concentrates (CFCs), promoted care pathway advances with a shift from exclusive hospital-based care to the possibility of home-based treatment administration.<sup>2-4</sup> The contaminated blood products, in the eighties, made hemophilia care management more complex with a disastrous impact on the quality of life of persons with hemophilia (PWH). Afterwards, improved blood product safety and the development of recombinant CFCs helped promote the dissemination of prophylactic treatments.<sup>5,6</sup> All these advances contributed to an increased life expectancy in PWH, and transformed the disease into a chronic condition. However, CFCs are not curative and should be administered several times per week via infusion. One CFC-related complication is the development of inhibitors. The management of patients with inhibitors is more burdensome (increased CFC dosage, treatment with by-passing agents (less effective, shorter half-life, longer infusion duration), implementation of immune tolerance induction protocol).<sup>7,8</sup> Acute pain (eg infusion-related), chronic pain (joint pain), treatment burden (eg reconstitution problems, venous access difficulties, infusion rejection in children) impairs quality of life for PWH and their caregivers. As such, quality of life improvements in PWH and caregivers represents a real challenge.<sup>9-15</sup>

In parallel, specific care networks have become more organized over the years. On an international level, the world federation of hemophilia (WFH), created in 1963, has developed actions to promote optimal hemophilia care around the world.<sup>16</sup> Since the creation of the first specialized care center for persons with hemophilia in the United Kingdom in the late forties, hemophilia comprehensive care centers have been developed all around the world.<sup>17,18</sup> In France, regional centers for the treatment of hemophilia (CRTH) were created in the late eighties. Since 2005, national plans have been implemented to improve the care management of persons with rare diseases. This led to the labeling of a reference center on hemophilia and other constitutional hemorrhagic diseases (CRH) in 2006. Rare diseases networks were also set up to reinforce coordinated actions, such as the French network on inherited bleeding disorders (MHEMO). Specialized treatment centers are disseminated over the entire French territory (CRH, Constitutional Hemorrhagic Diseases

Resource and Competencies Center (CRC-MHC) and Center for Hemophilia Care (CTH)). This contributed to a structured care pathway for PWH to improve their care management. Nowadays, hemophilia care management is articulated within this dedicated network encompassing various structures and different healthcare professionals, for the specific care management of the disease and its associated disorders (osteoarticular complications, infectious conditions). PWH are very involved in their care management (self-treatment). Expert patients and parents during therapeutic education training courses, French Hemophilia Association (AFH), school-based physicians, companies providing at-home care services are also implicated. The patient care pathway is punctuated with transition landmarks (childhood, adolescence, adult) and ruptures (city-hospital). This French care pathway is very hospital-centered. CRH, CRC-MHC and CTH are structures integrated within public hospitals. Patients regularly go to the hospital for their follow-up consultations. The early care management, right from childhood, associated with regular follow-up visits result in a very strong link between patients and specialist healthcare teams. The dispensing of CFCs by hospital pharmacies strengthens this closeness with the hospital. However, the accessibility of CFCs needs to be improved, especially in an emergency context.<sup>19</sup> Therefore, in France, the evolution of the drug distribution system represents a real challenge for patient care.

Today, new therapies are or will be implemented to improve hemophilia care. They represent new therapeutic approaches via 1) extending the circulating half-life of CFCs to reduce infusion frequency, 2) non-substitutive mechanisms of actions (mimicking Factor VIII function, acting on other pathways of hemostasis), 3) subcutaneous administration mode, and 4) gene correction.<sup>20-23</sup> Some therapies are already available (extended half-life CFCs, bispecific monoclonal antibody restoring the hemostatic activity) and promoted quality of life improvements in PWH.<sup>24-27</sup>

In addition to this favorable evolution in hemophilia care, several changes are to be expected. First, in patients' care pathway. Indeed, a reduction in treatment-related constraints and clinical improvements could drive patients away from specialized structures and involve new actors in the management of these patients. Furthermore, in France, to improve this care pathway, some new therapeutics could be available in community pharmacies, closer to patients. This will lead to a shift from hospital-center care pathway

to outpatient care pathway. In light of scarce data on long-term adverse events and efficacy, management of emergencies and surgeries with a high hemorrhagic risk, and the biological monitoring of these new therapeutics, a sustainable follow-up in expert centers remains essential for quality care.<sup>28–31</sup> Thus, the use of these new therapies must be properly secured and coordinated while training all new actors involved.

Second, an evolution of patient care organization is to be expected (new therapeutics protocols, new formation programs, variation in frequency of consultation). In a complex healthcare system, the clinical and medical-economic evaluations of healthcare innovations, essential to their marketing and financing, are no longer sufficient. The financing and evaluation of healthcare innovations represent a major Public Health issue. Since many therapeutic innovations will become available, studying the organizational impact of these new therapies could bring additional elements and facilitate healthcare decisions.<sup>32</sup>

Consequently, the impact of innovation on care pathway and on care organization needs to be clearly identified and analyzed. This makes it possible to study how to improve the care pathway and the experience of care for PWH while maintaining a high level of safety. Given that patients are at the heart of the care pathway, it is essential to consider their point of view on changes at these different levels (individual and institutional).

## Patients and Methods

### Objectives

The main objective of this study is to analyze patient perceptions regarding the impact of innovation on the organization of their care management.

Secondary objectives are:

- Analyzing the place of treatment in this care organization.
- Highlighting specific factors related to patients with hemophilia (barriers or facilitators), which should be taken into account when analyzing the impact of innovation on the organization of care management.

### Type of Study

Several parameters are involved in the patient care pathway: patient characteristics, access to care, characteristic of the disease, and patient environment. Since sociological or cognitive factors can influence the care pathway,<sup>33</sup> we

aimed to implement a qualitative study, best suited to collecting participants' experiences and perceptions on the organization of their care management.

Semi-structured individual interviews will be conducted by two researchers, one woman and one man, both trained in the qualitative study methodology. KB is a hospital pharmacist working on her PhD, BdSdV graduated in Public Health and Political Sciences and is an associate researcher in a university research lab. The interview-based analytic method is geared to explore disease-related behaviors, attitudes and experiences.<sup>34</sup> It is designed to analyze patients' perception on the impact innovation could have on the organization of their care management.<sup>35</sup> This method is indeed the best suited to guarantee the feasibility of this study. Hemophilia being a rare condition, patients sometimes reside far away from their care setting and it can be difficult to organize group meetings, whereas one-on-one interviews are more adapted to the patients' constraints. Even though face-to-face interviews are more effective, these will be conducted remotely to limit risks related to today's COVID-19 pandemic context.

### Inclusion Criteria

The objective is to collect patients' perspectives on innovations at large but also on therapeutic innovations, since most future innovations in hemophilia will be therapeutic drugs. Thus, interviewed participants must be regularly treated for their hemophilia, in prophylaxis, or on demand.

In order to explore the greatest patient diversity, the cohort must include patients with associated comorbid conditions, patients with inhibitors, patients who participated in a clinical study, patients who experienced a change in treatment, patients who had issues with treatment adherence, and patients of all ages. This is an essential point, since the perception of the care pathway can vary according to one's experience.

Consequently, inclusion criteria are:

- Adult patient (>18 years) or adolescent patient (12–18 years) with congenital hemophilia A or B with on-demand or prophylactic anti-hemophilic treatment (factor VIII, factor IX, prothrombin complex concentrate, activated factor VII, bispecific monoclonal antibodies),
- Adult parent caregiver (>18 years) involved in the therapeutic management of a child (<18 years) with congenital hemophilia A or B with on-demand or



prophylactic anti-hemophilic treatment (factor VIII, factor IX, prothrombin complex concentrate, activated factor VII, bispecific monoclonal antibodies).

