

NANTES UNIVERSITE
UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

ANNEE 2023

N°

(complété par la scolarité)

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Par Nicolas GUILLARD

Présentée et soutenue publiquement le 02 octobre 2023

Emicizumab et prise de décision partagée chez les patients vivant avec l'Hémophilie A

Présidente du jury :	Madame Marion EVEILLARD , Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes, CHU de Nantes.
Directrice de thèse :	Madame Sonia PROT-LABARTHE , Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes, CHU de Nantes.
Membres du jury :	Monsieur Benoît GUILLET Docteur en Médecine, Maître de Conférences - Praticien Hospitalier, CHU de Rennes. Monsieur Marc TROSSAERT , Docteur en Médecine, Praticien Hospitalier, CHU de Nantes. Madame Estelle LEROY , Docteur en Pharmacie, Praticien Attaché, CHU de Nantes.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	4
LISTE DES ABREVIATIONS	6
TABLES DES ILLUSTRATIONS	7
INTRODUCTION	9
PARTIE I : CONTEXTE	10
1. L'hémophilie	10
La maladie	10
Les traitements de l'hémophilie A	11
Focus sur l'émicizumab	12
Le réseau BERHLINGO	16
2. La prise de décision partagée	17
3. La PDP en hémophilie	20
4. Objectif de notre étude	24
PARTIE II : ARTICLE	25
Abstract	25
Introduction	25
Materials and Methods	25
Results	25
Discussion and conclusion	25
Introduction	27
Materials and Methods	28
Results	29
Discussion	39
Conclusion	42
Practice Implications	42
PARTIE III : DISCUSSION	43
1. Forces de l'étude	43
2. Limites de l'étude	43
3. Perspectives de l'étude	43
4. Ressenti personnel	43
CONCLUSION	45
BIBLIOGRAPHIE	46
ANNEXE 1 : Cahier d'observation du patient	50
ANNEXE 2 : Echelle de conflit décisionnel du patient	51

ANNEXE 3 : Facteurs de choix ayant mené à la décision, version patient	52
ANNEXE 4 : Echelle de confort décisionnel du médecin	53
ANNEXE 5 : Facteurs de choix ayant mené à la décision, version médecin	54
ANNEXE 6 : Annexe de conformité à une méthodologie de référence MR003 de la CNIL	55
ANNEXE 7 : Avis du comité d'éthique	56

REMERCIEMENTS

A Madame le Professeur Marion EVEILLARD,

Je tiens à vous exprimer ma sincère gratitude pour l'honneur que vous me faites en présidant ce jury et en évaluant mon travail. Votre présence et votre expertise sont inestimables, et je suis particulièrement reconnaissant pour votre disponibilité de dernière minute. Je vous adresse toute ma considération.

A Madame le Professeur Sonia PROT-LABARTHE,

Je tiens à t'exprimer toute ma gratitude pour ton accompagnement exceptionnel tout au long de ce projet. Tes précieux conseils, ton dynamisme et ta soif de savoir ont été des sources d'inspiration pour moi. Grâce à toi, j'ai eu l'opportunité de vivre de nombreuses expériences enrichissantes. Travailler avec toi a été un réel plaisir et je te remercie infiniment pour le temps que tu m'as accordé.

A Monsieur le Docteur Marc TROSSAERT,

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements pour ton accompagnement tout au long de cette étude. Tes précieux conseils et les échanges que nous avons eus ont été d'une grande valeur pour moi. Ta contribution a été essentielle dans la réussite de ce projet.

A Monsieur le Docteur Benoit GUILLET,

Je tiens à t'exprimer ma sincère gratitude pour ton précieux accompagnement tout au long de cette étude. Tes conseils éclairés et nos échanges ont été d'une grande valeur pour moi et ont contribué à la réussite de ce travail.

A Madame le Docteur Estelle LEROY,

Un grand merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. J'ai adoré travailler avec toi. Au plaisir de se revoir.

A Madame le Docteur Valérie HORVAIS,

Merci pour ton accompagnement et tes conseils précieux tout au long de cette étude. Ton soutien a été inestimable.

A l'ensemble des médecins et patients ayant participé à l'étude,

Je tiens à exprimer ma sincère gratitude à l'ensemble des médecins et patients qui ont participé à cette étude. Votre engagement et votre contribution ont été essentiels pour la réalisation de ce projet.

A l'ensemble du Réseau BERLHINGO,

Je tiens à vous remercier pour votre précieux support, votre soutien et vos conseils avisés tout au long de cette étude. Votre contribution a été essentielle au succès de cette étude.

Au service d'hémostase du CHU de Nantes,

Votre accueil bienveillant, votre disponibilité et votre soutien tout au long de ce projet ont été inestimables et ont permis d'atteindre nos objectifs. Merci infiniment pour votre précieuse collaboration et votre dévouement envers le projet.

A mes parents, frère et famille,

Je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude pour tout le soutien, l'amour et l'encouragement que vous m'avez apportés tout au long de ce parcours.

A mes amis,

Un grand merci pour votre soutien indéfectible et votre présence précieuse tout au long de mes études.

A mes co-internes, préparateurs et pharmaciens rencontrés,

Un grand merci à tous mes co-internes, ainsi qu'aux préparateurs et pharmaciens que j'ai côtoyés. J'ai énormément appris en vous côtoyant, que ce soit sur le plan professionnel ou personnel.

A Osmose,

Merci d'avoir été mon compagnon réconfortant pendant toute la durée de mon internat. Ta présence apaisante, ta douceur et tes ronrons ont été d'un grand réconfort.

LISTE DES ABREVIATIONS

ABP	Agent By-Passant
BERHLINGO	Base d'Etude et de Recherche pour Les INvestigateurs en Hémostase du Grand-Ouest
GIRCI GO	Groupement Interrégional de Recherche Clinique et d'Innovation Grand Ouest
CCPa	Concentré de Complexe Prothrombinique activé
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CRTH	Centre Régional de Traitement de l'Hémophilie
FVIII	Facteur VIII
MR003	Méthodologie de référence 003 de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
PDP	Prise de Décision Partagée
SDM	Shared Decision Making
TCA	Temps de Céphaline Activé

TABLES DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Physiologie de l'hémostase (tiré de mhemo.fr (12))	11
Figure 2 : Principe du fonctionnement de l'émicizumab, anticorps bispécifique qui se lie au FIX activé et au FX pour restaurer la fonction du FVIII activé, d'après (8)	12
Figure 3 : Evolution dans le temps de la protection entre la prophylaxie par émicizumab et par concentré de FVIII d'après (11)	13
Figure 4 : Fiche de demande d'accès au traitement par émicizumab issue du Protocole d'Utilisation Thérapeutique	15
Figure 5 : Carte et logo du réseau BERHLINGO (Réseau et Base d'Etude et de Recherche pour les Investigateurs en Hémostase du Grand-Ouest)	16
Figure 6 : Différents modèles de décision en santé individuelle (d'après la HAS, patient et professionnels de santé : décider ensemble, 2013) (23)	17
Figure 7 : La prise de décision partagée : concepts, contextes, domaines et contenus (2,5,23,24,26-28)	19
Figure 8 : Outils d'aide au choix entre un concentré de FVIII standard et un concentré de FVIII à durée d'action prolongée développé par MHEMO (27)	20
Figure 9 : Outil d'aide au choix dans l'antalgie des douleurs de l'arthropathie hémophiliques développé par MHEMO (29)	21
Figure 10 : Extrait des outils d'aide à la prise de décision partagée en hémophilie destinés au médecin ou au patient d'après (30)	22
Figure 11 : Extrait des outils destinés aux professionnels de santé (à gauche, d'après (31)) et les 5 piliers du parcours décisionnel du patient dans le paysage thérapeutique actuel (à droite d'après (32))	23
Figure 12 : Results of the patient decisional conflict scale (adapted from Legaré et al. N=19 NS group and N=34 S group)	31
Figure 13 : Results of the physician's decisional comfort scale (adapted from the Ottawa Hospital decisional conflict scale, N=19 NS group and N=34 S group)	32
Figure 14 : Responses to the decisional conflict scale among the 34 patients in group S divided into clusters (N=34 group S)	36
Figure 15 : Responses to the physician's decision comfort scale for the 34 patients in group S divided into clusters (N=34 group S)	37
Figure 16 : Decisional conflict scale responses from the 19 patients in the NS group divided into clusters; only significant results are shown (N= 19 NS group)	38

Tableau 1 : Avantages et inconvénients d'un traitement par émicizumab (16,18,19)	14
Tableau 2 : Comparatif du coût sur 5 ans entre l'émicizumab et un traitement par agent by-passant d'après (15)	14
Table 3 : Patients included in the EMIHEMO study.....	30
Table 4 : Choice criteria influencing the final decision to change treatment or not among the 53 doctor-patient duos for patients in the S and NS groups (N=34 S group, question in bold; and N=19 NS group, question in italics); NA: Not applicable.	33
Table 5 : Free comments from 20 of the 34 patient-physician pairs on choice factors in patients switching to emicizumab (S group)	34
Table 6 : Free comments from 7 of the 19 patient-physician pairs regarding choice factors in patients who chose not to start emicizumab (NS arm).....	35

INTRODUCTION

La Prise de Décision Partagée (PDP), ou Shared Decision Making (SDM) en anglais, émerge depuis les années 1990, offrant un modèle alternatif aux schémas traditionnels de la relation patient-professionnel de santé. (1,2) Alimentée par l'accès croissant à l'information médicale et la quête d'autonomie des patients, la PDP vise à impliquer activement le patient dans les choix thérapeutiques qui le concernent. (3–5) Ce processus implique un échange bilatéral d'informations et de valeurs entre le patient et le professionnel de santé, aboutissant à un choix éclairé et partagé. Cette approche diffère des modèles paternalistes et informatifs, mettant en avant l'égalité des acteurs dans la prise de décision. (6,7) Dans le contexte de la santé, où les décisions peuvent être complexes et émotionnelles, la PDP permet d'intégrer les préférences du patient et son expertise en tant qu'expérience vécue de la maladie. Ce travail vise à évaluer la PDP dans le cadre de l'hémophilie A, explorant les perceptions et satisfactions liées aux décisions thérapeutiques partagées entre patients et médecins. En comprenant les concepts fondamentaux entourant la prise de décision, cette étude contribuera à mieux cerner cette approche novatrice dans le domaine de la santé.

L'objectif de ce travail est d'évaluer la prise de décision partagée entre les patients vivant avec l'hémophilie A et leurs médecins lorsqu'un choix thérapeutique leur est proposé.

Ce document est structuré en trois parties. La première partie aborde le contexte général en présentant les éléments essentiels pour la compréhension de l'étude. La deuxième partie se focalise sur l'exploration détaillée du travail effectué sur ce sujet. Enfin, la troisième partie regroupe les discussions découlant de l'étude et les perspectives envisagées pour l'avenir.

PARTIE I : CONTEXTE

1. L'hémophilie

La maladie

L'hémophilie est une maladie hémorragique héréditaire liée au chromosome X qui affecte la coagulation du sang. Elle est causée par l'absence ou le déficit d'un facteur de coagulation spécifique, le facteur VIII (hémophilie A) ou le facteur IX (hémophilie B) entraînant une perturbation de la cascade de la coagulation (Figure 1). L'hémophilie est héritée via un gène défectueux sur le chromosome X, ce qui signifie que la maladie est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes qui possèdent deux chromosomes X permettant de compenser le déficit d'un gène anormal. (8–10)

Les symptômes courants de l'hémophilie comprennent des ecchymoses ou des « bleus », qui sont des saignements sous la peau en petite quantité, souvent sans gravité chez les enfants. Les hématomes musculaires sont également fréquents, se présentant comme des saignements dans les muscles, formant une bosse douloureuse sous la peau. Les hémarthroses, quant à elles, sont des saignements au niveau des articulations, pouvant être spontanées dans les formes sévères et traumatiques dans les formes modérées ou mineures. Elles se manifestent par un gonflement, une douleur et une gêne à la mobilité de l'articulation touchée. (8–10)

En cas de saignements répétés sur une même articulation, les personnes atteintes d'hémophilie peuvent développer une arthropathie hémophilique, caractérisée par une inflammation de la membrane synoviale, une destruction du cartilage et une diminution des mouvements, ce qui peut entraîner des handicaps fonctionnels et des douleurs.

Enfin, l'hémophilie peut également provoquer des hémorragies dans les cavités naturelles du corps, comme les hématuries (sang dans les urines), les hémorragies buccales, les rectorragies (sang dans les selles), les hématémèses (saignements par vomissements), ainsi que des hémorragies du système nerveux central, principalement liées à des traumatismes crâniens et nécessitant une prise en charge urgente. (8,10)

La gravité de l'hémophilie varie en fonction du niveau de facteur de coagulation présent dans le sang. Les formes sévères sont caractérisées par un faible taux de facteur de coagulation, tandis que les formes modérées et légères ont des taux plus élevés.

Le traitement de l'hémophilie vise à remplacer ou à augmenter le facteur de coagulation déficient dans le sang. Les traitements conventionnels incluent l'administration de concentrés de facteurs de coagulation par voie intraveineuse, soit de manière prophylactique pour prévenir les saignements, soit de manière curative lorsqu'un saignement se produit. Cependant, certains patients peuvent développer des inhibiteurs, c'est-à-dire des anticorps qui neutralisent les facteurs de coagulation administrés, rendant ainsi le traitement moins efficace. (9–11)

Au fil des années, les avancées dans le domaine médical ont permis le développement de nouvelles thérapies pour l'hémophilie, notamment des traitements à longue durée d'action, des agents mimétiques qui agissent comme des facteurs de coagulation, et même la thérapie génique, qui vise à corriger génétiquement le défaut de coagulation.

Outre les traitements médicaux, la prise en charge globale de l'hémophilie comprend également des approches multidisciplinaires pour prévenir les saignements, réduire les complications articulaires et améliorer la qualité de vie des patients. Un suivi régulier par une équipe de spécialistes, y compris des hématologues, des kinésithérapeutes et des conseillers en génétique, est essentiel pour assurer des soins complets et adaptés à chaque patient. (10)

Bien que l'hémophilie soit une maladie chronique et parfois complexe, les avancées médicales et les stratégies de prise en charge ont considérablement amélioré la qualité de vie des patients.

