



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITE DE LORRAINE**  
**2013**

---

**FACULTE DE PHARMACIE**

**LANCEMENT D'UNE INNOVATION THERAPEUTIQUE  
DANS UN ENVIRONNEMENT EN PLEINE MUTATION :  
ETUDE DE CAS DU VEMURAFENIB (ZELBORAF®)  
DANS LE MELANOME METASTATIQUE**

THESE

Présentée et soutenue publiquement

le, 12 Juillet 2013

pour obtenir

**le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par **Paul BRAVETTI**

né le 24 Janvier 1986 à NANCY (54)

**Membres du Jury**

Président et co-directeur :	Mme Francine KEDZIEREWICZ,	Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie, Nancy
Co - directeur :	Mlle Lauriane MEUNIER,	Pharmacien, ROCHE
Juges :	M. Eric JEHL Mlle Justine HAOND	Docteur en Pharmacie, Nancy Docteur en Pharmacie, SANDOZ

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**  
**Année universitaire 2012-2013**

**DOYEN**

Francine PAULUS

**Vice-Doyen**

Francine KEDZIEREWICZ

**Directeur des Etudes**

Virginie PICHON

**Président du Conseil de la Pédagogie**

Bertrand RIHN

**Président de la Commission de la Recherche**

Christophe GANTZER

**Président de la Commission Prospective Facultaire**

Jean-Yves JOUZEAU

**Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle**

Béatrice FAIVRE

**Responsable ERASMUS :**

**Responsable de la filière Officine :**

**Responsables de la filière Industrie :**

**Responsable du Collège d'Enseignement**

**Pharmaceutique Hospitalier :**

**Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :**

**Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :**

Francine KEDZIEREWICZ

Francine PAULUS

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Jean-Michel SIMON

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Raphaël DUVAL/Bertrand RIHN

**DOYENS HONORAIRES**

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS EMERITES**

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

**MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES**

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Dominique NOTTER

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

**ASSISTANTS HONORAIRES**

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

**ENSEIGNANTS**

Section CNU\*

Discipline d'enseignement

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Chantal FINANCE	82	<i>Virologie, Immunologie</i>
Jean-Yves JOUZEAU	80	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Alain NICOLAS	80	<i>Chimie analytique et Bromatologie</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Jean-Claude BLOCK	87	<i>Santé publique</i>
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Biologie cellulaire, Hématologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Pierre LABRUDE	86	<i>Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alain MARSURA	32	<i>Chimie organique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

**MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique</i>

**MAITRES DE CONFÉRENCES**

Sandrine BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Mariette BEAUD	87	<i>Biologie cellulaire</i>
Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François BONNEAUX	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Natacha DREUMONT	87	<i>Biologie générale, Biochimie clinique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>

<b>ENSEIGNANTS (suite)</b>	<b>Section CNU*</b>	<b>Discipline d'enseignement</b>
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Caroline GAUCHER-DI STASIO	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Frédéric JORAND	87	Environnement et Santé
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie
Blandine MOREAU	86	Pharmacognosie
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Francine PAULUS	85	Informatique
Christine PERDICAKIS	86	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

**PROFESSEUR ASSOCIE**

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

**PROFESSEUR AGREGE**

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

**\*Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

## **SERMENT DES APOTHICAIRES**

**Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :**

**D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.**

**D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.**

**De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

**Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.**

**Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.**

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,  
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES  
THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES  
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

## REMERCIEMENTS

A ma présidente et co-directrice de thèse,

**Madame Francine KEDZIEREWICZ**, Vice-doyen à la faculté de pharmacie de Nancy

Vous m'avez fait l'honneur de présider le jury de cette thèse tout en co-dirigeant sa rédaction.

Je tenais à vous remercier pour votre disponibilité, votre gentillesse ainsi que pour vos conseils et corrections qui m'ont permis de finaliser ce travail.

Je vous adresse mes remerciements les plus sincères.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect.

A ma co-directrice de thèse,

**Mademoiselle Lauriane MEUNIER**, pharmacien chef de produit, laboratoires ROCHE

Je suis honoré que vous ayez accepté d'encadrer mon travail et de co-diriger cette thèse.