- Patient or caregiver with prior experience in hemophilia care

### Exclusion Criteria

Exclusion criteria: patients or parents without a regular specific anti-hemophilic treatment (on demand or prophylactic), patients coming for a first consultation, patients under the age of 12, as well as persons having difficulties with the French language.

### Recruitment and Sample Size

To ensure effective recruitment, with the required number of participants to meet the above listed criteria, participants will be recruited within one unique territory, the Rhône-Alpes, where the care pathway network is similar, ensuring homogenous data collection.

Participants will be recruited from a call for volunteers through the Rhône-Alpes committee of the French hemophilia association (AFH). Eligible participants will also be identified by physicians from two hemophilia treatment centers: Lyon and Chambéry.

The Lyon center is the hemophilia national reference center on hemophilia with the higher number of patients for the region. The Chambéry center is characterized by its history. In the sixties, a boarding school for patients with hemophilia opened in a nearby town called St Alban Laysse, attracting a population of patients with hemophilia to the region. It is one of the region's largest centers.

A first contact by phone will be followed by sending out an information letter and consent form.

We must include a sufficient number of patients to explore the greatest patient diversity. An initial sample is estimated at 15 participants per center, ie a total of 30 persons interviewed. Reaching representativeness of this population is not the objective. The topics for which a saturation need to be reached have not been previously identified. In this exploratory study, the collection of multiple perceptions will be prioritized. The final sample size could be adapted if the diversification of patient characteristics is not sufficient to yield enough exploitable data.

### Description of the Interviews

The interviews will preferably be conducted by videoconferencing, to collect non-verbal visual communication elements (posture, voice, facial expression, gestures), when

impossible it will be done by phone adapting to the agenda of the patient or parent.

The two researchers, KB and BdSdV, using an interview guide, will conduct semi-structured individual interviews. Each interview will be conducted one-on-one by one of the two researchers (according to their schedule). Each time the researcher deems it necessary he or she can prompt participants, reformulate an answer or even do a synthesis during the interview.<sup>36,37</sup> These interviews will be recorded on a voice recorder. If possible, additional elements, especially non-verbal attitudes, could be noted on paper.

The interview guide is structured gradually to bring participants to progressively change dimensions. The 1st part of the guide is designed to collect patients' perceptions on their care pathway and the impact of their ongoing treatment on care organization. The second part of this guide focuses on the notion of innovation with first the notion of change in general followed by the care organization.

To cover these different notions, the interview guide elaboration were based on: 1) different observations previously collected from healthcare professionals, during visits to the hemophilia treatment centers (actors identified, coordination, involvement of the different actors, identification of rupture points); 2) national hemophilia management and diagnostic protocol (PNDS);<sup>38</sup> and 3) a review of the literature that identified qualitative studies on patients with cancer or asthma and their care pathway perceptions.<sup>39,40</sup> A qualitative analysis, conducted on patients with hemophilia and caregivers, explored patients' knowledge and perceptions regarding their treatment. This analysis contributed to the interview guide framework.<sup>14</sup>

The guide starts by presenting the research and detailing the objective of the interview as well as reminding the patient of the study's confidentiality and anonymity parameters. Then it contains one introductory question which is followed by transition questions and examples of rephrasing and prompting (Table 1).

Sociodemographic, disease and treatment characteristics are collected at the end of the interview. Since these data could influence one's care pathway and perception of innovation, they are needed for the study analysis.

Beforehand, the interview guide will be tested on two participants per center: these four test participants will be part of the initial sample if the guide does not undergo major modifications.

**Table 1** Interview Guide Used to Conduct Semi-Structured Individual Interview

Topics/ Subtopics	Questions
This interview will last about an hour and its objective is to explore the organization surrounding the care management of your condition, as well as your perception of innovation.	
<b>Introductory question</b> <b>Place of the treatment in your daily life</b> <b>Care pathway, care management organization</b> Actors Place of these actors in the care management Coordination, interaction between actors involved in the patient's care management	First, could you tell me about your/your child's hemophilia (diagnosis, care management) Overall, how do you feel about the place of your/your child's treatment in your daily life? How would you describe the organization of your/your child's care management? Who are the persons involved in the management of your/your child's condition? In your opinion why is a person more (or less) involved in the management of your/your child's condition? Could you tell me about the relationships between the different actors involved in your/your child's care management? In your opinion, what facilitates/limits the organization of your/your child's care management?
<b>Place of the treatment in the care management organization</b>	In your opinion, how does treatment influence this care organization? How did you perceive the different changes in treatment?
<b>Innovation</b> Perception of change Patient's/parent's definition Impact, barriers, facilitators	What do you think of these changes? More generally in the way you/your child's care management is organized? In your opinion, which changes could help facilitate your care? When I say innovation: what does it mean to you? More precisely regarding innovation in hemophilia management. If one speaks of a new innovative treatment, what does it mean to you? Describe one element you would absolutely like to change in your/your child's care management, conversely what is the thing you would not want to change in your/your child's care management?

## Data Analysis and Validity

There will be verbatim transcriptions of the interviews, following the exact course of the interview and mentioning all communication elements, including non-verbal cues, to fully comprehend the interactions (laughs, hesitations, attitudes). Interviews will be transcribed by a company specialized in verbatim transcriptions.

Data collection and analysis will be done simultaneously. After the interview, each researcher will proceed with a thorough reading of each verbatim transcription. The NVivo® software is used for data analysis. Each interview will be analyzed by two researchers using an inductive content analytic method<sup>41-44</sup> following the steps described in Figure 1. A confrontation of results will be done after coding to reach a consensus. In case of divergent analysis, a third researcher opinion will be required. After reaching a consensus on the identified categories and themes, occurrences will be measured to weigh the results.

At the end of the analysis, we plan to conduct 2 or 3 additional interviews with study participants to present the

emerging concepts and discuss their coherence to corroborate our results.

## Ethics

Anonymity is mandatory. This point is underlined at the beginning of the interview and in the information letter distributed to eligible PWH or caregivers. Participants are invited to read this letter and a signed consent form is collected before the beginning of the interviews. The participant is free to terminate the interview at any time. Email exchanges with the transcription company are digitally secured. The downloadable files (recording and transcriptions) are protected with passwords sent via a separate channel.

This study will be conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. This study was declared at the French national data protection agency CNIL on March 4, 2021. The Ethics Committee of the Lyon University Hospital reviewed this research project and approved the study on April 18, 2021.

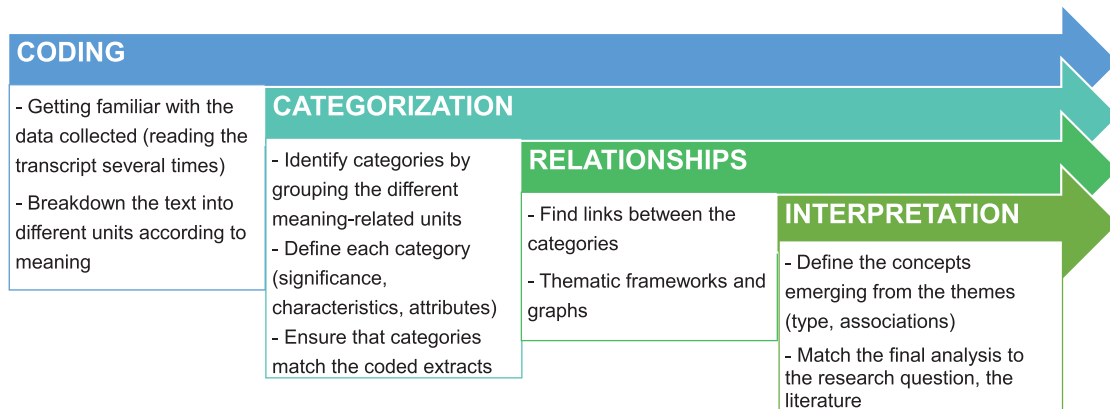


Figure 1 Steps from the inductive content analysis method.