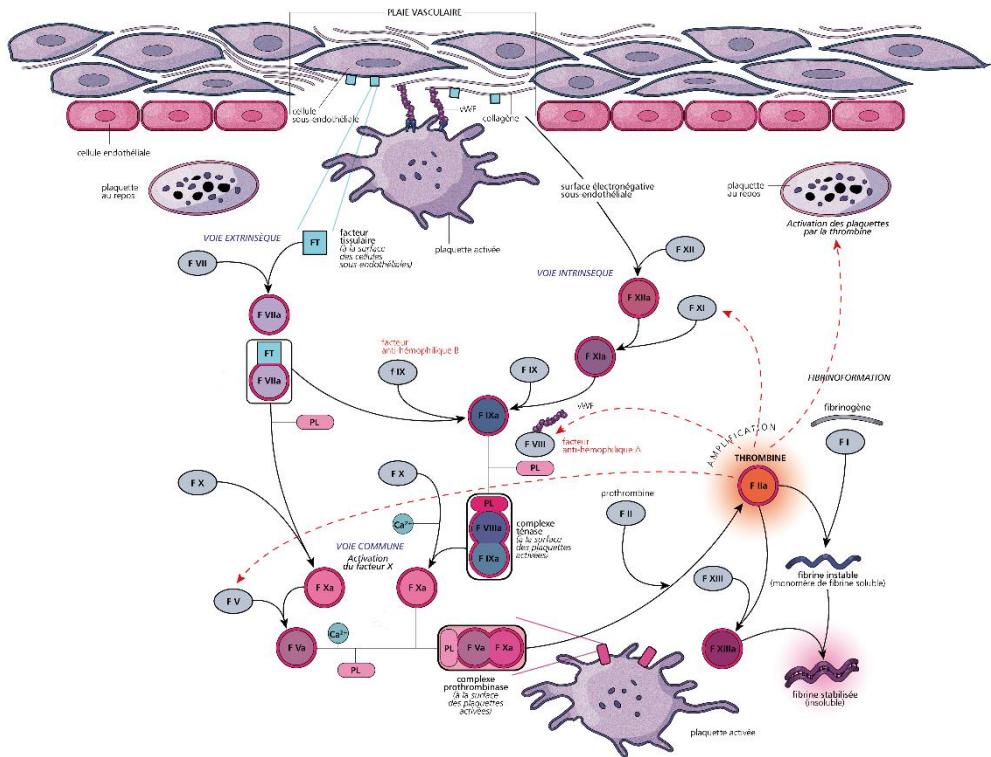


Figure 1 : Physiologie de l'hémostase (tiré de mhemo.fr (12))

Les traitements de l'hémophilie A

Le traitement de l'hémophilie A repose principalement sur la supplémentation du facteur de coagulation manquant, c'est-à-dire le facteur VIII. Le facteur VIII est administré soit en traitement curatif à la demande lorsqu'un saignement survient, soit en traitement prophylactique régulier pour prévenir les saignements avant qu'ils ne se produisent. (9,10)

Pour le traitement curatif, le facteur VIII est administré par injection intraveineuse lorsque le patient présente une hémorragie ou se prépare à subir une intervention chirurgicale. Cette approche permet de restaurer rapidement le niveau de facteur de coagulation dans le sang et de contrôler le saignement. Cependant, cette méthode ne prévient pas les saignements futurs et ne garantit pas une protection continue contre les complications articulaires. Cette approche nécessite une intervention chaque fois qu'un saignement se déclare. (8,10,13)

Le traitement prophylactique, en revanche, vise à maintenir un niveau adéquat de facteur VIII dans le sang en administrant régulièrement des doses du facteur de coagulation avant que des saignements ne se produisent. Cette approche vise à prévenir les saignements et à protéger les articulations et les muscles des dommages causés par des saignements récurrents. Le traitement prophylactique est généralement recommandé pour les personnes atteintes d'hémophilie A sévère ou présentant des saignements fréquents. (8-10,13)

Cependant, le traitement par supplémentation en facteur VIII peut présenter certains défis, notamment le risque de développer des inhibiteurs du facteur de coagulation. Les inhibiteurs sont des anticorps produits par le système immunitaire du patient en réponse au facteur de coagulation étranger administré. Ces inhibiteurs neutralisent l'effet du facteur de coagulation, rendant le traitement moins efficace. Chez les patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs, d'autres

approches de traitement, telles que l'utilisation de facteur VII activé ou de concentrés de complexe prothrombinique activé (CCPa), peuvent être envisagées. (10)

Ces dernières années, des avancées thérapeutiques majeures ont été réalisées dans le traitement de l'hémophilie A. Parmi celles-ci, l'émicizumab (commercialisé sous le nom de marque HEMLIBRA®) a été introduit comme une nouvelle alternative thérapeutique. L'émicizumab est un anticorps monoclonal bi-spécifique qui mime la fonction du facteur VIII en se liant au facteur IX activé et au facteur X pour restaurer l'hémostase efficace chez les patients atteints d'hémophilie A. L'émicizumab permet de contourner le risque d'inhibiteurs dirigés contre le facteur VIII. Ce médicament présente l'avantage d'être administré par voie sous-cutanée de manière prophylactique à un rythme variable (une fois toutes les semaines, toutes les deux ou quatre semaines), offrant ainsi une plus grande commodité aux patients par rapport aux traitements intraveineux. (10,13–15)

En résumé, le traitement de l'hémophilie A repose sur la supplémentation du facteur VIII, avec des approches curatives à la demande ou prophylactiques pour prévenir les saignements. L'émergence de nouvelles thérapies telles que l'émicizumab offre des perspectives prometteuses pour améliorer la prise en charge de cette maladie hémorragique héréditaire et améliorer la qualité de vie des patients concernés.

Focus sur l'émicizumab

L'émicizumab, commercialisé sous le nom de marque HEMLIBRA®, est une avancée majeure dans le traitement de l'hémophilie A. Il s'agit d'un anticorps monoclonal bi-spécifique qui a été développé pour mimer la fonction du facteur VIII de coagulation. Contrairement aux traitements traditionnels qui consistent à administrer directement du facteur VIII manquant, l'émicizumab agit en se liant simultanément aux facteurs IX activé et X dans le processus de coagulation du sang Figure 2. Cette interaction permet de restaurer efficacement l'hémostase chez les patients atteints d'hémophilie A, en favorisant la formation du caillot sanguin et en réduisant ainsi le risque de saignements. (10,14,15)



Figure 2 : Principe du fonctionnement de l'émicizumab, anticorps bispécifique qui se lie au FIX activé et au FX pour restaurer la fonction du FVIII activé, d'après (8)

L'un des avantages clés de l'émicizumab est qu'il n'a pas de relation structurelle ni d'homologie de séquence avec le facteur VIII, ce qui lui permet de ne pas être neutralisé par les inhibiteurs dirigés contre le facteur VIII. Cette propriété est particulièrement bénéfique pour les patients qui ont développé des inhibiteurs anti-FVIII, une complication majeure qui rend le traitement traditionnel inefficace. (16)

Un autre aspect positif de l'émicizumab est son mode d'administration. Contrairement aux traitements par facteur VIII qui nécessitent des injections intraveineuses régulières, l'émicizumab est administré

par voie sous-cutanée une fois par semaine (ou toutes les 2 ou 4 semaines) en prophylaxie. Cette méthode plus simple et moins invasive facilite grandement la gestion quotidienne de la maladie pour les patients. (13)

L'instauration du traitement commence par une dose de charge administrée toutes les semaines pendant les quatre premières semaines, suivie d'une dose d'entretien. Sa demi-vie d'élimination étant de 30 jours, il faut environ 5 mois pour que les effets du médicament disparaissent complètement du corps. (14,15)

La Figure 3 illustre l'évolution dans le temps des concentrations d'émicizumab et de facteur VIII lors d'une thérapie prophylactique. (11)

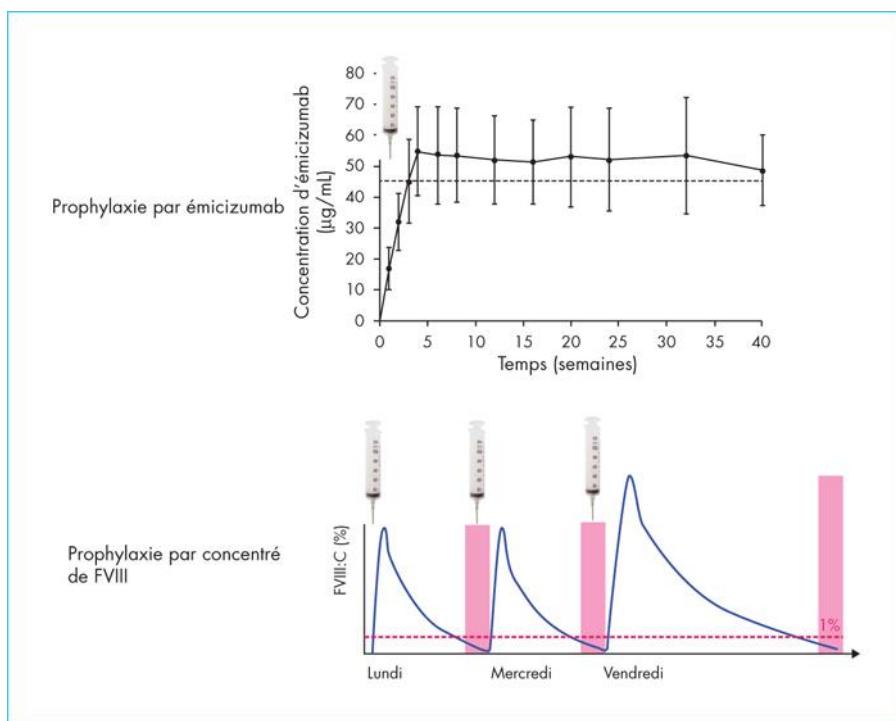


Figure 3 : Evolution dans le temps de la protection entre la prophylaxie par émicizumab et par concentré de FVIII d'après (11)

Bien que l'émicizumab soit une avancée prometteuse dans le traitement de l'hémophilie A, il est essentiel de noter qu'il ne s'agit pas d'un traitement d'urgence. En cas de saignements graves ou de situations d'urgence, les patients doivent toujours avoir recours à l'administration de concentrés de facteur VIII ou, en cas d'inhibiteurs anti-FVIII, de facteur VII activé. (13,17) Le Tableau 1 compile certains des avantages, inconvénients et incertitudes associés à l'utilisation de l'émicizumab. (16,18,19)

Avantages	Inconvénients/incertitudes
Prophylaxie chez les patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs	Pas d'indication lors d'un saignement actif
Efficacité : faibles taux de saignement lors des études cliniques	Evènements thromboemboliques et microangiopathies thrombotiques lors d'association avec le complexe prothrombique activé Feiba®
Protection constante contre les saignements	Risque d'erreur avec les différents dosages et concentrations proposés (ne peut associer deux flacons de concentration différente et nécessité d'arrondir la dose vu le coût des flacons)
Alternative aux by-passants notamment	Résultats d'analyses sanguines de routine pour l'hémostase/coagulation peuvent être faussés, nécessité d'avoir toujours sur soi une carte- patient en cas d'urgence et d'impossibilité à communiquer avec le personnel soignant
Schéma posologique variable en fonction du patient	Risque de perte du geste d'administration IV (nécessité de se rendre dans son centre/urgence en cas de saignement)
Administration sous-cutanée	Incertitudes concernant certains effets indésirables graves liées à un moindre recul par rapport aux facteurs anti-hémophiliques
Très faible risque de développer des anticorps	Incertitudes sur la protection en cas d'activité nécessitant un taux plus élevé de facteur Ne peut pas être utilisé à la demande Incertitudes concernant les avantages à long terme (articulations, os et cicatrisation des plaies)

Tableau 1 : Avantages et inconvénients d'un traitement par émizumab (16,18,19)

Le Tableau 2 présente une comparaison des coûts sur une période de 5 ans entre le traitement à l'émicizumab et les agents by-passant (qui étaient les options thérapeutiques les plus coûteuses avant l'introduction de l'émicizumab), en fonction de la tranche d'âge. Il est important de noter que les coûts associés à l'émicizumab varient en fonction du poids du patient, ce qui conduit à des coûts nettement plus élevés pour les patients adultes. (15)

Classe d'âge	Coût émizumab	Coût agent by-passant
0-11 ans	1 210 182 €	1 504 050 €
12-17 ans	2 776 857 €	2 987 378 €
Adultes	3 194 653 €	3 029 239 €

Tableau 2 : Comparatif du coût sur 5 ans entre l'émicizumab et un traitement par agent by-passant d'après (15)

L'émicizumab est disponible depuis juin 2021 en double circuit, ce qui signifie qu'il peut être obtenu à la fois via des rétrocessions hospitalières et dans les pharmacies d'officine. Cependant, comme c'est un traitement relativement récent, certains patients peuvent s'inquiéter du manque de recul sur son utilisation. (15,20) Depuis mai 2023, l'émicizumab est autorisé en France dans le cadre d'une Autorisation d'Accès Précoce (AAP) pour les patients vivant avec une hémophilie A modérée (FVIII $\geq 1\%$ et $\leq 5\%$) sans inhibiteur anti-facteur VIII avec un phénotype hémorragique sévère ou un faible accès veineux (Figure 4). (21)

Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (PUT-RD)

Accès précoce post-AMM – HEMLIBRA (emicizumab)

La demande	
Spécialité	HEMLIBRA 30 mg/mL (B/1 flacon de 1 mL) et HEMLIBRA 150 mg/mL, (B/1 flacon de 0,4 ; 0,7 et 1 m), solution injectable
DCI	emicizumab
Indication	HEMLIBRA est indiqué en prophylaxie pour prévenir les épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) ayant une forme modérée (FVIII $\geq 1\%$ et $\leq 5\%$) avec un phénotype hémorragique sévère et présentant des difficultés d'accès veineux. HEMLIBRA peut être utilisé dans toutes les tranches d'âge.
Date d'octroi	11/05/2023 <i>La mise à disposition de ce médicament sera effective dans un délai maximal de 2 mois à compter de cette date.</i>
Périodicité des rapports de synthèse	9 mois – un gel de la base jusqu'à un mois avant cette échéance est toléré. Le prochain rapport de synthèse devra également être déposé dans le dossier de renouvellement d'accès précoce
Renseignements administratifs	
Contact laboratoire titulaire ou CRO	E-mail : ap-hemlibra@euraxipharma.fr Tél : 08 00 00 57 61 Fax : 02 46 99 03 81 Site Internet : http://www.ap-hemlibra.fr

Figure 4 : Fiche de demande d'accès au traitement par émicizumab issue du Protocole d'Utilisation Thérapeutique

En conclusion, l'émicizumab représente une alternative thérapeutique prometteuse pour les patients atteints d'hémophilie A, en particulier ceux qui ont développé des inhibiteurs anti-FVIII. Son mécanisme d'action unique, son administration sous-cutanée hebdomadaire et sa capacité à restaurer efficacement l'hémostase font de l'émicizumab un traitement important pour améliorer la qualité de vie des patients et prévenir les saignements et les complications articulaires. Cependant, il est essentiel que les patients soient bien informés des avantages et des limites du traitement, et qu'ils travaillent en étroite collaboration avec leur équipe médicale pour choisir la meilleure option thérapeutique en fonction de leur situation individuelle.

Le réseau BERHLINGO

Le réseau BERHLINGO (Base d'Etude et de Recherche pour Les INvestigateurs en Hémostase du Grand-Ouest) a été créé en 2013 suite à l'obtention de l'appel d'offres GIRCI GO (Groupement Interrégional de Recherche Clinique et d'Innovation Grand Ouest) pour le développement d'outils structurants dans le domaine de l'hémostase. Composé de sept centres de traitement de l'hémophilie situés dans le Grand Ouest français, à savoir Angers, Brest, Caen, Le Mans, Nantes, Rennes et Tours, le réseau BERHLINGO (Figure 5) joue un rôle essentiel dans la coordination et la stimulation de la recherche clinique dans le domaine de l'hémostase. Il repose sur une base de données clinico-biologiques très représentative issue des patients atteints de maladies hémorragiques constitutionnelles NHEMO, coordonnée par le CHU de Nantes, ce qui permet la réalisation de projets de recherche communs dans la région. (22)

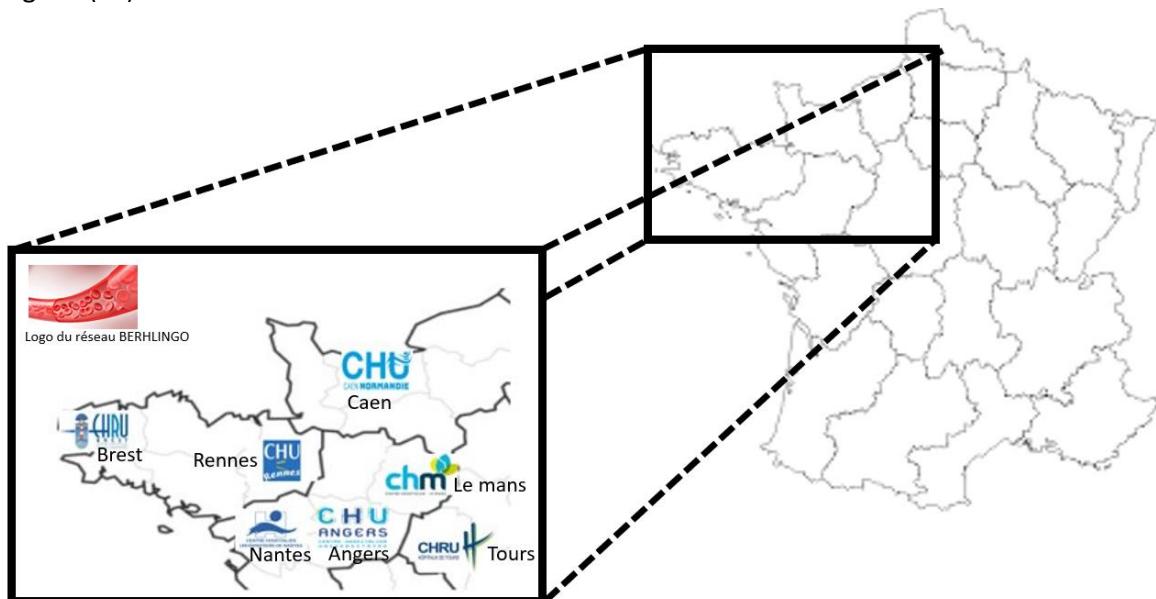


Figure 5 : Carte et logo du réseau BERHLINGO (Réseau et Base d'Etude et de Recherche pour les Investigateurs en Hémostase du Grand-Ouest