## Discussion

To our knowledge, this is the first study evaluating the perception of the impact of innovation on the organization of hemophilia care from a patient's perspective. Several qualitative studies were conducted to integrate the patient's perspective into the decision-making process for using innovative therapies. These studies highlighted acceptability criteria involved in shared decision making, such as treatment ease of use, efficacy on bleeds, safety and impact on daily life.<sup>45,46</sup> Another study underlined the importance for patients to communicate with a clinical team from an expert center in hemophilia to implement a new patient-centered care approach.<sup>47</sup> This confirms the relevance to explore patient perceptions regarding the impact of new therapies on care organization. This approach could help identify risks of rupture in the patient care pathway and be useful to patients, caregivers and healthcare teams along with new actors involved in the care pathway. It could also facilitate the decision-making process when there are different therapeutic options by including an organizational dimension. In this chronic condition, where patients become actors or even partners of their care management, it is essential to collect their perspectives.

In this study, we will focus on patients' perception of innovation at large, then medical innovations followed by therapeutic drug innovations. In fact, future innovations in hemophilia management will be therapeutic ones. In the past, new therapies led to organizational and medical innovations.<sup>48</sup> One can expect similar consequences in the upcoming years. Evolutions of the care pathway

could lead to the implementation of innovative tools (ie to improve care coordination with expert centers) or innovative organizations (ie to develop the competencies of new actors in the management of this rare condition). It seems important not limit the analysis to therapeutic innovations.

The relevance of an interview-based qualitative analysis methodology lies in collecting a large amount of data while giving participants the opportunity to share their perspectives and feelings.<sup>36</sup> It can improve our understanding of participants' behaviors and motivations. Proposing two interview modalities (videoconference or phone) can lead to a data collection bias. It will be impossible to collect non-verbal cues if the interview is conducted by phone. The analysis is mainly centered on speech content analysis. Non-verbal communication cues are added elements in this study, knowing that they remain limited via video-conferencing in comparison with in person interview. However, it will be essential to take this element into account when interpreting the results.

There are biases with this type of study such as interviewer's characteristics (gender, experience, academic rank), relationships between the interviewer and study participant, which could influence data collection.<sup>49</sup> Having two different interviewers could limit biases related to the individual's characteristics. Using an interview guide and testing it beforehand is necessary to limit data collection dispersion. One of the difficulties in this study is collecting the perception of the person interviewed in the right dimension. In fact, our objective is to determine the perception of the impact on the care organization. It is important to avoid generating some confusion during

the interview between the impact of innovation on the patient's life vs on the patient's care pathway. The order of topics was determined to drive the participant through the various topics from 1) the place of treatment in his/her daily life, 2) perception of the care organization, 3) place of treatment in this organization, 4) perception of innovation, and finally 5) perception of innovation on this care organization. The implementation of a qualitative study via semi-structured interviews is a good method to describe the care pathway and care organization. Hannane et al, described the care pathway of asthmatic patients, by conducting interviews on 30 patients.<sup>40</sup> This analysis described the perception of patients on actors of their care management and their involvement. This highlighted the perception of a faulty communication and coordination in care management.

The INNOVHEMO study can propose a method for increasing the accountability of patient perception in organizational impact studies. This preliminary exploratory study is also designed to test the adequation of our study method. The objective was not to extrapolate the results. However, method reproducibility will enable to replicate this analysis in other regions or even other countries where the issue of innovation-related organizational impact is relevant. The resulting patient-specific factors, identified as barriers or facilitators, will need to be integrated into a more comprehensive analysis of the impact of innovation on care management organization.

## Abbreviations

CFCs, clotting factor concentrates; CRC-MHC, constitutional hemorrhagic diseases resource and competencies center; CRH, reference center on hemophilia and other constitutional hemorrhagic diseases; CTH, center for hemophilia care; HIV, human immunodeficiency virus; PWH, persons with hemophilia.

## Acknowledgments

We acknowledge the Rhône-Alpes committee of the French Hemophilia Association for the support of our work. We would like to thank Mrs Bénédicte Clément for her help in manuscript preparation.

## Disclosure

Mr Benjamin du Sartz de Vigneulles reports being an employee until march 2019, Oncology Department for Pierre Fabre Laboratories. The authors report no other conflicts or competing interests in this work.

## References

- Mannucci PM, Tuddenham EGD. The hemophilias — from royal genes to gene therapy. *N Engl J Med*. 2001;344(23):1773–1779. doi:10.1056/NEJM200106073442307
- Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *Lancet*. 2016;388(10040):187–197. doi:10.1016/S0140-6736(15)01123-X
- Franchini M, Mannucci PM. Past, present and future of hemophilia: a narrative review. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7(1):24. doi:10.1186/1750-1172-7-24
- Rosendaal FR, Smit C, Briët E. Hemophilia treatment in historical perspective: a review of medical and social developments. *Ann Hematol*. 1991;62(1):5–15. doi:10.1007/BF01714977
- Berntorp E. Haemophilia treatment in 2030. *Haemophilia*. 2016;22(Suppl 5):15–19. doi:10.1111/hae.13025
- Key NS, Negrier C. Coagulation factor concentrates: past, present, and future. *Lancet*. 2007;370(9585):439–448. doi:10.1016/S0140-6736(07)61199-4
- DiMichele D. Inhibitor development in haemophilia B: an orphan disease in need of attention. *Br J Haematol*. 2007;138(3):305–315. doi:10.1111/j.1365-2141.2007.06657.x
- Hay CRM, Brown S, Collins PW, Keeling DM, Liesner R. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom haemophilia centre doctors organisation. *Br J Haematol*. 2006;133(6):591–605. doi:10.1111/j.1365-2141.2006.06087.x
- Westesson LM, Sparud-Lundin C, Baghaei F, et al. Burden on parents of children with haemophilia: the impact of sociodemographic and child's medical condition. *J Clin Nurs*. 2019;28(21-22):4077–4086. doi:10.1111/jocn.15003
- Lorenzato CS, Santos RB, Fagundes GZZ, Ozelo MC. Haemophilia Experiences, Results and Opportunities (HERO study) in Brazil: assessment of the psychosocial effects of haemophilia in patients and caregivers. *Haemophilia*. 2019;25(4):640–650. doi:10.1111/hae.13774
- Witkop M, Wang M, Hernandez G, Recht M, Baumann K, Cooper DL. Impact of haemophilia on patients with mild-to-moderate disease: results from the P-FiQ and B-HERO-S studies. *Haemophilia*. 2021;27(Suppl 1):8–16. doi:10.1111/hae.14251
- Witkop M, Neff A, Buckner TW, et al. Self-reported prevalence, description and management of pain in adults with haemophilia: methods, demographics and results from the Pain, Functional Impairment, and Quality of life (P-FiQ) study. *Haemophilia*. 2017;23(4):556–565. doi:10.1111/hae.13214
- Osooli M, Steen Carlsson K, Baghaei F, et al. The association between health utility and joint status among people with severe haemophilia A: findings from the KAPPA register. *Haemophilia*. 2017;23(3):e180–e187. doi:10.1111/hae.13231
- Novais T, Duclos A, Varin R, Lopez I, Chamouard V. Treatment-related knowledge and skills of patients with haemophilia and their informal caregivers. *Int J Clin Pharm*. 2016;38(1):61–69. doi:10.1007/s11096-015-0207-z
- Mahlangu J, Oldenburg J, Callaghan MU, et al. Health-related quality of life and health status in persons with haemophilia A with inhibitors: a prospective, multicentre, non-interventional study (NIS). *Haemophilia*. 2019;25(3):382–391. doi:10.1111/hae.13731
- Skinner MW, Myles E. World Federation of Hemophilia: 50 years of advancing treatment for all. *Haemophilia*. 2013;19(4):475–480. doi:10.1111/hae.12200
- Page D. Comprehensive care for hemophilia and other inherited bleeding disorders. *Transfus Apher Sci*. 2019;58(5):565–568. doi:10.1016/j.transci.2019.08.005

18. Hoots K. Comprehensive care for hemophilia and related inherited bleeding disorders: why it matters. *Curr Hematol Rep.* 2003;(2):395-401. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/10603031\\_Comprehensive\\_care\\_for\\_hemophilia\\_and\\_related\\_inherited\\_bleeding\\_disorders\\_Why\\_it\\_matters](https://www.researchgate.net/publication/10603031_Comprehensive_care_for_hemophilia_and_related_inherited_bleeding_disorders_Why_it_matters).
19. Leroy V, Freyssenge J, Renard F, Tazarourte K, Négrier C, Chamouard V. Access to treatment among persons with hemophilia: a spatial analysis assessment in the Rhone-Alpes region, France. *J Am Pharm Assoc.* 2019;59(6):797-803. doi:10.1016/j.japh.2019.07.006
20. Croteau SE, Wang M, Wheeler AP. 2021 clinical trials update: innovations in hemophilia therapy. *Am J Hematol.* 2021;96(1):128-144. doi:10.1002/ajh.26018
21. Mancuso ME, Mahlangu JN, Pipe SW. The changing treatment landscape in haemophilia: from standard half-life clotting factor concentrates to gene editing. *Lancet.* 2021;397(10274):630-640. doi:10.1016/S0140-6736(20)32722-7
22. Spadarells G, Di Minno A, Milan G, et al. Paradigm shift for the treatment of hereditary haemophilia: towards precision medicine. *Blood Rev.* 2020;39(39):100618. doi:10.1016/j.blre.2019.100618
23. Butterfield JSS, Hege KM, Herzog RW, Kaczmarek R. A molecular revolution in the treatment of hemophilia. *Mol Ther.* 2020;28(4):997-1015. doi:10.1016/j.ymthe.2019.11.006
24. Khair K, Pollard D, Harrison C, Hook S, O'Driscoll M, Holland M. How patients view extended half-life products: impressions from real-world experience (The HOPE study). *Haemophilia.* 2019;25(5):814-820. doi:10.1111/hae.13803
25. Wells JR, Gater A, Marshall C, Tritton T, Vashi P, Kessabi S. Exploring the impact of infusion frequency in hemophilia a: exit interviews with patients participating in BAY 94-9027 extension studies (PROTECT VIII). *Patient.* 2019;12(6):611-9. doi:10.1007/s40271-019-00374-x
26. Mühlbacher AC, Sadler A, Lamprecht B, Juhnke C. Patient preferences in the treatment of hemophilia a: a best-worst scaling case 3 analysis. *Value Health.* 2020;23(7):862-869. doi:10.1016/j.jval.2020.02.013
27. Kempton C, Trask P, Parnes A, et al. Development and testing of the satisfaction questionnaire with intravenous or subcutaneous hemophilia injection and results from the Phase 3 HAVEN 3 study of emicizumab prophylaxis in persons with haemophilia A without FVIII inhibitors. *Haemophilia.* 2021;27(2):221-228. doi:10.1111/hae.14222
28. Hart DP, Kessler CM, Aledort L. Re-personalization and stratification of hemophilia care in an evolving treatment landscape. *Hematology.* 2019;24(1):737-741. doi:10.1080/16078454.2019.1687798
29. Trincherio A, Sholzberg M, Matino D. The evolution of hemophilia care: clinical and laboratory advances, opportunities, and challenges. *Hamostaseologie.* 2020;40(3):311-321. doi:10.1055/a-1175-6530
30. Mahlangu J, Cerquiera M, Srivastava A. Emerging therapies for haemophilia - Global perspective. *Haemophilia.* 2018;24(Suppl 6):15-21. doi:10.1111/hae.13510
31. Spadarella G, Di Minno A, Brunetti-Pierri N, Mahlangu J, Di Minno G. The evolving landscape of gene therapy for congenital haemophilia: an unprecedented, problematic but promising opportunity for worldwide clinical studies. *Blood Rev.* 2021;46:100737. doi:10.1016/j.blre.2020.100737
32. Lvovschi VE, Maignan M, Tazarourte K, et al. Multiple criteria decision analysis approach to consider therapeutic innovations in the emergency department: the methoxyflurane organizational impact in acute trauma pain. *PLoS One.* 2020;15(4):e0231571. doi:10.1371/journal.pone.0231571
33. Berger M, Séchet R. Accessibilité et parcours de soins des hémophiles: analyses à partir du cas de la Bretagne [Accessibility and care pathways for hemophiliacs: analyzes based on the case of Bretagne, France]. *Cah Geogr Que.* 2011;55(156):511-527. French.
34. Desanti R, Cardon P. *Initiation À L'enquête Sociologique [Initiation to the Sociological Survey]*. 1st ed. Rueil-Malmaison: Lamarre; 2010. French.
35. Huston P, Rowan M. Qualitative studies. Their role in medical research. *Can Fam Physician.* 1998;(44):2453-2458.
36. Bréchon P. *Enquêtes Qualitatives, Enquêtes Quantitatives [Qualitative Surveys, Quantitative Surveys]*. 1st ed. Grenoble: Presses universitaires de Grenoble; 2011. French.
37. Blanchet A, Gotman A. *L'enquête Et Ses Méthodes: L'entretien [The Survey and Its Methods: The Interview]*. 2nd ed. Paris: Armand Colin; 2007. French.
38. Haute Autorité de Santé. Protocole national de diagnostic et de soins Hémothérapie [national hemophilia management and diagnostic protocol]. Lyon: Reference Center on Hemophilia and other constitutional hemorrhagic diseases, French network on inherited bleeding disorders MHEMO; 2019. Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_483032/fr/hemophilie](https://www.has-sante.fr/jcms/c_483032/fr/hemophilie). Accessed February 28, 2021. French.
39. Mirat W. Suivi Interprofessionnel des PATients atteints de cancer (Etude SINPATIC): une étude exploratoire auprès de patients [INTER-professional follow-up of PATients with cancer (SINPATIC study): an exploratory study on patients] [doctoral dissertation]. Creteil: University of Paris Est; 2018. French.
40. Hannane A, Misane L, Devouassoux G, Colin C, Letrillart L. Asthma patients' perception on their care pathway: a qualitative study. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2019;29(1):1-8. doi:10.1038/s41533-019-0121-2
41. Elo S, Kyngäs H. The qualitative content analysis process. *J Adv Nurs.* 2008;62(1):107-115. doi:10.1111/j.1365-2648.2007.04569.x
42. Pope C, Ziebland S, Mays N. Qualitative research in health care. Analysing qualitative data. *BMJ.* 2000;320(7227):114-116. doi:10.1136/bmj.320.7227.114
43. Braun V, Clarke V. Using thematic analysis in psychology. *Qual Res Psychol.* 2006;3(2):77-101. doi:10.1191/1478088706qp0630a
44. Thomas DR. A general inductive approach for analyzing qualitative evaluation data. *Am J Eval.* 2006;27(2):237-246. doi:10.1177/1098214005283748
45. van Overbeeke E, Michelsen S, Hauber B, et al. Patient perspectives regarding gene therapy in haemophilia: interviews from the PAVING study. *Haemophilia.* 2020;27(1):129-136. doi:10.1111/hae.14190
46. van Balen EC, Wesselo ML, Baker BL, et al. Patient perspectives on novel treatments in haemophilia: a qualitative study. *Patient.* 2020;13(2):201-210. doi:10.1007/s40271-019-00395-6
47. van Balen EC, Krawczyk M, Gue D, et al. Patient-centred care in haemophilia: patient perspectives on visualization and participation in decision-making. *Haemophilia.* 2019;25(6):938-45. doi:10.1111/hae.13830
48. Carricaburu D. Innovation thérapeutique et acceptabilité du risque iatrogène: l'introduction des produits antihémophiliques concentrés dans les années soixante-dix [Therapeutic innovation and acceptability of iatrogenic risk: the introduction of concentrated antihemophilic products in the 1970s]. *Sci Soc Sante.* 1999;17(4):75-98. French.
49. Tong A, Sainsbury P, Craig J. Consolidated criteria for reporting qualitative research (COREQ): a 32-item checklist for interviews and focus groups. *Int J Qual Health Care.* 2007;19(6):349-57. doi:10.1093/intqhc/mzm042