Les objectifs du réseau BERHLINGO incluent le recueil et l'échange d'informations, l'initiation et la réalisation d'études collaboratives, l'utilisation des résultats pour des publications destinées à la communauté scientifique, ainsi que la possibilité de partenariats avec l'industrie pharmaceutique. Dans cette optique, le réseau a créé une cohorte de patients du Grand Ouest grâce à une base de données de recherche centralisée, accessible en ligne pour les centres via une identification sécurisée. (22)

Les membres du réseau souhaitent également promouvoir à l'avenir des études cliniques locales et multicentriques basées sur l'exploitation des données de BERHLINGO, la participation à des projets collaboratifs d'envergure nationale et internationale, ainsi que l'extension du réseau à d'autres établissements. En participant à divers projets de recherche, le réseau BERHLINGO a déjà contribué à des communications scientifiques et à la publication d'articles pour enrichir les connaissances sur les maladies hémorragiques et les approches thérapeutiques associées. Globalement, le réseau BERHLINGO joue un rôle crucial dans l'avancement de la recherche et des soins pour les patients atteints d'hémophilie et d'autres maladies hémorragiques dans la région du Grand Ouest en France. (22)

2. La prise de décision partagée

La PDP est un modèle de prise de décision dans le domaine de la santé qui vise à impliquer activement le patient dans le processus décisionnel concernant son traitement et sa prise en charge médicale. (23) Émergeant depuis les années 1990, la PDP répond à l'évolution de la société, qui permet aux patients d'accéder facilement à une abondance d'informations médicales et les encourage à être acteurs de leur propre santé. (1–4) Contrairement aux modèles traditionnels, tels que le modèle paternaliste ou informatif, où le professionnel de santé détient le pouvoir décisionnel, la PDP reconnaît le patient comme un partenaire à part entière, qui possède son expertise unique basée sur son vécu de la maladie, ses valeurs et ses préférences (Figure 6). (6,23–26)

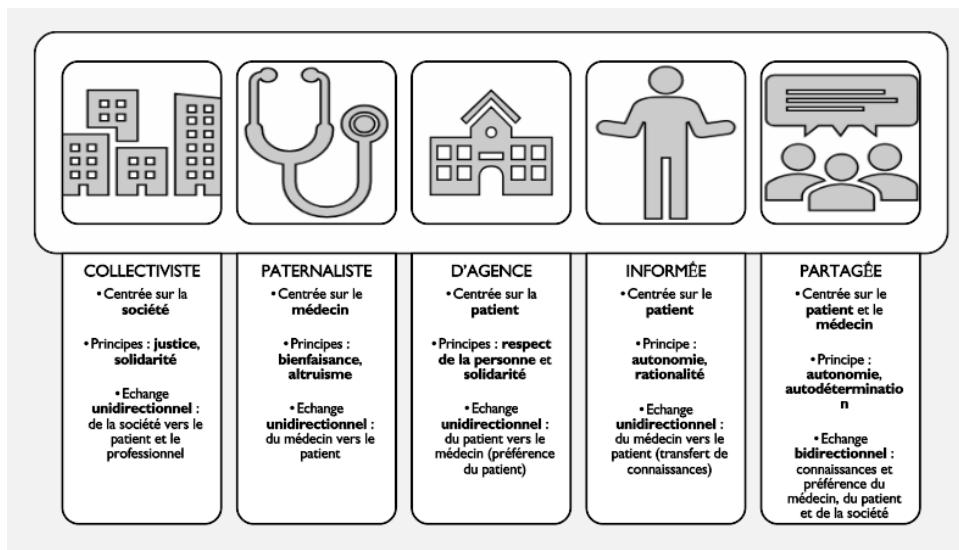


Figure 6 : Différents modèles de décision en santé individuelle (d'après la HAS, patient et professionnels de santé : décider ensemble, 2013) (23)

Ce processus comporte deux grandes étapes. Tout d'abord, lors de l'échange d'informations bilatéral, le professionnel de santé communique de manière objective les informations médicales basées sur les preuves scientifiques disponibles, tandis que le patient exprime ses valeurs, préférences et ressentis face aux options proposées. Le patient est reconnu comme expert de son propre vécu et de ses préférences, et ses connaissances et expériences de la maladie sont intégrées dans la décision. Ensuite, vient la délibération mutuelle, où le patient et le professionnel de santé discutent ensemble des différentes options et évaluent leurs avantages, leurs inconvénients et leurs conséquences potentielles. Cette délibération se base sur une collaboration égalitaire où le professionnel de santé apporte son expertise médicale, tandis que le patient partage ses connaissances et ses préférences pour prendre une décision éclairée. (5,27)

L'objectif principal de la PDP est de parvenir à un choix thérapeutique qui tient compte à la fois des meilleures données scientifiques disponibles et des valeurs et préférences du patient. Ainsi, le patient est placé au centre du processus décisionnel et devient un acteur actif dans la gestion de sa propre santé.

La PDP s'applique à de nombreuses situations de prise de décision en santé, allant du choix du traitement pour une maladie chronique à la décision concernant une intervention médicale. Bien que les modèles traditionnels de prise de décision en santé aient prévalu pendant longtemps, la PDP gagne

en reconnaissance et en importance dans les pratiques médicales modernes. De plus en plus de professionnels de santé et d'organisations de santé adoptent la PDP comme un moyen de promouvoir des soins centrés sur le patient, respectant ainsi son autonomie et ses droits dans le processus décisionnel. (5,27,28)

La PDP est particulièrement pertinente dans des situations de prise de décision où plusieurs options de traitement sont disponibles, et où il n'y a pas de réponse unique et standardisée. Elle est utilisée dans des domaines de la médecine où les préférences individuelles du patient jouent un rôle important, comme le choix entre différents traitements médicaux, la gestion des risques associés à certains traitements, ou encore les décisions concernant la fin de vie.

Pour faciliter la mise en œuvre de la PDP, des outils et des guides de discussion peuvent être utilisés, aidant les professionnels de santé et les patients à structurer leur échange d'informations et à prendre en compte les différentes dimensions de la décision. (27) L'objectif ultime est d'améliorer la qualité des soins en tenant compte des préférences et des valeurs du patient, ce qui peut conduire à une meilleure adhésion au traitement, une plus grande satisfaction du patient et de meilleurs résultats cliniques.

Bien que la littérature sur la PDP commence à être abondante, elle reste relativement discrète en France, et la méthodologie de la PDP n'est pas toujours enseignée de manière explicite aux professionnels de santé. Cependant, de plus en plus de professionnels reconnaissent l'importance de la PDP dans la pratique médicale et s'efforcent d'intégrer ce modèle de prise de décision dans leur pratique clinique pour le bénéfice des patients. (5)

La Figure 7 représente une carte mentale des principaux termes et mots clés définissant la PDP. Cette représentation visuelle illustre les différents aspects essentiels de la PDP mettant en évidence son concept, son contexte, son domaine d'application et son contenu. (2,5,23,24,26–28)

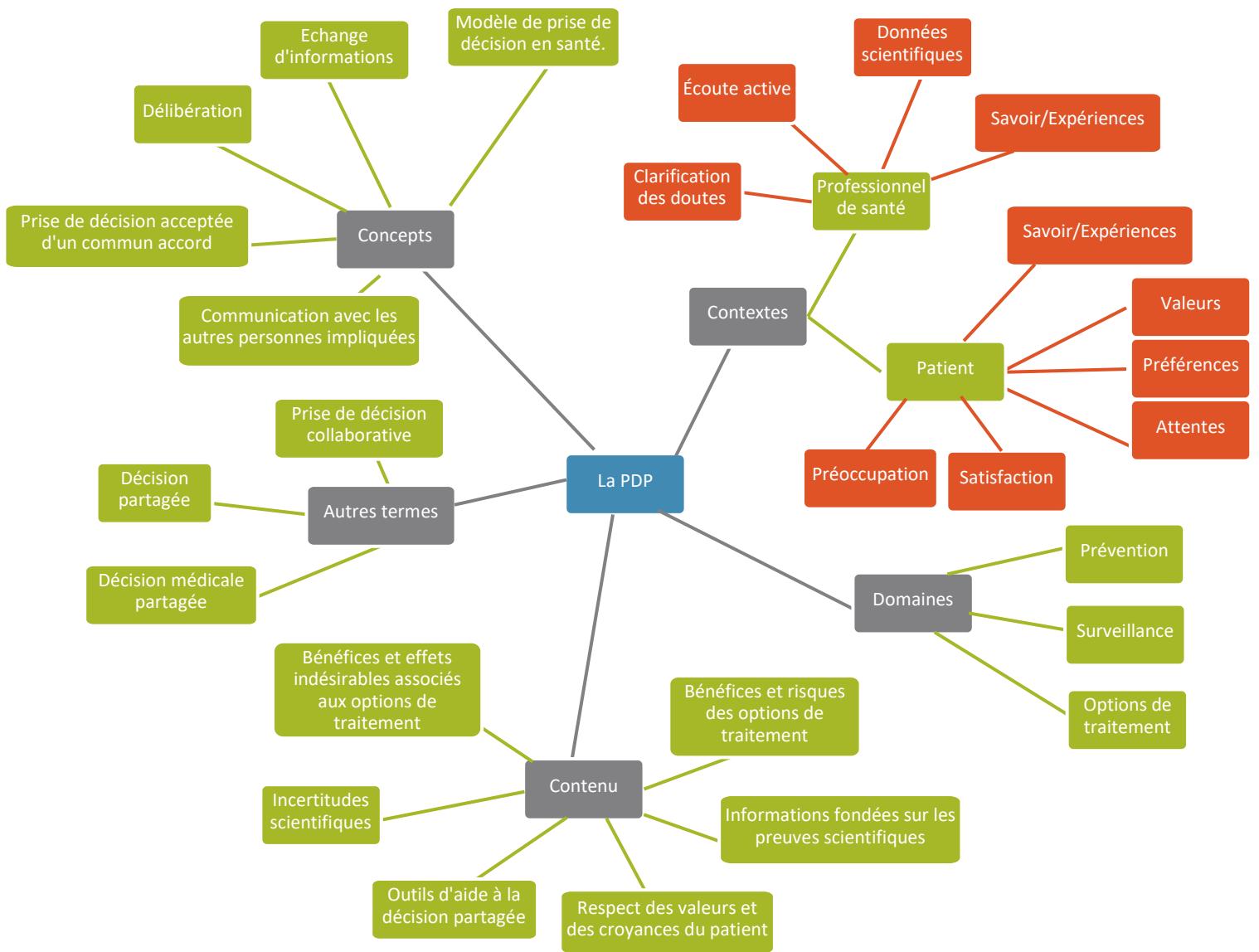


Figure 7 : La prise de décision partagée : concepts, contextes, domaines et contenus (2,5,23,24,26–28)

3. La PDP en hémophilie

Malgré l'importance de la PDP dans la prise en charge de l'hémophilie, peu d'études se sont penchées spécifiquement sur ce sujet. Récemment, des efforts ont été faits en France pour développer des outils d'aide à la décision dans le choix de facteurs à longue demi-vie, afin de faciliter la PDP dans différentes situations cliniques (Figure 8). Des fiches comparatives des alternatives concernant la durée d'action, l'efficacité, la technologie employée, le coût, le suivi du médicament, les injections en fonction de l'activité du jour, l'adaptation en cas de chirurgie, les effets secondaires, la disponibilité en pharmacie hospitalière et la présentation du médicament sont abordé dans cet outil. Pour chaque thématique, un espace est laissé pour que le patient puisse noter ses remarques ou ses sentiments. (27)

OUTIL D'AIDE AU CHOIX
ENTRE UN CONCENTRÉ DE
FACTEUR VIII STANDARD ET UN
CONCENTRÉ DE FACTEUR VIII
À DURÉE D'ACTION
PROLONGÉE

DOCUMENT D'INFORMATION POUR VOUS AIDER
À DISCUTER AVEC L'ÉQUIPE DE VOTRE CENTRE
ET L'ASSOCIATION FRANÇAISE DES HÉMOPHILES

Quels sont les critères de CHOIX les plus importants pour vous ?

<input type="checkbox"/> La durée d'action ?	4-5
<input type="checkbox"/> L'efficacité ?	6-7
<input type="checkbox"/> La technologie employée ?	8-9
<input type="checkbox"/> Le coût ?	10-11
<input type="checkbox"/> Le suivi avec ce médicament ?	10-11
<input type="checkbox"/> Les injections en fonction de l'activité du jour ?	12-13
<input type="checkbox"/> L'adaptation en cas de chirurgie ?	12-13
<input type="checkbox"/> Les effets secondaires ?	14-15
<input type="checkbox"/> La disponibilité en pharmacie hospitalière (PUI*) ?	14-15
<input type="checkbox"/> La présentation du médicament ?	16-19

Figure 8 : Outils d'aide au choix entre un concentré de FVIII standard et un concentré de FVIII à durée d'action prolongée développé par MHEMO (27)

Un autre outil est disponible concernant l'aide au choix des différentes options thérapeutiques dans l'antalgie des douleurs de l'arthropathie hémophilique (Figure 9). Il est d'une taille conséquente avec plus de cent pages à consulter par le patient. Le format est standardisé pour chaque alternative, mais il n'y a pas d'espace d'expression pour le patient. (29)

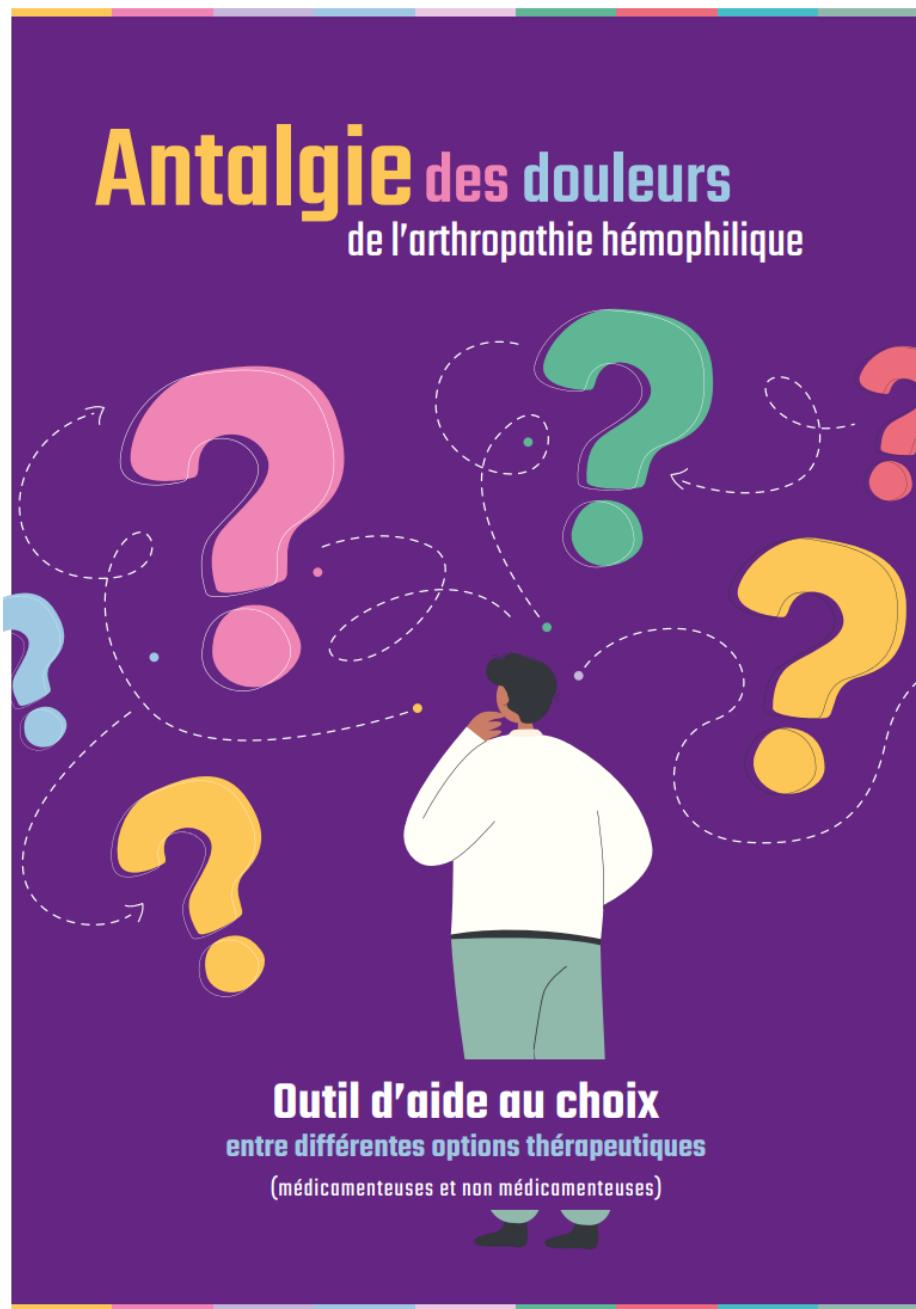


Figure 9 : Outil d'aide au choix dans l'antalgie des douleurs de l'arthropathie hémophilique développé par MHEMO (29)

Des outils ont aussi été créés au Canada (Figure 10) pour guider médecins et patients dans le choix du traitement prophylactique, en déterminant le moment pour commencer le traitement et comment choisir la posologie, ainsi que pour choisir le type de facteur de coagulation lors du démarrage du traitement chez un patient précédemment non traité, ou encore pour induire une tolérance immunologique chez les patients atteints d'hémophilie A ou B présentant des anticorps inhibiteurs. (30)

Patient Decision Aid

Starting Immune Tolerance Induction (to get rid of inhibitors): when and what dose

This document aims to help parents of patients with hemophilia to discuss options for immune tolerance induction with their clinicians to make treatment decisions.