**Patient Preference and Adherence**

Dovepress

**Publish your work in this journal**

Patient Preference and Adherence is an international, peer-reviewed, open access journal that focusing on the growing importance of patient preference and adherence throughout the therapeutic continuum. Patient satisfaction, acceptability, quality of life, compliance, persistence and their role in developing new therapeutic modalities and compounds to optimize clinical outcomes for existing disease

states are major areas of interest for the journal. This journal has been accepted for indexing on PubMed Central. The manuscript management system is completely online and includes a very quick and fair peer-review system, which is all easy to use. Visit <http://www.dovepress.com/testimonials.php> to read real quotes from published authors.

Submit your manuscript here: <https://www.dovepress.com/patient-preference-and-adherence-journal>

### 3.3. Résultats préliminaires

Entre novembre 2021 et mars 2022, 6 participants ont été inclus dans l'étude, dont 5 patients et un aidant. Leurs caractéristiques démographiques sont présentées dans le tableau 5. Quatre participants ont été recrutés par un médecin du CRC-MHC de Chambéry. Deux participants se sont portés volontaires, sans être recrutés par leur médecin spécialiste. Les entretiens ont été menés par deux chercheurs (E1 – doctorant, diplômé de Science Po – Politique de santé et E2 – doctorante, pharmacien hospitalier). Chaque enquêteur a mené 3 entretiens. Cinq entretiens ont été conduits par visioconférence, un par téléphone.

Tableau 5 : Caractéristiques démographiques des participants.

N° participant	Type	Age du patient	Sexe (patient)	Type d'hémophilie (Sévérité)	Année diagnostic	Traitement	Modalité de traitement
E1P1	Patient	47	M	A (modérée)	1974	Refacto®	A la demande
E1P2	Patient	63	M	A (sévère)	1958	Novoeight®	A la demande
E1P3	Patient	31	M	A (sévère)	1992	Elocta®	Prophylaxie
E2P1	Patient	33	M	A (sévère)	1988	Elocta®	Prophylaxie
E2P2	Patient	29	M	A (sévère)	1993	Hemlibra®	Prophylaxie
E2P3	Aidant (mère)	32	M	B (sévère)	1990	Benefix®	Prophylaxie
	Aidant (grand-mère)	3	M	B (sévère)	2019	NSP	Prophylaxie

NSP : ne sait pas

Les entretiens ont duré entre 28 minutes et 112 minutes.

Le guide d'entretien a été validé après deux entretiens. Aucune modification n'a été nécessaire.

Les entretiens ont été retranscrits et l'analyse des données avec le logiciel Nvivo® est en cours.

Quelques éléments se sont dégagés lors de la première lecture des entretiens :

- un attachement fort au médecin du centre spécialisé,

- peu d'acteurs cités dans la prise en charge,
- une méconnaissance de la maladie, en dehors du centre spécialisé, avec un impact sur le parcours,
- des contraintes liées au traitement, en particulier la voie d'administration,
- la contrainte liée au circuit de dispensation peu évoquée,
- une construction de l'identité au travers de l'hémophilie, certains participants ne voudraient pas changer, guérir,
- l'acceptabilité du traitement n'est pas la même en fonction du vécu, de la représentation,
- l'impact de l'innovation pressenti sur l'éducation thérapeutique, le recours aux associations de patients, le circuit de dispensation.

A l'exception de 3 patients, tous avaient une historique thérapeutique similaire du fait d'un diagnostic effectué durant la même période, dans les années 90, et de la sévérité de la maladie identique. Une saturation des données est attendue sur certains thèmes. Cependant la variabilité des caractéristiques du corpus ne permet pas d'écarter un biais au niveau de cette saturation. Il aurait été pertinent d'enrichir les données en recueillant les témoignages de participants qui avaient moins de recul dans l'hémophilie. Aucun patient n'a développé d'inhibiteur, à l'exception d'un patient qui pensait en avoir eu durant l'enfance. Il aurait été intéressant de recueillir l'expérience et la perception de tel patients, avec un parcours plus complexe. Cependant, la richesse des données recueillies lors de ces entretiens permet de mettre en évidence des éléments interprétables dans ce contexte d'étude exploratoire.

Il sera nécessaire de compléter ces premiers éléments d'information par l'analyse de contenu inductive.



## Synthèse troisième partie

L'analyse d'impact organisationnel de l'innovation selon une approche d'analyse de décision multicritère a été menée auprès d'un CRC-MHC. La sélection puis la pondération des critères a mis en évidence l'importance de l'acceptabilité par le patient, du nombre de consultations en urgences ou non programmées et de la complexité de l'innovation en regard du choix éclairé du patient dans cette organisation des soins. Le poids de l'impact des innovations sur l'organisation de la prise en charge de ce centre de traitement a été mesuré. L'impact négatif sur l'organisation était plus important pour la thérapie génique et la thérapie de l'ARN interférant, du fait de la complexité de ces innovations, de leur modalité d'approvisionnement et de l'acceptabilité par le patient estimée comme étant faible. La composition des membres experts qui ont participé à cette étude n'intégrait pas de patients. Une étude qualitative a donc été mise en place afin de recueillir le point de vue des patients sur leur parcours de santé et sur l'impact de l'innovation sur l'organisation de leur prise en charge.

Les résultats préliminaires de l'étude qualitative, mettent en évidence un impact négatif, pressenti, par des patients ou aidant, sur le suivi des programmes d'éducation thérapeutique et sur le recours à l'association des patients.

## Conclusion générale

L'accélération de l'innovation en santé et la modernisation du système de santé, selon une approche de parcours, constituent des enjeux de santé publique. Le développement de méthodes d'analyse de l'impact organisationnel des innovations représente donc un intérêt, en complément des évaluations clinique et médico-économique.

Dans un contexte de mise à disposition de nombreux médicaments innovants dans la prise en charge de l'hémophilie, nous nous sommes interrogés sur l'impact organisationnel de ces innovations sur le parcours de santé du patient. Pour répondre à cette question, nous avons abordé la recherche selon trois axes d'analyse.

Dans un premier temps, une revue de la littérature a été conduite pour étudier l'évolution du parcours de santé du patient hémophile au cours du temps, en regard des innovations thérapeutique. Cela a permis de mettre en évidence un impact principalement positif des stratégies thérapeutiques innovantes sur le parcours du patient. Notamment, cela a induit la modification d'une prise en charge exclusivement hospitalière, vers une prise en charge au domicile, hospitalo-centrée. Ce résultat a cependant été nuancé par les facteurs de variabilité du parcours à l'échelle individuelle et internationale. La réussite de l'introduction de ces innovations était conjointe à l'évolution d'autres éléments déterminants : la formation, la coordination des soins, l'accès aux soins et l'éducation des patients.