What is Immune Tolerance Induction?

- Some people with hemophilia develop antibodies - called inhibitors - against clotting factor they received as treatment because their body wrongly interprets the treatment as dangerous.
- Immune tolerance induction (ITI) aims to get rid of inhibitors by teaching the body to accept the clotting factor again.

Who should consider this treatment?

- Persons with hemophilia A or B who have developed an inhibitor to factor concentrate. Having an inhibitor makes treating bleeding events difficult and may cause joint disease and other complications.

What is usually involved?

- Regular injections (directly into the vein OR through a venous access device that is surgically put in place) of clotting factor, to help make the body used to factor products and stop making inhibitors.

What are the two decisions and their options?

When to start ITI?

- Delayed: Waiting to see if inhibitor level will decrease on its own
- Early: Immediately after detecting inhibitor, without waiting to see what will happen

What regimen of ITI?

- *see reverse side for details of each*
- High dose with immunosuppressant
- High dose
- Low dose

Choosing factor VIII source when starting treatment in a patient with hemophilia A

This document aims to prepare the clinician to discuss scientific evidence with the patient (or care takers) so they can make an informed decision together.

What is factor VIII concentrate and how is it used to treat hemophilia?

Hemophilia A patients need to receive intravenous factor concentrate (rFVIII) to restore normal coagulation and thus stop or prevent bleeding. rFVIII may be prepared from plasma (pdFVIII) as a by-product of a blood donation or produced in molecular biology laboratories from recombinant DNA technology (rFVIII). As for any other medication, the specific rFVIII product used to start treatment is important. The choice of which rFVIII product to be used as initial treatment is an important one. This document will help discuss the choice between the two broad categories of pdFVIII and rFVIII. Long acting factor concentrates will be added, when available.

Why do patient/parent preferences matter when making this decision?

While both treatments have a similar high efficacy in controlling and preventing bleeding, the choice should take into account the patient(s)/parent(s) values and preferences regarding:

- Pathogen safety, i.e. regarding risk of blood borne infection
- Immunogenicity, i.e. risk of developing neutralizing inhibitors
- Availability and cost-related issues.

Selection of the best available studies (January 2013)

Option	Benefits	Risks
Plasma-derived (pdFVIII)	Inhibitor development: Some studies suggest a lower risk of inhibitors in pdFVIII as compared to rFVIII (see table on reverse).	Blood borne infections: Major procedural advancements have resulted in no documented blood borne transmission of HIV since 1985. There is no evidence of hepatitis C virus transmission. There are still potential risks of becoming infected with: <ul style="list-style-type: none"> Yet unknown and emerging pathogens*, for example, hepatitis E virus (HEV), hepatitis A virus (HAV), parvovirus (PVY), detected in 0% of pdFVIII products. These are not transmitted by rFVIII, isolated from some batches of pdFVIII products*. Varient Creutzfeldt-Jacob disease: a single case among hemophiliacs reported in the United Kingdom*. Availability: Safety procedures related to blood donor surveillance may result in temporary shortages of pdFVIII with temporary shortage of products*.
Recombinant (rFVIII)	Risk of blood borne infections: Since rFVIII are produced without using human products, the risk of transmitting infections is virtually eliminated by 20 years of observation.*	Zoonotic infections: Animal cells used to produce rFVIII might be infected by animal viruses, with theoretical risk of transmission to humans. Such an event has never been reported. Risk of inhibitor development: Safety procedures related to blood donor surveillance may result in temporary shortages of rFVIII on reverse.

Starting on therapy for hemophilia A: choosing the clotting factor concentrate

This document aims to help parents of new patients with hemophilia to discuss prophylaxis options with their clinicians to make treatment decisions.

What is clotting factor concentrate?

- The medication given to help form a clot and stop bleeding

Who should consider this treatment?

- Patients with hemophilia A and tendency to bleed.

What are the options?

- Plasma derived: the clotting factor is taken from human plasma (the yellowish part of whole blood that remains after all of the blood cells are removed), purified, concentrated, and treated to kill known viruses.
- Recombinant: the clotting factor is a protein produced by cells that have been engineered with the human gene and used to produce factor VIII; the factor is then purified and concentrated.

Explore the benefits and risks of each option

Use X's to show how much each benefit and risk matters to you: XX = a lot; X = somewhat; no X = not at all

Dose/Option	Benefits (reasons to choose this option)	How much it matters	Risks (reasons to avoid this option)	How much it matters
Plasma-derived (pdFVIII)	There are low quality studies suggesting a low risk of inhibitors (antibodies that destroy treatment before it can help with pdFVIII). Better quality studies show no difference between pdFVIII and rFVIII.	XX	Huge advances in developing treatments have resulted in no instances being passed through blood since 1991, but there may possibly be very small risks of becoming infected with generic viruses we know about.	X
Recombinant (rFVIII)	Since rFVIII is made without using human blood, there is no risk of passing on rFVIII as compared to pdFVIII (see table on reverse).	XX	Due to surveillance of donors, plasma-derived products might, at times, be unavailable.	X

What do you want to achieve for your child?

Rank these objectives from 1 to 4, where 1 = matters most.

- To have highest chance of not getting an inhibitor
- To have treatment with no chance of known blood-borne infections
- Not to worry about availability of treatment
- To have treatment with the lowest chance of unknown infections

Figure 10 : Extrait des outils d'aide à la prise de décision partagée en hémophilie destinés au médecin ou au patient d'après (30)

Cependant aucune étude n'a encore évalué l'impact et la valeur pratique de ces outils sur la PDP en matière de traitement de l'hémophilie, ainsi que leur effet sur la communication entre les professionnels de la santé et les patients, la satisfaction des patients, leur compréhension et l'adhésion aux thérapies recommandées. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour évaluer l'efficacité de ces outils et leur intégration dans la pratique clinique.

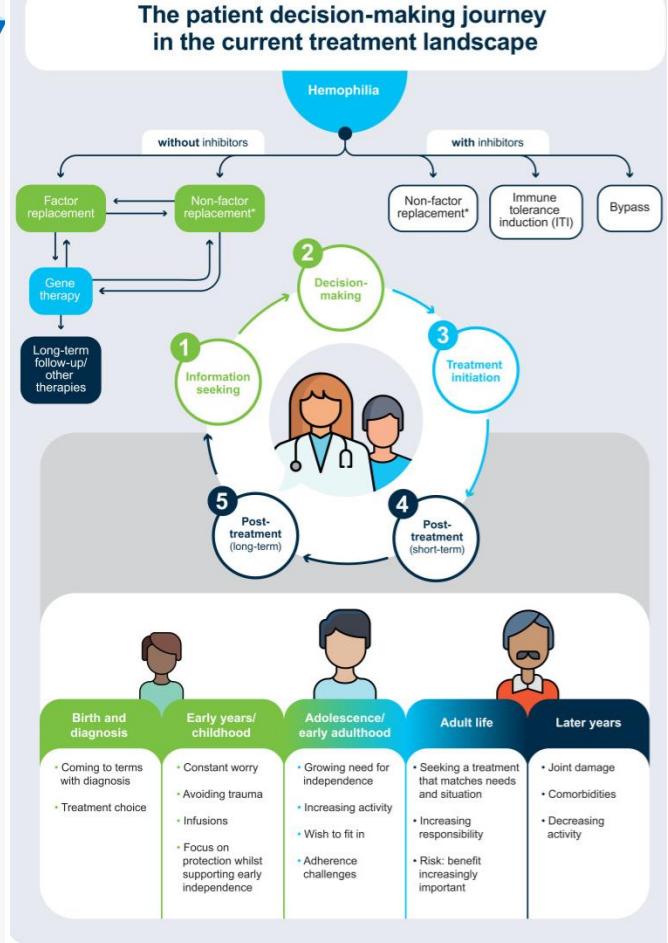
De plus, avec l'émergence attendue de la thérapie génique pour l'hémophilie, il devient encore plus essentiel que les patients et leurs proches soient pleinement habilités à participer à la PDP. Des études sont en cours pour développer des outils spécifiques de PDP pour le traitement par thérapie génique de l'hémophilie A (Figure 11). Cependant, ces études n'incluent pas encore de patients, et les outils développés restent à être testés sur le terrain pour en évaluer l'efficacité et l'impact réel sur les prises de décision concernant la thérapie génique de l'hémophilie. (31,32)

Checklist for Shared Decision-Making Discussion

- ✓ What is gene therapy? How does it work? How is it given? Where is it given?
- ✓ Who is eligible for gene therapy?
- ✓ How well does gene therapy work? How long does it work? What happens if it does not work or stops working?
- ✓ What are the risks of gene therapy?
- ✓ How does gene therapy compare to other treatments?
- ✓ How will gene therapy change treatment plan and follow-up?
- ✓ How may gene therapy impact mental health and quality of life?
- ✓ What is the process including screening, infusion, and follow-up? Required commitment? Potential barriers?
- ✓ What other information does patient need to make decision?

IMPORTANT POINT!

Patients are interested in how long gene therapy has been studied, in how many people, and if the people are similar to them.



*Non-factor replacement is currently only available for hemophilia A

Figure 11 : Extrait des outils destinés aux professionnels de santé (à gauche, d'après (31)) et les 5 piliers du parcours décisionnel du patient dans le paysage thérapeutique actuel (à droite d'après (32))

4. Objectif de notre étude

Notre étude s'inscrit dans une approche globale de la prise de décision partagée en santé, un concept souvent théorisé dans les études mais dont l'impact est rarement analysé, en particulier le ressenti des différentes parties prenant part à la décision. Ce domaine de la prise de décision en santé, étroitement lié aux questions d'autonomie des patients, d'éthique médicale et générale, offre une opportunité précieuse pour développer des connaissances et des compétences spécifiques et humaines.

L'objectif de notre étude est de contribuer à une meilleure compréhension de la prise de décision partagée en santé, en favorisant la collaboration entre les professionnels de santé et les patients. Nous aspirons à ce que les résultats de cette étude aient des retombées positives sur les pratiques médicales et sur l'expérience des patients, tout en ouvrant la voie à de nouvelles perspectives de recherche dans ce domaine crucial de la santé.

PARTIE II : ARTICLE

Abstract

Introduction

Emicizumab (Hemlibra®) is a monoclonal antibody that mimics factor VIII activity. It is a new prophylactic treatment for patients with severe hemophilia A (with or without inhibitors), administered subcutaneously (SC). The aim of this study is to evaluate the patient's decisional conflict and the physician's decisional comfort regarding whether or not to switch to emicizumab, and to determine the choice criteria that led to this decision.

Materials and Methods

This is an observational, non-interventional, multicenter, retrospective and exploratory study of hemophilia A patients at the seven centers of the Réseau et Base d'Etude et de Recherche pour Les INvestigateurs en Hémostase du Grand-Ouest (BERHLINGO) network. In each center, patients who had chosen or not to receive emicizumab were recruited. Evaluation was carried out using the patient's decisional conflict scale (adapted from Legaré et al. 2003) and the physician's decisional comfort scale (adapted from the Ottawa Hospital decisional conflict scale), as well as a questionnaire to determine the criteria for choosing whether to switch to emicizumab. The patient and physician completed the questionnaires independently of each other. The segmentation approach aims to identify subgroups of patients with significant differences in responses on the different scales used and factors influencing the decision.

Results

A total of fifty-three patients and their physicians from seven regional hemophilia treatment centers participated in the study. Thirty-four were in the emicizumab arm (Switch, denoted "S") and nineteen in the FVIII arm ("No Switch", denoted "NS"). Patients in the NS group were more remorseful, and doctors in this group were less comfortable with the decision. Factors influencing the decision were similar between patients and physicians, illustrating good mutual understanding. Switching to emicizumab increased autonomy for some patients. Segmentation analysis identified subgroups showing that some had doubts, reflecting physicians' perceptions.

Discussion and conclusion

Our study revealed significant trends. This study highlights the importance of shared decision-making in hemophilia treatment, encouraging open communication between patients and physicians for more personalized care.

Emicizumab and shared medical decision in patients living with Hemophilia A

Nicolas Guillard¹, Benoît Guillet^{2,3}, Pascal Caillet⁴, Laurent Ardillon⁵, Philippe Beurrier⁶, Vincent Cussac⁷, Brigitte Pan-Petesch⁸, Yoan Respesse⁹, Estelle Leroy¹, Valérie Horvais¹⁰, Marc Trossaërt^{11,12}, Sonia Prot-Labarthe^{1,13}

1. University of Nantes, Nantes University Hospital, Pharmacy, F-44000 NANTES, France.

2. Hemophilia treatment center, Univ Rennes, CHU Rennes, Inserm, EHESP, Irset (Institut de recherche en santé, environnement et travail) - UMR_S 1085, Rennes, France.

3. Hemophilia Treatment Center, University Hospital, Rennes, France.

4. Department of Public Health, University Hospital of Nantes, Nantes, France

5. Hemophilia Treatment Center, CRC-MHC, Tours University Hospital, Tours, France.

6. Hemophilia Treatment Center, CT-MHC, Angers University Hospital, Angers, France

7. Hemophilia Treatment Center, Hospital of Le Mans, Le Mans, France.

8. Hemophilia Treatment Center, Morvan University Hospital, Brest, France

9. Hematology Laboratory and Hemophilia Reference Center, Caen University Hospital, Caen, France

10. Nantes University Hospital, University Hospital Center 7, Biology: Clinical Investigation Unit 17, Nantes, France.

11. Biological Hematology Department, Nantes University Hospital, Nantes, France

12. CRC-MH, Nantes University Hospital, Nantes, France

13. Paris Cité University, Inserm, ECEVE, F-75010 Paris, France

Corresponding author: Nicolas Guillard

Nicolas.guillard@hotmail.fr

CHU de Nantes, 5 allée de l'Ile Gloriette, 44093 NANTES Cedex 1

Keywords: Shared medical decision, shared decision making, Hemophilia, Emicizumab

Introduction

Nowadays, the widespread availability of medical information is challenging traditional models of the patient-physician relationship. (3) The paternalistic model is no longer in phase with society's expectations, which favor patient autonomy and collaboration with the doctor. In 2013, the French Health Authority published a methodological guide entitled "Patient and healthcare professionals: deciding together. Concept, aids for patients and the impact of shared medical decision-making". (23) A variety of tools have been developed in different therapeutic and diagnostic areas to facilitate shared decision making (SDM). The Ottawa Hospital lists many tools available in several languages, which help patients and healthcare professionals make decisions by clarifying options, health outcomes and personal values. (33) The tools developed enable us to explore areas such as decisional regret, decisional conflict, decision support, decision preparation, etc.