Avant d'aborder l'analyse de l'impact organisationnel, il était nécessaire de faire une cartographie du parcours de santé du patient, dans le contexte actuel, avant l'introduction des innovations. Une étude observationnelle, qualitative a été mise place pour modéliser le parcours du patient hémophile. Cela a mis en évidence un parcours fortement lié à l'hôpital, du fait d'une coordination des soins assurée par les centres de traitement spécialisés et d'une dispensation des traitements par les pharmacies hospitalières. La formation, l'éducation du patient, la coordination des soins et l'optimisation des soins ont également été identifiés comme des leviers pour répondre aux risques de rupture dans le parcours des patients. Cette étude a également permis d'aborder l'impact organisationnel des innovations, pressenti par les acteurs

spécialisés dans la prise en charge de l'hémophilie. Cela a confirmé l'intérêt de mettre en place une étude pour évaluer l'impact des innovations sur l'organisation des soins.

Une étude de l'impact organisationnel de l'innovation a été mise en place selon une approche quantitative d'analyse de décision multicritère. Cette étude, menée du point de vue des professionnels de santé d'un centre de traitement de l'hémophilie a permis de calculer des scores d'impacts organisationnels, à partir de données qualitatives. Du point de vue de l'équipe de ce centre, la thérapie génique et la thérapie de l'ARN interférant étaient les innovations ayant le plus fort impact organisationnel. Dans ce cadre, la méthode de révélation de préférences a été utile pour objectiver l'impact de l'innovation sur l'organisation mais également pour définir les critères organisationnels pertinents à évaluer dans la prise en charge de l'hémophilie. Les critères déterminants de l'amélioration des parcours (formation, éducation thérapeutique, coordination des soins, accès aux soins) n'ont pas représenté un poids important dans le calcul d'impact organisationnel. La réalisation de cette étude au sein d'un seul centre ne permet pas de généraliser les résultats. Il sera intéressant de reproduire cette expérimentation au sein d'autres centres. L'étude qualitative INNOVHEMO a été mise en place afin d'intégrer le point de vue du patient dans cette analyse d'impact organisationnel. Les résultats préliminaires de l'étude INNOVHEMO, ont permis d'identifier, du point de vue des participants interviewés, un impact potentiel de l'innovation sur le suivi des programmes d'éducation thérapeutique et sur le recours aux associations de patients. Cela a mis en exergue également l'importance de développer les connaissances sur l'hémophilie, des acteurs non spécialisés dans la prise en charge, professionnels de santé et non professionnels de santé. Ces données devront être complétées par les résultats finaux.

Ce travail innovant a permis pour la première fois de confirmer la faisabilité des méthodes quantitative et qualitatives mises en œuvre pour étudier l'impact organisationnel d'une innovation thérapeutique. Les expérimentations devront être poursuivies pour confirmer la fiabilité de ces méthodes. La poursuite de ces travaux devra impérativement prendre en compte la contribution du patient dans le développement des méthodes de modélisation du parcours.

## Bibliographie

1. Ingram GI. The history of haemophilia\*,†. *Haemophilia*. juin 1997;3 Suppl 1:5-15.
2. Schramm W. The history of haemophilia – a short review. *Thrombosis Research*. 1 nov 2014;134:S4-9.
3. Lee CA. The best of times, the worst of times: a story of haemophilia. *Clin Med (Lond)*. oct 2009;9(5):453-8.
4. Rosendaal FR, Smit C, Briët E. Hemophilia treatment in historical perspective: a review of medical and social developments. *Ann Hematol*. févr 1991;62(1):5-15.
5. Négrier C. Le traitement de l'hémophilie : des dérivés du plasma à la thérapie génique. *Hématologie*. 15 juin 1996;2(1):17-27.
6. Giangrande PL. The history of blood transfusion. *Br J Haematol*. sept 2000;110(4):758-67.
7. Castro HE, Briceño MF, Casas CP, Rueda JD. The history and evolution of the clinical effectiveness of haemophilia type a treatment: a systematic review. *Indian J Hematol Blood Transfus*. mars 2014;30(1):1-11.
8. Kasper CK. Judith Graham Pool and the discovery of cryoprecipitate. *Haemophilia*. nov 2012;18(6):833-5.
9. Franchini M, Mannucci PM. Past, present and future of hemophilia: a narrative review. *Orphanet J Rare Dis*. 2 mai 2012;7:24.
10. Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *Lancet*. 9 juill 2016;388(10040):187-97.
11. Mannucci PM, Tuddenham EGD. The Hemophilias — From Royal Genes to Gene Therapy. *New England Journal of Medicine*. 7 juin 2001;344(23):1773-9.
12. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020;26(S6):1-158.
13. Haute Autorité de Santé. PNDS Hémophilie [Internet]. 2019 [consulté le 28 févr 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_483032/fr/hemophilie](https://www.has-sante.fr/jcms/c_483032/fr/hemophilie)

14. Ministère des Solidarités et de la Santé. Parcours de santé, de soins et de vie. Pour une prise en charge adaptée des patients et des usagers. Lexique des parcours de A à Z. [Internet]. 2016 [consulté le 16 févr 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/parcours-des-patients-et-des-usagers/article/parcours-de-sante-de-soins-et-de-vie>
15. O'Brien JR. The use of pool cryoglobulin factor 8 concentrate in the management of haemophilia. SAGE Publications; 1967.
16. Combrisson A, Vergoz D, Champcommunal A, André R. Préparation de facteur anti-hémophilique VIII concentré à usage thérapeutique : la cryoprotéine VIII. *Transfusion*. 1 janv 1966;9(4):303-19.
17. Allain JP. Management of Hemophilia in France. *Thromb Haemost*. 1976;35(3):553-8.
18. Mannucci PM. Back to the future: a recent history of haemophilia treatment. *Haemophilia*. juill 2008;14 Suppl 3:10-8.
19. Page D. Comprehensive care for hemophilia and other inherited bleeding disorders. *Transfus Apher Sci*. oct 2019;58(5):565-8.
20. Rizza CR. Clinical management of haemophilia. *British Medical Bulletin*. 1 sept 1977;33(3):225-30.
21. Bennett E, Dormandy KM, Churchill WG, Coward AR, Smith M, Cleghorn TE. Cryoprecipitate and the plastic blood-bag system: provision of adequate replacement therapy for routine treatment of haemophilia. 1967. *Haemophilia*. mars 1998;4(2):139-42.
22. Muller J. Jean-Pierre Soulier (1915-2003) : Une évocation de l'oeuvre scientifique et médicale de Jean-Pierre Soulier. *EM-Consulte*. fev 2004;11(1):57-64.
23. Ménaché D. Le PPSB. *Revue Française de Transfusion et Immuno-hématologie*. 1 déc 1985;28(6):643-58.
24. Berntorp E. History of prophylaxis. *Haemophilia*. 2013;19(2):163-5.
25. Lambert T, Rafowicz A, Dommergues JP. Enfant hémophile. *Encycl-Méd-Chir. Pédiatrie*. 1999;4-080.
26. Lenk H. Treatment of haemophilia patients in East Germany prior to and after reunification in 1990. *Thromb Res*. nov 2014;134 Suppl 1:S57-60.

27. Gazengel C, Rothschild C, Torchet MF. Apport des nouvelles technologies au traitement substitutif des hémophilies. *Revue Française des Laboratoires*. 1 avr 1995;1995(275):121-5.
28. Latour JF. Facteurs antihémophiliques: traitement substitutif de l'hémophilie A et B. *Dossier du CNIM*. 2003;24:3-4.
29. Sankar AD, Weyand AC, Pipe SW. The evolution of recombinant factor replacement for hemophilia. *Transfusion and Apheresis Science*. 1 oct 2019;58(5):596-600.
30. Berntorp E, Shapiro AD. Modern haemophilia care. *Lancet*. 14 avr 2012;379(9824):1447-56.
31. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G, et al. Efficacy of Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *New England Journal of Medicine*. 31 août 2017;377(9):809-18.
32. Klein RA, Hummel L. The Hemophiliac: An Exceptional Child. *Journal of School Health*. 1967;37(6):303-5.
33. Hjort PF. The haemophiliac in the society. *Thrombosis research*. 1992;67(3):339-44.
34. Boon RA, Roberts DF. The social impact of haemophilia. *J Biosoc Sci*. juill 1970;2(3):237-64.
35. Favre-Gilly J, Saint-Paul E, Revol L. Une expérience de 7 ans: Le centre médico-scolaire de Montain pour jeunes garçons hémophiles. *Current Studies in Hemophilia*. 1966;26:184-91.
36. Olch D. Effects of Hemophilia upon Intellectual Growth and Academic Achievement. *The Journal of Genetic Psychology*. 1 sept 1971;119(1):63-74.
37. Alagille D. Cinq années d'internats médico-scolaires. *Revue de l'hémophilie*. juill 1965;(39):6-9.
38. Ingram GIC. Home treatment in Great Britain. *Scandinavian Journal of Haematology*. 1977;19(S30):76-76.
39. Rabiner SF, Telfer MC. Home transfusion for patients with hemophilia A. *N Engl J Med*. 5 nov 1970;283(19):1011-5.
40. Allain JP. A boarding school for hemophiliacs: a model for the comprehensive care of

hemophilic children. *Ann N Y Acad Sci.* 20 janv 1975;240:226-37.

41. Page D. Setting the scene: Historical overview of challenges and what led to advances in comprehensive care in developed countries, the Canadian experience. *Haemophilia.* avr 2020;26 Suppl 3:4-5.

42. DiMichele D. Hemophilia 1996. New approach to an old disease. *Pediatr Clin North Am.* juin 1996;43(3):709-36.

43. Evatt BL, Black C, Batorova A, Street A, Srivastava A. Comprehensive care for haemophilia around the world. *Haemophilia.* oct 2004;10 Suppl 4:9-13.

44. Ferraris VA, Boral LI, Cohen AJ, Smyth SS, White GC 2nd. Consensus review of the treatment of cardiovascular disease in people with hemophilia A and B. *Cardiol Rev.* avr 2015;23(2):53-68.

45. Minuk L, Jackson S, Iorio A, Poon MC, Dilworth E, Brose K, et al. Cardiovascular disease (CVD) in Canadians with haemophilia: Age-Related CVD in Haemophilia Epidemiological Research (ARCHER study). *Haemophilia.* 2015;21(6):736-41.

46. Rizwan I, Minuk L, Jackson S, Iorio A. Cardiovascular disease prevalence and relevance in haemophilia: a scoping review. *Haemophilia.* 2015;21(3):e156-66.

47. Lim MY, Pruthi RK. Cardiovascular disease risk factors: prevalence and management in adult hemophilia patients. *Blood Coagul Fibrinolysis.* juill 2011;22(5):402-6.

48. Coppola A, Tagliaferri A, Franchini M. The management of cardiovascular diseases in patients with hemophilia. *Semin Thromb Hemost.* févr 2010;36(1):91-102.

49. Allain JP. History of Care for the Hemophiliac in France: Movement from Special Hospital to Home Care. *Thromb Haemost.* 16 avr 2019;38(05).

50. Assemblée Générale 4 mai 1958 - Compte-rendu. *Revue l'hémophilie.* juill 11 apr. J.-C.;(11):2-20.

51. Tedgård U. Carrier testing and prenatal diagnosis of haemophilia--utilisation and psychological consequences. *Haemophilia.* juill 1998;4(4):365-9.

52. Mission & History [Internet]. National Hemophilia Foundation. [consulté le 6 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.hemophilia.org/who-we-are/our-story/mission-history>

53. About Us [Internet]. The Haemophilia Society. [consulté le 6 mars 2022]. Disponible

sur: <https://haemophilia.org.uk/about-us/>

54. Présentation de l'Association Française des Hémophiles [Internet]. AFH. [consulté le 6 mars 2022]. Disponible sur: <https://afh.asso.fr/avec-lafh/qui-sommes-nous/presentation/presentation/>
55. AHVH - Accueil [Internet]. AHVH Association de l'hémophilie von Willebrand et autres pathologies de la coagulation. [consulté le 13 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.ahvh.be/>
56. Über uns [Internet]. Deutsche Hämophiliegesellschaft e.V. Deutsche Hämophiliegesellschaft zur Bekämpfung von Blutungskrankheiten e.V. (DHG e.V.); 2020 [consulté le 13 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.dhg.de/index.html>
57. Haemophilia Foundation of New Zealand Inc. About the foundation [Internet]. Haemophilia Foundation of New Zealand Inc. [consulté le 13 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.haemophilia.org.nz/about-us/about-the-foundation/>
58. Australia HF. International Haemophilia Links [Internet]. Haemophilia Foundation Australia; [consulté le 13 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.haemophilia.org.au/support-services/international-haemophilia-links>
59. Historia de la Fundación [Internet]. Fundación de la hemofilia. [consulté le 13 mars 2022]. Disponible sur: <http://www.hemofilia.org.ar/>
60. À propos de la FMH [Internet]. WFH - World Federation of Hemophilia. [consulté le 1 mars 2022]. Disponible sur: <https://wfh.org/fr/a-propos-de-la-fmh/>
61. Skinner MW, Myles E. World Federation of Hemophilia: 50 years of advancing treatment for all. *Haemophilia*. juill 2013;19(4):475-80.
62. Izam P. Le carnet de santé de l'hémophile. *Revue l'hémophilie*. janv 1959;(13):6-9.
63. Dolan G, Makris M, Bolton-Maggs PHB, Rowell JA. Enhancing haemophilia care through registries. *Haemophilia*. mai 2014;20 Suppl 4:121-9.
64. Alagille D. La carte d'hémophile : création. *Revue l'hémophilie*. juin 1957;(7):17-9.
65. Street A. Developing models of haemophilia care. *Haemophilia*. 2012;18(s4):89-93.
66. Rickard KA. The International Haemophilia Training Centres of the World Federation of Hemophilia: a 30-year review. *Haemophilia*. sept 2000;6(5):471-3.



67. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013;19(1):e1-47.
68. Teitel JM, Barnard D, Israels S, Lillicrap D, Poon MC, Sek J. Home management of haemophilia. *Haemophilia*. mars 2004;10(2):118-33.
69. Carricaburu D. Innovation thérapeutique et acceptabilité du risque iatrogène : l'introduction des produits antihémophiliques concentrés dans les années soixante-dix. *Sciences Sociales et Santé*. 1999;17(4):75-98.
70. Carricaburu D. L'Association Française des Hémophiles face au danger de contamination par le virus du sida : stratégie de normalisation de la maladie et définition collective du risque. *Sciences Sociales et Santé*. 1993;11(3):55-81.
71. Smith PS, Goldman DS. Care of the young hemophiliac. New socioeconomic demands and the changing patient-physician relationship. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. Summer 1985;7(2):165-74.
72. Dubin CS. Hemophilia: a story of success--disaster and the perseverance of the human spirit, Part 2. *J Assoc Nurses AIDS Care*. août 1999;10(4):88-92.
73. Fillion E. Clinical relationships tested by iatrogenicity: The case of haemophiliac patients faced with the epidemic of transfusional AIDS. *Social Science & Medicine*. 1 nov 2008;67(9):1400-9.
74. Nuss R, Hedegaard H, Riske B, Hoffman R, Michael S, Manco-Johnson M. Medical care for haemophilia. *Haemophilia*. nov 1998;4(6):806-11.
75. Sekhar M, Jadhav S. Why stay? Resilience in haemophilia physicians in the 1980s. *Haemophilia*. mai 2020;26(3):401-8.
76. Ruiz-Sáez A. Comprehensive care in hemophilia. *Hematology*. avr 2012;17 Suppl 1:S141-143.
77. Kasper CK, Mannucci PM, Bulyzhenkov V, Brettler DB, Chuansumrit A, Heijnen L, et al. Hemophilia in the 1990s: principles of management and improved access to care. *Semin Thromb Hemost*. janv 1992;18(1):1-10.
78. Hoots WK, Buchanan GR, Parmley RT, Alperin JB, Kletzel M, Sexauer CL. Comprehensive care for patients with hemophilia: an expanded role in reducing risk for human immunodeficiency virus. *Tex Med*. juin 1991;87(6):73-5.