Hemophilia A is an X-linked inherited bleeding disorder characterized by an absence or deficiency of the coagulation factor VIII (FVIII). The prevalence of the disease is approximately 1 in 5,000 male births. Treatment of hemophilia relies mainly on the use of FVIII, either curatively on demand, or prophylactically through regular administration of medication. However, these treatments may lead to the development of an anti-FVIII inhibitor, a major complication. Significant therapeutic advances have been made in recent decades, especially with long-acting drugs, mimetic agents, coagulation inhibitors and gene therapy. (9) It is now possible to provide personalized treatment, considering individual bleeding phenotype, pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics, joint condition, lifestyle, adherence to treatment and personal risk of inhibitors. (11) Valentino *et al.* described the integration of SDM in hemophilia. (34) They identified tools that could be useful, but none was specifically dedicated to hemophilia. One tool is available online, but it concerns the initiation of prophylactic treatment in children and dates back to 2014. (35) Others have since been developed in France, such as the choice between standard and long-acting factor VIII, or analgesic alternatives for the pain of hemophilic arthropathy. (27,29)

A new therapeutic alternative, emicizumab, has been introduced in the management of hemophilia A. This bi-specific monoclonal antibody mimics the function of FVIII by binding to activated factor IX and factor X, thus restoring effective hemostasis in patients with hemophilia A. (13,14) Unlike other antihaemophilic factors, emicizumab has been available in a dual circuit since June 2021, which includes retrocession to hospitals and the retail pharmacy. (15,20) Emicizumab offers a number of advantages: subcutaneous administration, prophylactic administration on a weekly or even fortnightly or monthly schedule. (36) In case of emergency, patients should always resort to the administration of FVIII concentrates or, in case of anti-FVIII inhibitor, activated factor VII. The use of activated prothrombin complex concentrate (aPCC) as an alternative bypassing the inhibitor is not recommended, due to the risk of thrombotic microangiopathies. Setback is less than with previous alternatives, and the patient's care routine is modified. As emicizumab alters the results of coagulation tests such as activated partial thromboplastin time (APTT), it is important that hospitalized patients inform healthcare professionals of their pathology and treatment. Patients are advised to carry a card mentioning the medication they are taking, in case they are unable to communicate.

The aim of this study was to evaluate the SDM between patients and physicians when the therapeutic choice of initiating emicizumab is proposed.

Materials and Methods

The study was observational, non-interventional, multicentric, retrospective and exploratory. It took place in seven west French university hospitals with Hemophilia Treatment Reference Center (HTRC), members of the BERHLINGO network (Réseau et Base d'Etude et de Recherche en Hémostase pour Les INVestigateurs du Grand-Ouest). In each center, the objective was to recruit five patients who chose to receive emicizumab and five patients who refused. Inclusion criteria were patients living with hemophilia A, aged over 12 years at the time of the study, who had chosen to switch (group S for Switched) or not (group NS for No Switched) to emicizumab within the last year. The project received approval from Rennes University Hospital Health Ethics Group (n°22.40).

We used a patient decisional conflict scale (adapted from Legaré *et al.*) and a physician decisional comfort scale. (37,38) A specific questionnaire was drawn up to determine the criteria for choosing whether to switch to emicizumab. Data collection took place from March 2022 to May 2023. Data collected on patients (age, sex, severe or moderate hemophilia, presence or absence of inhibitor, distance between home and hospital pharmacy of retrocession), treatment when proposing a choice (medication, prophylaxis or treatment on demand (TAD), self-injection or not, dispensing of emicizumab if applicable in retail pharmacy or hospital pharmacy). Patient and caregiver independently completed each questionnaire. The specific questionnaire designed allowed patients to be questioned about the choice criteria that led to the final decision concerning their need and desire to change treatment, environmental influences (like medical or nursing motivation, experience of those around them, feedback from patient associations), confidence in the new drug and the appeal of a different way of administration.

A descriptive approach was implemented in two stages. The first involved describing the data set in terms of the event of interest (change of treatment). Quantitative variables were described by the usual parameters (mean and standard deviation, or median and interquartile range if non-Gaussian). Comparisons were made using either Fisher's exact or Student's t test for quantitative variables. Statistical significance was adapted with the Bonferroni correction to take account of the multiplicity of tests. Secondly, a clustering approach has been carried. Data were first synthesized into a matrix using Gower's distance, having previously discretized quantitative variables into quartiles or quintiles. This matrix was then processed using a hierarchical clustering algorithm to find homogeneous groups of patients in each subgroup (those changing and those not changing treatment). For each subgroup, the bottom-up and top-down methods were tested (*i.e.* four clustering models were studied in total). Each model was then refined to find the most appropriate number of profiles (homogeneous group of patients), using three methods: the elbow method, the silhouette method and cluster size, with particular emphasis on the last of the parameters given the limited data sets. Once completed, a descriptive approach was adopted to describe the profiles using the same method as the general approach.

Results

Our study included a total of 53 patients from 7 Hemophilia Treatment Reference Centers (HTRCs). Table 3Table 3 : provides a description of the included patient population, distinguishing the S and NS groups. There was no significant difference at the alpha 0.05 risk between the samples of the two cohorts (Fischer exact or t-test). Figure 12 shows the results of the patient's decisional conflict scale. A significant variation in responses between the two groups can be observed for maintaining the decision.

The results of the doctor's decision comfort scale are shown in Figure 13. Several significant differences are observed for the following items: "given this specific situation, I am satisfied with the process that led to this decision", "when the decision was made, it was easy to judge whether the associated benefits outweighed the risks", "I am satisfied with the decision that was made" and "I am satisfied with my involvement in the decision-making process".

Table 4 shows the choice factors that led to the decision to switch or not to emicizumab treatment for the S and NS groups. Table 5 and Table 6 show the patient-physician pairs' free comments on the choice factors for the S and NS groups respectively.

The use of a segmentation approach led to the identification of a sub-group of 7 patients among the 34 in group S, representing approximately 20% of all patients in this group. The figures (Figure 14 and Figure 15

Figure 15 :) show the responses for which significant differences were found between this specific sub-group and the other patients. Figure 14 details the results of the patient's decisional conflict scale, while Figure 15 shows those of the physician's decisional comfort scale. No significant differences were observed for the change choice factors.

For patients who did not change treatment, the segmentation approach also revealed a subgroup of 5 individuals, representing around 26% of the NS group. Figure 16 shows the results of the patient decisional conflict scale, where significant differences were observed between this subgroup and the rest of the population. On the other hand, there were no significant differences on the physician's decision comfort scale. In terms of factors influencing choice, only the factor "lack of hindsight on this new treatment" was found to be significantly different, and this was true for both parties involved in SDM, i.e. the doctor and the patient ($p<0.05$).

There are no significant differences in population characteristics (ages, hemophilia severity, location, type of treatment, location of injection and person performing the injection) for the subgroups identified and their parent groups.

Table 3 : Patients included in the EMIHEMO study

Criteria	Answers	Group S (n=34)	Group NS (n=19)	Total (n=53)
Male sex°		34 (100.0 %)	19 (100.0 %)	53 (100.0 %)
Median age* (in years)		41 (13-73)	41 (19-72)	41 (13-73)
Hemophilia	Moderate°	1 (2.9%)	0 (0.0%)	1 (1.9%)
	Severe°	33 (97.1%)	19 (100.0%)	52 (98.1%)
HTRCs	Angers°	3 (8.8%)	2 (10.5%)	5 (9.4%)
	Brest°	3 (8.8%)	1 (5.3%)	4 (7.5%)
	Caen	5 (9.4%)	0 (0,0 %)	5 (9,4%)
	Le Mans°	4 (7.5%)	4 (21,1%)	8 (15,1%)
	Nantes°	5 (9.4%)	5 (26.3%)	10 (18.9%)
	Rennes°	5 (9.4%)	5 (26.3%)	10 (18.9%)
	Tours°	9 (17.0%)	2 (10.5%)	11 (20.8%)
Treatment at time of decision	Elocta® for prophylaxis°	17 (50.0%)	11 (57.9%)	27 (50.9%)
	Elocta® on demand°	4 (11.8%)	2 (10.5%)	6 (11.3%)
	Kovaltry® for prophylaxis°	4 (11.8%)	2 (10.5%)	6 (11.3%)
	Afstyla® for prophylaxis°	3 (8.8%)	0 (0.0%)	3 (5.7%)
	Advate® for prophylaxis°	2 (5.9%)	1 (5.3%)	3 (5.7%)
	Refacto® for prophylaxis°	1 (2.9%)	1 (5.3%)	2 (3.8%)
	No treatment°	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Others for prophylaxis° ¹	0 (0.0%)	1 (5.3%)	1 (1.9%)
	Other on demand° ²	2 (5.9%)	1 (5.3%)	3 (7.5%)
Injection before/after shared decision-making	Self-injection °	28 (82.3%) /30 (88.2%)	17 (89.5%) /17 (89.5%)	45 (84.9%) / 47 (88.7%)
	Nurse°	5 (14.7%) /4 (11.8%)	1 (5.3%) /1 (5.3%)	6 (13.2%) /5 (9.4%)
	Family caregiver and/or nurse°	1 (2.9%) /0 (0.0%)	1 (5.3%) /1 (5.3%)	2 (3.8%) /1 (1.9%)
Injection place before/after shared decision making	At home°	31 (91.2%) /32 (94.1%)	19 (35.8%) /19 (35.8%)	50 (94.3%) /51 (96.2%)
	Hospital°	3 (8.8%) /2 (5.9%)	0 (0.0%) /0 (0.0%)	3 (5.7%) /2 (3.8%)
	Distance from home to nearest HP* (in km)	10 (1-170)	10 (2-34)	10 (1-170)

¹Novoeight® in group NS (n=1 ;1.9%) ; ²Novoeight® in group NS (n=1 ;1.9%), Advate® in group S (n=1 ;1.9%) and Feiba® in group S (n=1 ;1.9%) ; °percentages calculated in relation to the number of patients included in each group and in total, *quantitative variable described as median (minimum - maximum) ; HTRC : Hemophilia Treatment Reference Center ; HP : Hospital Pharmacy ; group NS : No Switch to emicizumab ; Group S : Switch to emicizumab



Figure 12 : Results of the patient decisional conflict scale (adapted from Legaré et al. N=19 NS group and N=34 S group)



Figure 13 : Results of the physician's decisional comfort scale (adapted from the Ottawa Hospital decisional conflict scale, N=19 NS group and N=34 S group)

Choice criteria for receiving / <i>Not receiving</i> emicizumab	Group S (%) (N=34)			Group NS (%) (N=19)		
	Physician	Patient	p	Physician	Patient	p
Need / <i>No need</i> to change treatment	3 (8.8%)	7 (20.6%)	0.305	12 (63.2%)	9 (47.4%)	0.305
Desire / <i>No desire</i> to change treatment	10 (29.4%)	12 (35.3%)	0.796	11 (57.9%)	11 (57.9%)	0.796
High / <i>low</i> motivation felt at medical or nursing level	14 (41.2%)	19 (55.9%)	0.332	1 (5.3%)	0 (0.0%)	1.000
Preference for / <i>difficulty with</i> subcutaneous injection	31 (91.2%)	25 (73.5%)	0.109	1 (5.3%)	3 (15.8%)	1.000
Fear of inhibitors	1 (2.9%)	0 (0.0%)	1.000	0 (0.0%)	1 (5.3%)	1.000
Experiences in the environment that did / <i>didn't</i> motivate him/her	9 (26.5%)	8 (23.5%)	1.000	1 (5.3%)	2 (10.5%)	1.000
Patients' association made him want to ; NA	6 (17.6%)	5 (14.7%)	1.000	NA	NA	NA
NA ; <i>Lack of feedback on this new drug</i>	NA	NA	NA	7 (36.8%)	6 (31.6%)	0.332
NA ; <i>Lack of confidence in the new drug</i>	NA	NA	NA	5 (26.3%)	3 (15.8%)	0.109

Table 4 : Choice criteria influencing the final decision to change treatment or not among the 53 doctor-patient duos for patients in the S and NS groups (N=34 S group, question in bold; and N=19 NS group, question in italics); NA: Not applicable.

Patient	Physician
Less injections	-
Quality of life, simplicity	-
Expected benefits for joints	Fear of arthropathy in an additional joint
General research therapeutics	No previous prophylaxis ("refusal" by the patient, who did not understand its usefulness)
-	Hope for reduced joint pain
Confidence in the doctor and nurses for this new treatment	Persistent joint pain despite prophylaxis
Improve my situation after many years of stagnation	Hoped for better pain relief
Better protection, simplicity, 1 injection every 15 days	-
Sports without bleeding accidents	Sports practice
Frequency of injections	-
-	Discussion of treatment during clinical trials with HTRC physicians
Feeling of greater basic security	Better hemostatic disease control, better compliance likely
Switching to 1 injection instead of 3 is cooler	Better compliance and therefore better control of hemophilia expected
Family pressure	-
When I was forced to take Kardegec® (stroke), I had to infuse factor VIII regularly. This requirement was a determining factor in my decision to consider treatment with Hemlibra® to protect against possible bleeding from Aspirin®.	-
Constant level of protection	-
-	Need for prophylaxis and no effective alternative in case of inhibitor
-	Hospitalization with the appearance of an inhibitory antibody (low level) with factor VIII assays lower than expected; this possibility (of switch) had previously been discussed but not accepted.
Reduce treatment frequency, make foreign vacations easier. Sure to succeed and not miss the vein	Better feeling of being protected and, above all, less impact on activities, profession... with the frequency of injections.
-	Discussion for months to get patient and wife to think things over. Difficulties of IV injections by himself. Did not want to change treatment

Table 5 : Free comments from 20 of the 34 patient-physician pairs on choice factors in patients switching to emicizumab (S group)

Patient	Physician
Prophylaxis with Elocta® suits me (2 injections per week)	-
-	Would like to keep Elocta® prophylaxis because it is taken before weekly sports activities
Work incompatible with frequent visits to HTRC to start Hemlibra®	No time to change at the moment (very busy professional schedule) but he would like to have Hemlibra® soon
Unavailable due to work.	Difficulty understanding "how such a drug can work" => NO TRUST
Lacks flexibility. Doesn't adapt to someone who lives more than an hour away	-
-	Waiting for a new treatment
4 first injections at the university hospital, a constraint regarding to work	Unable to free up time for first 4 weekly injections at HTRC (distance +++, work +++) otherwise he would agree

Table 6 : Free comments from 7 of the 19 patient-physician pairs regarding choice factors in patients who chose not to start emicizumab (NS arm)



Figure 14 : Responses to the decisional conflict scale among the 34 patients in group S divided into clusters (N=34 group S)

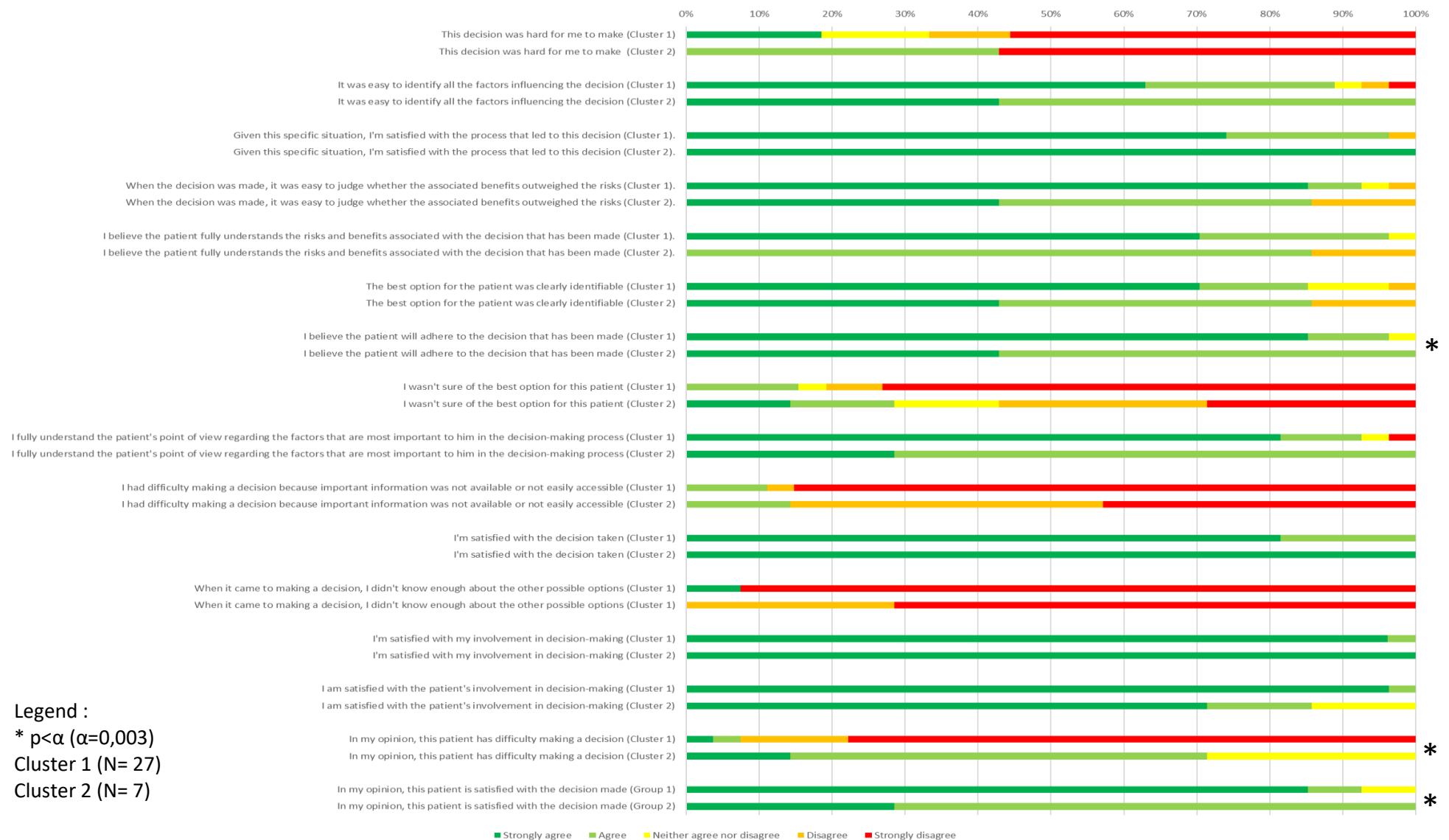


Figure 15 : Responses to the physician's decision comfort scale for the 34 patients in group S divided into clusters (N=34 group S)

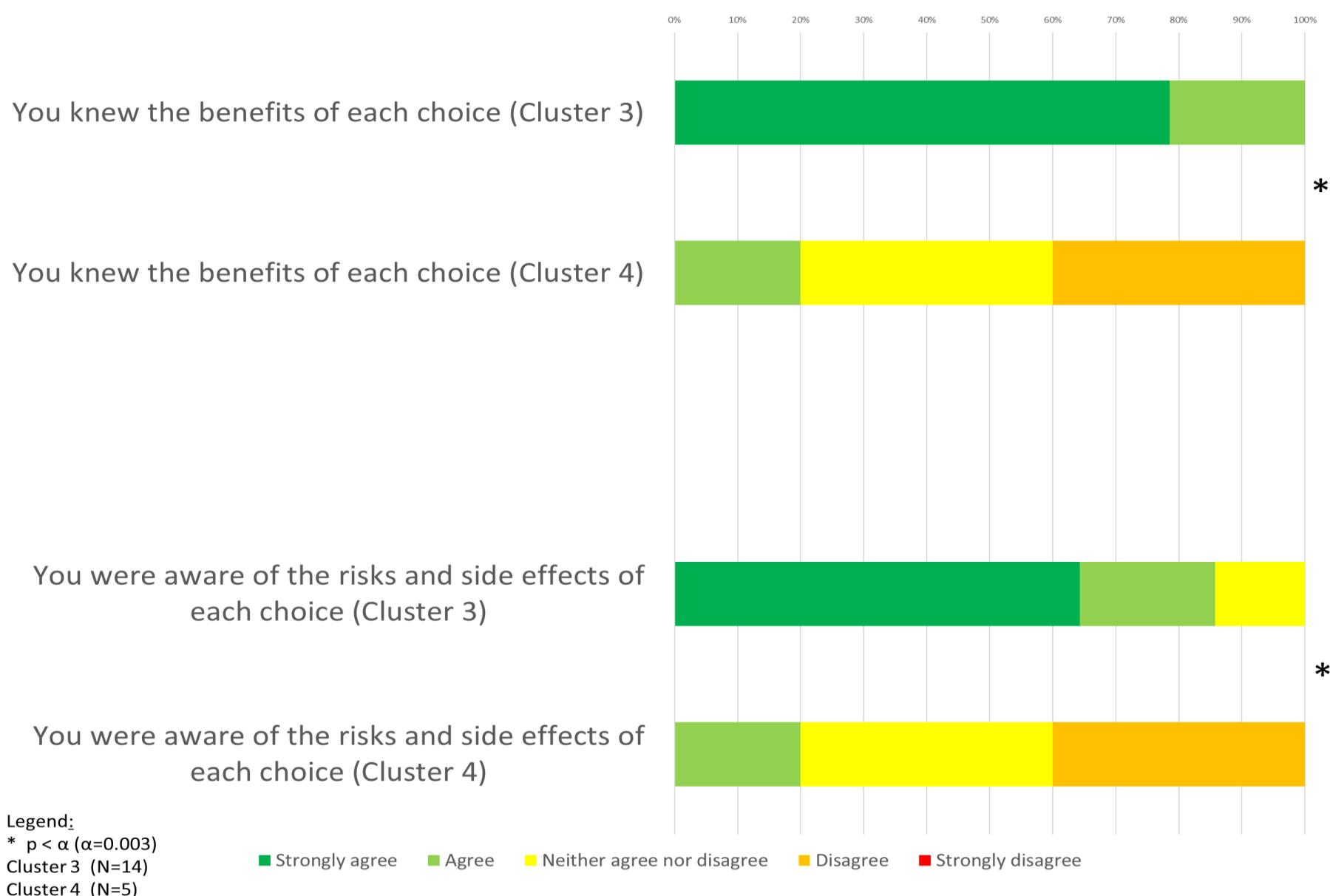


Figure 16 : Deciational conflict scale responses from the 19 patients in the NS group divided into clusters; only significant results are shown (N= 19 NS group)

Discussion

Our study is the first to our knowledge to gather relative data from patients living with hemophilia in the process of SDM and comparing the experience between patient and physician. We were able to recruit 53 patients from 7 HTRC in western France. Comparison of the two groups showed a significant difference in decision maintenance according to the decisional patient conflict scale for patient and physician's decision comfort scale. Factors influencing whether or not to switch to emicizumab showed no significant difference between patients and physicians. The segmentation approach identified a subgroup of 12 patients (almost a quarter of our patient) with significant differences in responses. There are no other comparable publications in the field of hemophilia.

In other clinical fields, comparable studies have examined various aspects of SDM. For example, some studies have focused on surgical procedures in orthopedics, evaluating the SDM tools used pre- and post-operatively to reduce the decision-making conflict experienced by patients. (39) Another study examined SDM in the context of the management of a chronic pathology, namely fibrillation. It measured patient satisfaction and the appropriateness of their treatment before and after SDM. They concluded that SDM significantly increased patient satisfaction (25% vs. 68%, $p<0.001$) and treatment appropriateness (36% vs. 92%, $p<0.001$). (40) Finally, another study examined patient satisfaction at the decision-making stage, comparing the perspectives of different healthcare professionals such as GPs, prescribing nurses and prescribing pharmacists. They concluded that the more time the healthcare professional spent explaining treatments, the greater patient satisfaction. (41)

Although the initial indication was to recruit five patients in each group at each center, one of the centers recruited more patients in the emicizumab group. We chose to keep all these patients to enrich our analysis with additional data. However, it was difficult to include all the patients planned for the NS arm, because since the introduction of emicizumab, we had trouble identifying patients who declined in the year preceding our survey: interviewing patients who refused to switch to emicizumab for more than a year would have made their testimony less reliable, with a memory bias in the answers given by the patient or his doctor. We did, however, have two groups, N and NS, comparable in terms of repair according to sex, age, severity of hemophilia, HTRC, treatment at the time of choice, person giving the injection or place of injection. However, this memory bias exists in our study. The evolution since the decision inevitably has an impact on recall. (42–44)

The decision whether to switch to emicizumab treatment is based on a complex set of criteria that consider both individual medical needs and personal patient preferences.

One of the most widely cited considerations by patients and physicians was the route of treatment administration. The easier subcutaneous (SC) administration of emicizumab was emphasized by all participants, with particular attention paid to it by physicians. This method of administration was perceived as more accessible and less intrusive, contributing to a better quality of life for patients. In particular, the switch to emicizumab enabled several patients to acquire greater autonomy in self-administering their injections. Although our questionnaire did not include a specific question on autonomy, we did observe a trend towards greater autonomy with emicizumab treatment. Indeed, two more patients were able to self-administer their injections after switching to emicizumab, thanks to the simplicity of subcutaneous injections.

In patients' day life, significant simplifications have been noted, particularly in terms of personal and professional diary management. However, it is worth noting that the initiation of emicizumab treatment is not necessarily simpler, and this may be a hindrance to the start of treatment due to the close follow-up required. It should be noted that some patients were considering switching to emicizumab treatment, but constraints such as the inability to attend initial Patient Therapeutic

Education (PTE) sessions or a preference for other treatment options such as gene therapy hampered their decision. These factors could contribute to the feelings of conflict and remorse expressed by these patients. Two physicians highlighted the difficulty of professional constraints for some patients, who were unable to take time off work to attend the first four TPE sessions at the hospital to initiate treatment.

The impact on sporting activities was spontaneously raised by several participants in both groups. In the emicizumab treatment group (S group), emicizumab was perceived as offering continuous protection, which reassured patients about taking part in physical activities. On the other hand, in the group that did not change treatment (NS group), the administration of factor VIII prior to sporting activities was considered more protective. Notably, one doctor pointed out that a patient who had refused prophylaxis before starting emicizumab had now accepted the treatment. This highlights emicizumab's ability to reach new patients who may not have been optimally treated before. In conclusion, the criteria for choosing whether to switch to emicizumab treatment are multifactorial, encompassing medical, practical and quality-of-life considerations. The simplicity of subcutaneous administration, the advantages in terms of autonomy, the management of daily constraints and the possibility of accessing new patients appear to be key factors influencing the therapeutic decision.

The feeling of regret related to the decision taken was greater among participants in the NS group. In fact, the results of the decisional conflict scale adapted from Legaré *et al.* (37) reveal a tendency towards higher levels of decisional conflict and remorse for the decision taken among participants in the group who did not opt for a change of treatment. It's important to note that given our relatively small statistical sample and the multitude of scale criteria, we adjusted for statistical significance by applying Bonferroni's rule. This resulted in an alpha significance level of 0.003. However, one statistically significant element stands out concerning the desire to maintain the decision: while all patients switched to emicizumab maintain their decision, this is the case for less than half of patients who have kept their historical treatment. It should be noted that this feeling of remorse is partly linked to doctors' perceived satisfaction with the decision-making process. Doctors in the NS group expressed less satisfaction with the way the decision was made, as well as with the ease of assessing the balance between benefits and risks. In addition, they were less satisfied with both the decision taken and their own involvement in it. This dynamic contrasts with the much higher satisfaction and confidence expressed by doctors whose decision-making process led to the choice of emicizumab. It should be noted that this phenomenon of decision regret is observed in other medical contexts. (45) This underscores the psychological and emotional complexities surrounding healthcare decision-making. (28,46,47)

The decision not to opt for a change of treatment can generate negative emotions, particularly when there is a perception of missed benefits. The data collected in our study offer insight into this complex dynamic and underline the importance of informed decision-making, as well as open and sustained communication between patients and healthcare professionals. These findings also raise questions relevant to other medical fields, and call for further research into the psychological and emotional factors that influence medical decisions and the emotional reactions that ensue.

Our study reveals a high degree of similarity between doctors' and patients' responses concerning factors involved in decision-making. This concordance is also found in the free responses, for example, expectations in terms of joint benefits, motivations linked to sporting activities, reduction in the number of weekly injections, as well as improved disease control with increased safety. This consistency illustrates the intense exchanges and in-depth dialogue between patients and their

doctors, who understand their expectations and motivations. This suggests solid communication and mutual understanding of motivations in SDM. However, nuances remain, with characteristics that doctors emphasize more than patients, such as the preference for subcutaneous rather than intravenous injection, or the lack of confidence some patients feel in the new treatment. Physicians' free-form comments also reflect patients' backgrounds to a greater extent, notably by mentioning the presence of inhibitory antibodies. On the other hand, patients put more emphasis on their feelings about the need to change treatment, and on the perceived motivation of the medical profession. These differences may stem from differences in interpretation of medical information, appreciation of risks and benefits, or individual considerations specific to each patient. These contradictions, although rare, underline the complexity of SDM in healthcare, and the need for open communication to clarify and resolve these differences.

This consistency between doctors and patients reflects a trend observed in other medical fields, where mutual understanding of motivations and expectations can be a key factor in successful decision-making. (41,48) However, there are also examples in the medical literature where significant discrepancies between doctors and patients or between healthcare professionals have been observed in other pathologies. (7,49,50) These variations underline the importance of a personalized approach to SDM, considering the specificities of each patient and each medical situation.

Segmentation analysis revealed specific subgroups in each study arm. Around a quarter of patients in each group, whether they opted for treatment change or not, appear not to be totally comfortable with their decision, as reflected in the clusters identified. Both patients and their doctors seemed less satisfied with the decision-making process, and in those who did not change treatment, the doctors emphasized a lack of perspective and confidence in the new drug. The identification of these clusters suggests that the use of questionnaires at the same time as the decision-making process would make it easier to identify them and provide them with greater support in the decision-making process.

The use of validated tools undeniably contributed to the credibility and robustness of the study. (51–54). However, certain limitations deserve to be highlighted. We had to adapt an existing questionnaire by using it in its more historical perspective. The retrospective adaptation of questionnaires may have influenced participants' responses, due to the time gap between the decision and the solicitation of their opinions.

Another avenue we could have explored to enrich our understanding would have been to include questionnaires for other healthcare professionals monitoring patients, and in particular therapeutic education nurses, who sometimes have different exchanges with patients: their experiences could have shed a different light on the situation.

However, the main limitation of the study lies in its small sample size, which restricts its statistical significance and limits the generalizability of the results. Despite these limitations, the study offers important insights into SDM in individual health and provides a basis for future research in this area. It is likely that further studies will follow, particularly in the ever-changing context of therapeutic choices, especially with the emergence of new options such as gene therapy, and in supporting patients in their decision-making.

Conclusion

This study presents several strengths in terms of organization and methodology. It involved seven different centers, providing a varied perspective on SDM in hemophilia. By involving both physicians and patients, the study offered an in-depth understanding of SDM-related decisions. We were able to describe the decision-making dynamics surrounding whether to switch to emicizumab treatment. Patients always need to be accompanied in their regret about the decisions they make. But the SDM process is a continuous one, and with emicizumab it is possible to modify one's choice for either starting a treatment and when returning to previous treatment. We have been able to describe the homogeneity of patient and doctor experience, and the concordance of opinion, particularly about the criteria for whether choosing to start emicizumab or not. But we were also able to highlight some differences in the way doctors and patients felt about each other. Future research could include more multidisciplinary projects, evaluation of decision aids for emicizumab, and larger-scale data collection.

Practice Implications

This study highlights the importance of SDM in the context of hemophilia. It also shows that the results obtained may be sensitive to contextual and individual nuances. These findings contribute to a better understanding of the factors influencing patients' therapeutic choices and reinforce the importance of open communication and close cooperation between patients and healthcare professionals.