79. Hämophiliezentren [Internet]. Deutsche Hämophiliegesellschaft e.V. 2020 [consulté le 16 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.dhg.de/haemophiliezentren.html>
80. Comprehensive Medical Care [Internet]. National Hemophilia Foundation. [consulté le 13 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.hemophilia.org/healthcare-professionals/guidelines-on-care/comprehensive-medical-care>
81. Newly diagnosed | Haemophilia Foundation of New Zealand [Internet]. [consulté le 13 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.haemophilia.org.nz/about-bleeding-disorders/https://www.haemophilia.org.nz/about-bleeding-disorders/newly-diagnosed.html>
82. Australia HF. Treatment Services [Internet]. Haemophilia Foundation Australia; [consulté le 13 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.haemophilia.org.au/support-services/treatment-services?state=all#search-results>
83. Trouver un centre [Internet]. MHEMO. [consulté le 13 mars 2022]. Disponible sur: <https://mhemofr.org/parcours-patients/trouver-un-centre/>
84. Tusell J, Pérez-Bianco R. Prophylaxis in developed and in emerging countries. *Haemophilia*. 2002;8(3):183-8.
85. Evatt BL, Robillard L. Establishing haemophilia care in developing countries: using data to overcome the barrier of pessimism. *Haemophilia*. mai 2000;6(3):131-4.
86. Chuansumrit A. Meeting the needs of haemophilic children in developing countries. *Haemophilia*. 1998;4(s2):19-23.
87. Evatt BL. Public health and international health-care development for persons with haemophilia: operation improvement and operation access. *Haemophilia*. 1998;4 Suppl 2:54-8.
88. Castaman G, Martino D. Hemophilia A and B: molecular and clinical similarities and differences. *Haematologica*. sept 2019;104(9):1702-9.
89. Santagostino E, Fasulo MR. Hemophilia A and Hemophilia B: Different Types of Diseases? *Semin Thromb Hemost*. oct 2013;39(7):697-701.
90. Morfini M, Haya S, Tagariello G, Pollmann H, Quintana M, Siegmund B, et al. European study on orthopaedic status of haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia*. sept 2007;13(5):606-12.
91. Berger M, Séchet R. Accessibilité et parcours de soins des hémophiles : analyses à partir

du cas de la Bretagne. *cgq*. 2011;55(156):511-27.

92. Leroy V, Freyssenge J, Renard F, Tazarourte K, Négrier C, Chamouard V. Access to treatment among persons with hemophilia: A spatial analysis assessment in the Rhone-Alpes region, France. *Journal of the American Pharmacists Association*. 1 nov 2019;59(6):797-803.

93. Nos missions et notre plan d'action [Internet]. MHEMO. [consulté le 20 mars 2022]. Disponible sur: <https://mhemmo.fr/la-filiere-mhemmo/nos-missions-plan-daction/>

94. Le carnet de suivi [Internet]. MHEMO. [consulté le 20 mars 2022]. Disponible sur: <https://mhemmo.fr/parcours-patients/le-carnet-de-suivi/>

95. Rochette C, Rodier S. Parcours de santé versus soin de la personne âgée en Auvergne : proposition d'une définition organisationnelle. In: *Management hospitalier et territoires : les nouveaux défis* [Internet]. 2016 [consulté le 3 sept 2021]. Disponible sur: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03189361>

96. OCDE. Oslo Manual 2018: Guidelines for Collecting, Reporting and Using Data on Innovation, 4th Edition | en | OECD [Internet]. [consulté le 24 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.oecd.org/innovation/oslo-manual-2018-9789264304604-en.htm>

97. Dubromel A, Geffroy L, Aulagner G, Dussart C. Assessment and diffusion of medical innovations in France: an overview. *Journal of Market Access & Health Policy*. 1 janv 2018;6(1):1458575.

98. Les 3 champs de l'innovation en santé - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [consulté le 24 mars 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/innovation-en-sante/article/les-3-champs-de-l-innovation-en-sante>

99. Haute Autorité de Santé. Autorisation d'accès précoce aux médicaments - Doctrine d'évaluation de la HAS [Internet]. [consulté le 24 mars 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/r\\_1500918/fr/acces-precoce-a-un-medicament](https://www.has-sante.fr/jcms/r_1500918/fr/acces-precoce-a-un-medicament)

100. Miesbach W, Schwäble J, Müller MM, Seifried E. Treatment Options in Hemophilia. *Dtsch Arztebl Int*. 22 nov 2019;116(47):791-8.

101. Butterfield JSS, Hege KM, Herzog RW, Kaczmarek R. A Molecular Revolution in the Treatment of Hemophilia. *Molecular Therapy*. 8 avr 2020;28(4):997-1015.

102. Croteau SE, Wang M, Wheeler AP. 2021 clinical trials update: Innovations in

hemophilia therapy. *American Journal of Hematology*. 2021;96(1):128-44.

103. Haute Autorité de Santé. Cartographie des impacts organisationnels pour l'évaluation des technologies de santé [Internet]. [consulté le 18 juill 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2902770/fr/cartographie-des-impacts-organisationnels-pour-l-evaluation-des-technologies-de-sante](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2902770/fr/cartographie-des-impacts-organisationnels-pour-l-evaluation-des-technologies-de-sante)

104. Dubromel A. Prise en compte de l'impact organisationnel d'une innovation en santé: exemple d'un parcours de patient atteint d'oedème maculaire diabétique [Thèse d'exercice]. [Lyon, France]: Université Claude Bernard; 2017.

105. Dubromel A, Duvinage-Vonesch MA, Geffroy L, Dussart C. Organizational aspect in healthcare decision-making: a literature review. *Journal of Market Access & Health Policy*. 1 janv 2020;8(1):1810905.

106. Lvovschi VE, Maignan M, Tazarourte K, Diallo ML, Hadjadj-Baillet C, Pons-Kerjean N, et al. Multiple criteria decision analysis approach to consider therapeutic innovations in the emergency department: The methoxyflurane organizational impact in acute trauma pain. *PLOS ONE*. 15 avr 2020;15(4):e0231571.

107. Miesbach W, Barcenilla SG, Golan G, Lobet S. Implications of haemophilia gene therapy for the changing role of the multidisciplinary team. *Haemophilia*. janv 2022;28(1):e12-4.

108. Carricaburu D. Trajectoire collective et gestion individuelle d'une maladie chronique : le cas de l'hémophilie (tomes 1 et 2). [These de doctorat en sociologie]. [Paris, France]: Paris, EHESS; 1997.

109. Bréchon P. Enquêtes qualitatives, enquêtes quantitatives. Grenoble: Grenoble (Presses universitaires de); 2011. 232 p. (« Politique en + »).

110. Desanti R, Cardon P. Initiation à l'enquête sociologique. France: ASH Editions; 2010. 161 p. (ASH Etudiants).

111. Blanchet A, Gotman A. L'enquête et ses méthodes : l'entretien. 2e éd. France: Armand Colin; 2007. 125 p.