PARTIE III : DISCUSSION

1. Forces de l'étude

Notre étude présente des atouts majeurs en termes d'organisation et de méthodologie. Tout d'abord, nous avons réussi à collecter des données auprès de sept centres différents, ce qui nous a permis de prendre en compte des perspectives variées sur la PDP. Chaque centre ayant un rapport différent à la PDP, cela a enrichi notre compréhension de cette pratique. Une autre grande force de notre travail réside dans le fait que nous avons sollicité à la fois les médecins et leurs patients, confrontant ainsi leurs points de vue sur les décisions prises en matière de PDP. Cette approche holistique offre une compréhension plus approfondie des expériences et des perceptions des deux parties impliquées dans la prise de décision. Par ailleurs, nous avons utilisé des questionnaires généraux qui ont été validés et utilisés dans d'autres études. En utilisant des questionnaires déjà validés, nous avons pu capitaliser sur des outils éprouvés, renforçant ainsi la robustesse et la crédibilité de notre étude.

2. Limites de l'étude

La principale limitation de notre étude réside dans la taille réduite de l'échantillon, ce qui restreint sa portée statistique. Le nombre limité de participants peut affecter la représentativité des résultats et rendre difficile la généralisation des conclusions à une plus large population. De plus, nous avons adapté rétrospectivement les questionnaires sur le conflit décisionnel du patient et du confort décisionnel du médecin, conçus à la base pour être utilisés lors du choix, et non rétrospectivement plusieurs mois après. Cette adaptation ainsi que la création d'un nouvel outil sur les facteurs de choix de la décision pourraient avoir influencé la manière dont les participants ont répondu. Malgré ces limitations, notre travail offre néanmoins des perspectives significatives sur la PDP en santé individuelle et constitue une base prometteuse pour des recherches futures dans ce domaine.

3. Perspectives de l'étude

Ce travail constitue une étape importante pour mieux comprendre la PDP dans le contexte de l'hémophilie, en examinant son application concrète et en explorant les perceptions des professionnels de santé et des patients. Les résultats obtenus offrent une vision approfondie de la manière dont la PDP est perçue et vécue dans ce domaine spécifique. Ces perspectives ouvrent la voie à de futures améliorations et développements dans la pratique clinique, en mettant en évidence les aspects clés qui doivent être pris en compte pour favoriser une PDP éclairée et collaborative.

Par ailleurs, l'avenir de la PDP en hémophilie est prometteur avec le développement d'outils spécifiques pour accompagner la thérapie génique. Ces outils, tels que ceux créés pour aider à la décision de choix de facteurs à longue demi-vie, représentent une avancée majeure pour la prise en charge de cette maladie. (27,31,32) Les connaissances acquises grâce à cette étude contribuent ainsi à l'évolution continue de la PDP en hémophilie et peuvent inspirer de nouvelles approches et des interventions ciblées pour améliorer les soins et la qualité de vie des patients concernés.

4. Ressenti personnel

La réalisation de cette étude a été accompagnée de diverses difficultés qui ont nécessité une approche méthodique et persévérente. Tout d'abord, le recueil des données a été un processus exigeant, impliquant de multiples relances auprès des différents centres participants pour obtenir les informations nécessaires. De plus, l'analyse des résultats s'est avérée complexe en raison du grand nombre de variables impliquées, et il a fallu déterminer comment aborder cette analyse de manière approfondie et rigoureuse. De surcroît, l'analyse statistique qualitative avec un petit échantillon a posé un défi supplémentaire, exigeant des approches spécifiques pour tirer des conclusions significatives.

En outre, la présence de plusieurs objectifs secondaires a demandé une gestion méticuleuse pour les aborder tous de manière complète. Une fois les résultats obtenus, le processus de rendre compte de manière précise et claire dans un rapport écrit a été essentiel, tout en garantissant une interprétation pertinente des résultats pour apporter des éclairages significatifs. Malgré ces difficultés, la démarche rigoureuse et déterminée a permis de surmonter ces obstacles et d'aboutir à des résultats probants pour cette étude.

Mon intérêt pour ce projet a émergé lors de mon stage dans le secteur des médicaments dérivés du sang. Mon stage au CHU de Nantes et ma participation aux consultations médicales au Centre Régional de Traitement de l'Hémophilie (CRTH) de Nantes m'ont exposé à l'émicizumab. Mes interactions avec les médecins du grand ouest et ma participation aux réunions du réseau BERHLINGO ont également nourri mon intérêt pour la PDP, un concept que je méconnaissais avant ce stage. Cette expérience m'a permis de rédiger un protocole de recherche pour le comité d'éthique, de gérer le recrutement dans les différents centres, de gérer mon temps et les contraintes. J'ai également appris à jongler avec les données, nombreuses, et à gérer les données manquantes. Si je devais recommencer, je solliciterais une aide statistique dès le départ. Le futur projet sur la PDP en hémophilie pourrait porter sur l'étude de la thérapie génique dans ce contexte.

Toutes ces expériences ont renforcé ma compréhension du domaine et m'ont doté de compétences en gestion de projets, d'analyse de données et de communication avec les autres professionnels de santé, que je prévois de mettre à profit dans le futur.

CONCLUSION

Cette étude sur la PDP dans l'hémophilie a permis d'explorer et de mieux comprendre les dynamiques de décision entre les professionnels de santé et les patients. Nous avons constaté que la PDP représente un modèle prometteur pour impliquer les patients dans les choix thérapeutiques qui les concernent. En confrontant les points de vue des médecins et des patients, nous avons pu mettre en évidence des nuances et des défis dans la mise en œuvre de la PDP.

Malgré certaines limites liées à la taille de notre échantillon, notre étude a fourni des perspectives significatives sur les enjeux et les opportunités de la PDP en hémophilie. Les résultats obtenus mettent en lumière l'importance d'une communication ouverte et d'une compréhension mutuelle entre les acteurs de la prise de décision en santé individuelle.

Pour l'avenir, il serait bénéfique de mener des études à plus grande échelle pour confirmer et étendre nos résultats, ainsi que d'explorer d'autres contextes et pathologies pour évaluer l'applicabilité de la PDP dans différents domaines de la santé. En continuant à promouvoir la PDP et à intégrer les principes de cette approche dans les pratiques de santé, nous pouvons contribuer à une prise de décision plus éclairée, personnalisée et centrée sur le patient hémophile. Ces avancées peuvent également inspirer des changements positifs dans le domaine de la santé en général, en plaçant le patient au cœur des décisions qui le concernent le plus directement.

BIBLIOGRAPHIE

1. Charles C, Gafni A, Whelan T. Shared decision-making in the medical encounter: what does it mean? (or it takes at least two to tango). *Soc Sci Med* 1982. 1997;44(5):681-92.
2. Coulter A. Partnerships with Patients: The Pros and Cons of Shared Clinical Decision-Making. *J Health Serv Res Policy*. 1997;2(2):112-21.
3. Masson E. EM-Consulte. 2009 [cité 19 juin 2023]. L'Internet et le partage de la décision médicale entre patients et professionnels de santé. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/227344/linternet-et-le-partage-de-la-decision-medicale-en>
4. Conseil national de l'Ordre des médecins. SANTÉ : LA RÉVOLUTION NUMÉRIQUE [Internet]. 2022 [cité 18 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/external-package/bulletin/1gwzspz/medecins-e-sante.pdf>
5. Robin S. Exploration des perceptions et de la mise en place du concept de prise de décision partagée par les professionnels de santé à Nantes : une étude qualitative. 2022.
6. Emanuel EJ, Emanuel LL. Four models of the physician-patient relationship. *JAMA*. 1992;267(16):2221-6.
7. Montgomery A, Fahey T. How do patients' treatment preferences compare with those of clinicians? *Qual Health Care QHC*. 2001;10(Suppl 1):i39-43.
8. MHEMO [Internet]. [cité 23 juill 2023]. L'hémophilie. Disponible sur: <https://mhemo.fr/les-pathologies/lhemophilie/>
9. Péters P, Gothot A. Hemophilia : a disease on the move. *Rev Med Liege*. 2020;75(5-6):322-8.
10. Haute Autorité de Santé (HAS). Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Hémophilie [Internet]. 2019 [cité 20 mai 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-10/pnds_hemophilie_argumentaire_10.10.19.pdf
11. Dargaud Y. Personalized treatment for haemophilia. *Hématologie*. 2020;26(3):162-72.
12. MHEMO [Internet]. [cité 29 juill 2023]. Physiologie de l'hémostase. Disponible sur: <https://mhemo.fr/les-pathologies/physiologie-de-lhemostase/>
13. Mannucci PM. Hemophilia therapy: the future has begun. *Haematologica*. 2020;105(3):545-53.
14. Emicizumab. In: LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012 [cité 20 mai 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548647/>
15. Haute Autorité de santé. HEMLIBRA® (emicizumab) Prévention des épisodes hémorragiques chez les patients hémophiles A ayant développé des inhibiteurs anti-FVIII. 2018; Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-12/hemlibra_13122018_avis_efficience.pdf

16. Roche. Hemlibra guide biologie [Internet]. 2019 [cité 29 juill 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/04/19/hemlibra-guide-biologie-hemlibra-v2-0-jul2019.pdf>
17. MHEMO, GIHP, CRH. Prise en charge d'une personne atteinte d'hémophile A avec inhibiteur traitée par emicizumab (Hemlibra®) dans un contexte de chirurgie ou d'hémorragie Propositions communes MHEMO, CRH, GIHP [Internet]. 2019 [cité 29 juill 2023]. Disponible sur: <https://mhemo.fr/wp-content/uploads/2019/07/emicizumab-by-MHEMO-GIHP-240619-figures.pdf>
18. Société canadienne de l'hémophilie. Tout sur Hemlibra [Internet]. 2022 [cité 6 août 2023]. Disponible sur: <https://www.hemophilia.ca/wp-content/uploads/2022/02/Tout-sur-Hemlibra.pdf>
19. Calvez A. Hemlibra®, une avancée dans le traitement des hémophiles A ayant développé un inhibiteur anti-FVIII? <Https://dumascosdncrsfrdumas-02892143>. 2021;
20. Arrêté du 21 mai 2021 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043530553>
21. Haute Autorité de Santé. Décision n°2023.0200/DC/SEM du 25 mai 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité HEMLIBRA [Internet]. 2023 [cité 28 août 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-05/hemlibra_decision_et_avisct_ct-ap198.pdf
22. Réseau BERHLINGO [Internet]. Accueil GIRCI. [cité 22 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.girci-go.org/reseaux/reseau-berhlingo/>
23. Haute Autorité de Santé [Internet]. 2013 [cité 20 mai 2023]. Patient et professionnels de santé : décider ensemble. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1671523/fr/patient-et-professionnels-de-sante-decider-ensemble
24. Jaulin M. La décision partagée en médecine générale: quelle représentation en ont les praticiens ? [Thèse d'exercice]. [Nantes, France]: Nantes Université. Pôle Santé. UFR Médecine et Techniques Médicales; 2004.
25. Gafni A, Charles C, Whelan T. The physician-patient encounter: the physician as a perfect agent for the patient versus the informed treatment decision-making model. *Soc Sci Med* 1982. 1998;47(3):347-54.
26. Cheung C. La décision médicale est-elle partagée? Le vécu des patients. 2016; Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01412580/document>
27. MHEMO [Internet]. [cité 22 juill 2023]. Prise de Décision Partagée. Disponible sur: <https://mhemo.fr/les-traitements/prise-de-decision-partagee/>
28. Allain P. La prise de décision : aspects théoriques, neuro-anatomie et évaluation. *Rev Neuropsychol*. 2013;5(2):69-81.

29. Association française des hémophiles, MHEMO. Antalgie de l'arthropathie hémophilique [Internet]. [cité 27 août 2023]. Disponible sur: https://mhemo.fr/wp-content/uploads/2022/01/DEF-2-INTERACTIF-Outil_aide_au_choix-EDUSANTE.pdf
30. Athale A, Giguere A, Barbara A, Krassova S, Iorio A. Developing a two-sided intervention to facilitate shared decision-making in haemophilia: decision boxes for clinicians and patient decision aids for patients. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*. 2014;20(6):800-6.
31. Limjoco J, Thornburg CD. Development of a haemophilia A gene therapy shared decision-making tool for clinicians. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*. 2023;
32. Wang M, Negrier C, Driessler F, Goodman C, Skinner MW. The Hemophilia Gene Therapy Patient Journey: Questions and Answers for Shared Decision-Making. *Patient Prefer Adherence*. 2022;16:1439-47.
33. Outils d'aide à la décision pour les patients - Institut de recherche de l'Hôpital d'Ottawa [Internet]. 2020 [cité 20 mai 2023]. Disponible sur: <https://decisionaid.ohri.ca/francais/index.html>
34. Valentino LA, Blanchette V, Negrier C, O'Mahony B, Bias V, Sannié T, et al. Personalising haemophilia management with shared decision making. *J Haemoph Pract*. 2021;8(1):69-79.
35. Université de Laval. Boîte à décision. 2022 [cité 20 mai 2023]. Boîte à décision | Pdf boxe. Disponible sur: https://www.boitedecision.ulaval.ca/en/pdf-boxe/?tx_tmboites_tmboitesshow%5Bboite%5D=32&cHash=a498fb3892a1aeb727f7e73223ff2657
36. Rodriguez-Merchan EC, Valentino LA. Emicizumab: Review of the literature and critical appraisal. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*. 2019;25(1):11-20.
37. O'Connor A, Legare F. Échelle conflit décisionnel. 2009; Disponible sur: https://decisionaid.ohri.ca/francais/docs/echelle_conflit_decisionnel.pdf
38. Legaré F, Graham ID, O'Connor AM, Dolan JG, Bélanger-Ducharme F. Prise de décision partagée : traduction et validation d'une échelle de confort décisionnel du médecin. In: Pédagogie Médicale [Internet]. 2003 [cité 13 févr 2023]. p. 216-22. Disponible sur: <http://www.pedagogie-medicale.org/10.1051/pmed:2003031>
39. Bossen JKJ, Jansen J, van der Weijden T, Heyligers IC. Disappointing evaluation of a shared decision-making intervention for residents and orthopaedic surgeons. *Patient Educ Couns*. 2022;105(5):1066-74.
40. Khalil V, Blackley S, Subramaniam A. Evaluation of a pharmacist-led shared decision-making in atrial fibrillation and patients' satisfaction-a before and after pilot study. *Ir J Med Sci*. 2021;190(2):819-24.
41. Weiss MC, Platt J, Riley R, Chewning B, Taylor G, Horrocks S, et al. Medication decision making and patient outcomes in GP, nurse and pharmacist prescriber consultations. *Prim Health Care Res Dev*. 2015;16(5):513-27.

42. Benson B. Medium. 2023 [cité 28 août 2023]. Cognitive bias cheat sheet. Disponible sur: <https://betterhumans.pub/cognitive-bias-cheat-sheet-55a472476b18>
43. Magid M, McIlvennan CK, Jones J, Nowels CT, Allen LA, Thompson JS, et al. Exploring cognitive bias in destination therapy left ventricular assist device decision making: A retrospective qualitative framework analysis. *Am Heart J.* oct 2016;180:64-73.
44. Ash IK. Surprise, memory, and retrospective judgment making: testing cognitive reconstruction theories of the hindsight bias effect. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn.* juill 2009;35(4):916-33.
45. Wilson A, Ronnekleiv-Kelly SM, Pawlik TM. Regret in Surgical Decision Making: A Systematic Review of Patient and Physician Perspectives. *World J Surg.* 1 juin 2017;41(6):1454-65.
46. Bechara A, Damasio H, Tranel D, Damasio AR. The Iowa Gambling Task and the somatic marker hypothesis: some questions and answers. *Trends Cogn Sci.* 2005;9(4):159-62; discussion 162-164.
47. Tabuteau D. La décision en santé. *Santé Publique.* 2008;20(4):297-312.
48. Davis RE, Dolan G, Thomas S, Atwell C, Mead D, Nehammer S, et al. Exploring doctor and patient views about risk communication and shared decision-making in the consultation. *Health Expect Int J Public Particip Health Care Health Policy.* sept 2003;6(3):198-207.
49. Bucher HU, Klein SD, Hendriks MJ, Baumann-Hölzle R, Berger TM, Streuli JC, et al. Decision-making at the limit of viability: differing perceptions and opinions between neonatal physicians and nurses. *BMC Pediatr.* 22 févr 2018;18(1):81.
50. Galletta M, Piazza MF, Meloni SL, Chessa E, Piras I, Arnetz JE, et al. Patient Involvement in Shared Decision-Making: Do Patients Rate Physicians and Nurses Differently? *Int J Environ Res Public Health.* 31 oct 2022;19(21):14229.
51. Guerrero-Peral ÁL, Porta-Etessam J, Rodríguez-Vico J, Núñez M, Ciudad A, Díaz-Cerezo S, et al. Adaptation and Validation of the Spanish Version of Decisional Conflict Scale in People with Migraine in Spain. *Patient Prefer Adherence.* 2022;Volume 16:3291-302.
52. Ferron Parayre A, Labrecque M, Rousseau M, Turcotte S, Légaré F. Validation of SURE, a Four-Item Clinical Checklist for Detecting Decisional Conflict in Patients. *Med Decis Making.* 2014;34(1):54-62.
53. Legaré F, Graham ID, O'Connor AM, Dolan JG, Bélanger-Ducharme F. Prise de décision partagée : traduction et validation d'une échelle de confort décisionnel du médecin. In: Pédagogie Médicale [Internet]. 2003 [cité 20 mai 2023]. p. 216-22. Disponible sur: <http://www.pedagogie-medicale.org/10.1051/pmed:2003031>
54. O'Connor AM. Validation of a Decisional Conflict Scale. *Med Decis Making.* 1995;15(1):25-30.

ANNEXE 1 : Cahier d'observation du patient

Date d'inclusion (jj/mm/aaaa) : ____ / ____ / ____
Centre : Angers Brest Caen Le Mans Nantes Rennes Tours
Identifiant (1^{ère} lettre nom patronymique – 1^{ère} lettre du prénom) : ____ - ____
Age (au jour de l'inclusion) : ans
N° inclusion : |_____|_____|

Sexe : Masculin Féminin
Sévérité de l'hémophilie : Sévère Modérée
Présence d'inhibiteur : Oui Non

Le traitement en cours au moment de la proposition de choix de l'émicizumab :

- Nom du médicament :
- Rétrocession du médicament :
 - Quel hôpital ?
 - Distance domicile - pharmacie hospitalière de rétrocension Km
- Régime thérapeutique : Prophylaxie Traitement à la demande (TAD)
- Caractéristiques de la prophylaxie (ne pas remplir si TAD) :
 - Age de début de la prophylaxie :
 - Rythme actuel des injections :
 - Dose actuelle par injection : (IU/Kg)
- Qui fait les injections ?
 - Lui-même Un aidant, préciser :..... Un.e infirmier.e
- Où ont lieu les injections ?
 - A domicile A l'hôpital Autre, préciser :

Si le patient reçoit actuellement l'émicizumab :

- Qui fait les injections?
 - Lui-même Un aidant, préciser :..... Un.e infirmier.e
- Où ont lieu les injections ?
 - A domicile A l'hôpital Autre, préciser :.....
- Lieu de dispensation de l'émicizumab :
 - Pharmacie d'officine Pharmacie hospitalière Ne sait pas

Questionnaires joints :

- Echelle de conflit décisionnel (patient)
- Echelle de conflit décisionnel (médecin)
- Facteurs de choix patient : émicizumab initié émicizumab non initié
- Facteurs de choix médecin : émicizumab initié émicizumab non initié

ANNEXE 2 : Echelle de conflit décisionnel du patient

A / Echelle de conflit décisionnel du patient (adaptée de Legaré et al.)

Concernant la mise sous traitement ou non d'emicizumab (HEMLIBRA®),

	Tout à fait d'accord	D'accord	Ni d'accord, ni pas d'accord	Pas d'accord	Pas du tout d'accord
1. Vous aviez connaissance des choix qui s'offraient à vous	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Vous aviez connaissance des bénéfices de chaque choix	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Vous aviez connaissance des risques et des effets secondaires de chaque choix	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Vous connaissiez les bénéfices qui sont le plus importants pour vous	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Vous connaissiez les risques et les effets secondaires qui sont les plus importants pour vous	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Vous savez ce qui est le plus important pour vous : avoir des bénéfices (mais risquer des effets secondaires) ou ne pas avoir d'effets secondaires	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Vous avez suffisamment de soutien pour pouvoir faire votre choix	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Vous avez fait votre choix sans pression des autres	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Vous avez eu suffisamment de conseils pour faire votre choix	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Vous saviez quel était le meilleur choix pour vous	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Vous saviez quel choix faire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Il vous a été facile de prendre cette décision	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Vous avez le sentiment d'avoir fait un choix éclairé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Cette décision met en évidence ce qui est important pour vous	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Vous comptez maintenir votre décision	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Vous êtes satisfait de cette décision	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ANNEXE 3 : Facteurs de choix ayant mené à la décision, version patient

B / Facteurs de choix ayant mené à la décision de ne pas initier le traitement par émicizumab, à compléter par le patient

Vous avez fait le choix de ne pas recevoir l'émicizumab, pouvez-vous nous préciser les raisons ? (Plusieurs réponses possibles)

1. Pas besoin de changer de traitement
2. Pas envie de changer de traitement
3. Manque de recul sur ce nouveau médicament
4. Manque de confiance en ce nouveau médicament
5. Peu de motivation ressentie au niveau médical ou infirmier
6. Difficulté ressentie vis-à-vis de l'administration sous-cutanée
7. Crainte vis-à-vis des inhibiteurs
8. J'ai des expériences dans mon entourage qui ne m'ont pas donné envie
9. Autres, précisez :

C / Facteurs de choix ayant mené à la décision d'initier le traitement par émicizumab, à compléter par le patient

Vous avez fait le choix de recevoir l'émicizumab, pouvez-vous nous préciser les raisons ? (Plusieurs réponses possibles)

1. Besoin de changer de traitement
2. Envie de changer de traitement
3. Grande motivation ressentie au niveau médical ou infirmier
4. Choix de préférer une injection sous-cutanée plutôt qu'intraveineuse
5. Crainte vis-à-vis des inhibiteurs
6. J'ai des expériences dans mon entourage qui m'en ont donné envie
7. J'ai eu des retours par l'association de patients qui m'ont donné envie
8. Autres, précisez :

ANNEXE 4 : Echelle de confort décisionnel du médecin

D / Echelle de confort décisionnel du médecin

- 1. Cette décision a été difficile à prendre**
 1 (fortement en accord) 2 3 4 5 (fortement en désaccord)
- 2. Il a été facile d'identifier tous les facteurs qui influençaient la décision**
 1 (fortement en accord) 2 3 4 5 (fortement en désaccord)
- 3. Etant donné cette situation précise, je suis satisfait du processus qui a mené à cette décision**
 1 (fortement en accord) 2 3 4 5 (fortement en désaccord)
- 4. Quand la décision a été prise, il a été facile de juger si les bénéfices qui y sont associés étaient plus importants que les risques**
 1 (fortement en accord) 2 3 4 5 (fortement en désaccord)
- 5. Je crois que le patient comprend pleinement les risques et les bénéfices associés à la décision qui a été prise**
 1 (fortement en accord) 2 3 4 5 (fortement en désaccord)
- 6. La meilleure option pour le patient était clairement identifiable**
 1 (fortement en accord) 2 3 4 5 (fortement en désaccord)
- 7. Je crois que le patient va adhérer à la décision qui a été prise**
 1 (fortement en accord) 2 3 4 5 (fortement en désaccord)
- 8. Je n'étais pas certain de la meilleure option pour ce patient**
 1 (fortement en accord) 2 3 4 5 (fortement en désaccord)
- 9. Je comprends parfaitement le point de vue du patient à l'égard des facteurs qui sont plus importants pour lui dans la prise de décision**
 1 (fortement en accord) 2 3 4 5 (fortement en désaccord)
- 10. J'ai eu de la difficulté à prendre une décision parce que les informations importantes n'étaient pas disponibles ou n'étaient pas accessibles aisément**
 1 (fortement en accord) 2 3 4 5 (fortement en désaccord)
- 11. Je suis satisfait de la décision qui a été prise**
 1 (fortement en accord) 2 3 4 5 (fortement en désaccord)
- 12. Au moment de prendre une décision, je n'en savais pas assez sur les autres options possibles**
 1 (fortement en accord) 2 3 4 5 (fortement en désaccord)
- 13. Je suis satisfait de mon implication dans la prise de décision**
 1 (fortement en accord) 2 3 4 5 (fortement en désaccord)
- 14. Je suis satisfait de l'implication du patient dans la prise de décision**
 1 (fortement en accord) 2 3 4 5 (fortement en désaccord)
- 15. Selon moi, ce patient a de la difficulté à prendre une décision**
 1 (fortement en accord) 2 3 4 5 (fortement en désaccord)
- 16. Selon moi, ce patient est satisfait de la décision qui a été prise**
 1 (fortement en accord) 2 3 4 5 (fortement en désaccord)

ANNEXE 5 : Facteurs de choix ayant mené à la décision, version médecin

E / Facteurs de choix ayant mené à la décision de ne pas initier le traitement par émicizumab, à compléter par le médecin

Votre patient a fait le choix de ne pas recevoir l'émicizumab, pouvez-vous nous préciser selon vous les raisons ? (Plusieurs réponses possibles)

1. Pas besoin de changer de traitement
2. Pas envie de changer de traitement
3. Manque de recul sur ce nouveau médicament
4. Manque de confiance en ce nouveau médicament
5. Peu de motivation ressentie au niveau médical ou infirmier
6. Difficulté ressentie vis-à-vis de l'administration sous-cutanée
7. Crainte vis-à-vis des inhibiteurs
8. Expériences dans son entourage qui ne lui ont pas donné envie
9. Autres, précisez :

F / Facteurs de choix ayant mené à la décision d'initier le traitement par émicizumab, à compléter par le médecin

Votre patient a fait le choix de recevoir l'émicizumab, pouvez-vous nous préciser selon vous les raisons ? (Plusieurs réponses possibles)

1. Besoin de changer de traitement
2. Envie de changer de traitement
3. Grande motivation ressentie au niveau médical ou infirmier
4. Choix de préférer une injection sous-cutanée plutôt qu'intraveineuse
5. Crainte vis-à-vis des inhibiteurs
6. Expériences dans son entourage qui lui ont donné envie
7. Le patient a eu des retours par l'association de patients qui lui ont donné envie
8. Autres, précisez :

ANNEXE 6 : Annexe de conformité à une méthodologie de référence MR003 de la CNIL

CNIL.
3 Place de Fontenoy - 75334 PARIS Cedex 07
T. 01 53 73 22 22 - F. 01 53 73 22 00
www.cnil.fr

RÉCÉPISSÉ

**DÉCLARATION DE CONFORMITÉ À
UNE MÉTHODOLOGIE DE
RÉFÉRENCE**

Numéro de déclaration
2207432 v 0

du 24 septembre 2018

A LIRE IMPÉRATIVEMENT
La délivrance de ce récépissé atteste que vous avez transmis à la CNIL un dossier de déclaration formellement complet. Vous pouvez désormais mettre en oeuvre votre traitement de données à caractère personnel.
La CNIL peut à tout moment vérifier, par courrier, par la voie d'un contrôle sur place ou en ligne, que ce traitement respecte l'ensemble des dispositions de la loi du 6 janvier 1978 modifiée en 2004. Afin d'être conforme à la loi, vous êtes tenu de respecter tout au long de votre traitement les obligations prévues et notamment :
1) La définition et le respect de la finalité du traitement,
2) La pertinence des données traitées,
3) La conservation pendant une durée limitée des données,
4) La sécurité et la confidentialité des données,
5) Le respect des droits des intéressés : information sur leur droit d'accès, de rectification et d'opposition.
Pour plus de détails sur les obligations prévues par la loi « informatique et libertés », consultez le site internet de la CNIL : www.cnil.fr.

Organisme déclarant

Nom : CHU DE NANTES	N° SIREN ou SIRET : 264400136 00471
Service :	Code NAF ou APE : 8610Z
Adresse : 5 ALLÉE DE L'ILE GLORIETTE	Tél. : 0253482835
Code postal : 44093	Fax. : 0253482836
Ville : NANTES	

Traitements déclarés

Finalité : MR4 - Recherches n'impliquant pas la personne humaine, études et évaluations dans le domaine de la santé

Transferts d'informations hors de l'Union européenne : Oui

Fait à Paris, le 24 septembre 2018
Par délégation de la commission

Isabelle FALQUE PIERROTIN
Présidente

ANNEXE 7 : Avis du comité d'éthique



COMITE D'ETHIQUE DU CHU

Dr Vincent MOREL
Praticien Hospitalier
tél 02 99 87 35 53
Fax 02 99 87 35 54
comite.ethique@chu-rennes.fr

Docteur Benoit GUILLET
Centre Régional de Traitement des maladies
Hémorragiques et hémostase clinique-
2 rue Henri le Guilloux
35000 RENNES

Avis n° 22.40

Rennes, le 04.03.22

Cher Confrère,

Après étude du projet de recherche

« Etude EMIHEMO »

Le comité d'éthique du CHU de Rennes estime que ce projet de recherche ne contrevient pas à l'éthique médicale.

Cet avis du comité d'éthique a été émis à l'unanimité de ses membres présents.

En vous souhaitant bonne réception.

Veuillez agréer, Cher Confrère, l'expression de ma considération la meilleure.

Pour le comité d'éthique
Vincent MOREL

Nom – Prénoms : GUILLARD Nicolas

Titre de la these : Émicitumab et décision médicale partagée chez les patients vivant avec l'Hémophilie A

Résumé de la these :

Introduction

L'émicitumab (Hemlibra ®) est un anticorps monoclonal mimant l'activité du facteur VIII. Il s'agit d'un nouveau traitement prophylactique pour les patients vivant avec une hémophilie A s'administrant en sous cutanée (SC). Le but de cette étude est d'évaluer le conflit décisionnel du patient et le confort décisionnel du médecin quant au passage ou non à l'émicitumab et de déterminer les critères de choix ayant conduit à cette décision.

Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude observationnelle, non interventionnelle, multicentrique, rétrospective et exploratoire auprès des patients hémophiles A au sein des sept centres du réseau Réseau et Base d'Etude et de Recherche pour Les INvestigateurs en Hémostase du Grand-Ouest (BERHLINGO). Dans chaque centre, des patients ayant choisi ou non de recevoir l'émicitumab ont été recrutés. L'évaluation était réalisée via l'échelle de conflit décisionnel du patient (adaptée de Legaré *et al.* 2003) et de confort décisionnel du médecin (adaptée de l'échelle conflit décisionnel de l'hôpital d'Ottawa) ainsi qu'un questionnaire permettant de déterminer les critères de choix du passage ou non à l'émicitumab. Le patient et son médecin remplissaient indépendamment l'un de l'autre les questionnaires. L'approche par segmentation a été utilisée pour identifier des sous-groupes de patients avec des différences significatives dans les réponses sur les différentes échelles utilisées et les facteurs influençant la décision.

Résultats

Au total cinquante-trois patients et leur médecin provenant de sept centres régionaux de traitement de l'hémophilie ont participé à l'étude. Trente-quatre d'entre eux font partie du bras émicitumab (Switch, noté « S ») et dix-neuf du bras FVIII (Non Switch, noté « NS »). Les patients du groupe NS ont montré plus de remords, et les médecins de ce groupe étaient moins à l'aise avec la décision prise. Les facteurs ayant influencé la décision étaient similaires entre patients et médecins, illustrant une bonne compréhension mutuelle. Le passage à l'émicitumab a augmenté l'autonomie de certains patients. L'analyse par segmentation a identifié des sous-groupes montrant que certains avaient des doutes, reflétant les perceptions des médecins.

Conclusion

Cette étude souligne l'importance de la prise de décision partagée dans le traitement de l'hémophilie, encourageant une communication ouverte entre patients et médecins pour des soins plus personnalisés.

JURY :

Présidente du jury :

Madame Marion EVEILLARD, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes, CHU de Nantes.

Directrice de thèse :

Madame Sonia PROT-LABARTHE, Professeur des Universités, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes, Praticien Hospitalier, CHU de Nantes.

Membres du jury :

Monsieur Benoît GUILLET Docteur en Médecine, Praticien Hospitalier, CHU de Rennes.

Monsieur Marc TROSSAERT, Docteur en Médecine, Praticien Hospitalier, CHU de Nantes.

Madame Estelle LEROY, Docteur en Pharmacie, Praticien Attaché, CHU de Nantes.