Je vous remercie tout particulièrement pour votre soutien, vos conseils et l'aide que vous m'avez apportée lors de l'écriture de cette thèse mais aussi plus généralement lors de mon entrée dans la vie active. Durant mon stage, j'ai appris de vous la rigueur et le dynamisme dont il fallait faire preuve dans l'industrie pharmaceutique et vos nombreux conseils me serviront durant toute ma carrière.

Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

Veillez trouver dans ce travail, l'expression de mon respect et de ma gratitude

A mes juges,

**Monsieur Eric JEHL**, Docteur en pharmacie

Vous avez accepté, avec un grand intérêt, de juger ce travail.

Merci pour votre encadrement et le partage de vos connaissances durant mes années à vos côtés dans cette belle Pharmacie Lorraine.

Si je reviens à l'officine un jour, ce sera grâce à vous.

Veillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mes sincères remerciements.

**Mademoiselle Justine HAOND**, Docteur en pharmacie, laboratoire SANDOZ

Vous avez aimablement accepté de participer à mon jury de thèse.

Soyez assurée de l'honneur que vous me faites

Sincères remerciements.

A mes parents,

Je vous remercie pour votre amour et pour tout votre soutien dans mes différents projets, pour vos encouragements à toutes les étapes de ma vie et dans les moments difficiles, si j'en suis là, c'est grâce à vous, merci.

A ma future épouse,

Où que nous soyons (Paris, Nancy, ailleurs ???) nous savons que nous pourrons toujours compter l'un sur l'autre. Notre amour est une force qui nous permettra d'atteindre nos objectifs communs. Je te remercie pour tout ce que tu m'apportes, je ne pourrai vivre sans toi, ... mais tout ça tu le sais car tu lis dans mes pensées ;) )

A mes frères,

Ceux pour qui je ferais et donnerais tout. Merci pour nos bons moments, nos fouts de folie, nos délires et cette complicité qui nous unit malgré notre différence d'âge.

A Mimi,

Merci pour ta gentillesse et ton amour, tu m'as transmis beaucoup de choses (le goût du voyage par exemple et aussi tes gênes je l'espère..)

A mes familles Genest et Bravetti, oncles, tantes, cousins, cousines, nièces et neveux,

Merci pour tout ce que vous m'avez apporté et de permettre de continuer cet esprit de famille.

A mon cousin Thibaut,

Pour nos « bêtises » en Auvergne aux bons moments passés tout au long de notre jeunesse (Grèce, Croatie ) et aux autres à venir.

A ma belle-famille,

Merci pour votre accueil qui depuis le premier jour a toujours été très chaleureux. A nos soirées jeux et aux Lena Burger® !!!

A mes amis de fac,

Merci pour nos bons moments et à nos soirées parfois un peu trop arrosées ☺

A mes amis d'HEC,

Merci pour nos bons moments dans et en dehors du campus. Merci pour nos POW, nos fouts, nos soirées FIFA et les rigolades de HK. Ce qui se passe à Macao reste à Macao...

A mes amis de Jacques,

A Pezouille, Greg le courageux et Ricou. Merci pour tout les bons moments passés du bench au Palais M ;) ) et pour cette amitié qui continue.

## TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS.....	5
LISTE DES FIGURES.....	6
LISTE DES TABLEAUX.....	8
INTRODUCTION .....	9
CHAPITRE 1 : PARTIE CONCEPTUELLE - Le lancement d'un nouveau produit.....	10
1.1 Le produit de l'innovation.....	10
1.2 L'innovation.....	10
1.2.1 Innovations pour les marchés.....	10
1.1.1.1 Une innovation de rupture.....	10
1.2.2 Innovations pour l'entreprise .....	12
1.3 Le lancement du produit .....	12
1.3.1 Le cycle de vie d'une innovation .....	12
1.3.1.1 La phase de développement .....	13
1.3.1.2 La phase d'introduction .....	13
1.3.1.3 La phase de croissance .....	13
1.3.1.4 La phase de maturité .....	14
1.3.1.5 La phase de déclin.....	14
1.3.2 La prise de décision du lancement de produit.....	15
1.3.2.1 Situations internes à l'entreprise .....	15
1.3.2.2 Situations externes à l'entreprise .....	15
1.3.3 Les Etapes clés du lancement d'un produit.....	17
1.3.3.1 Première étape : la recherche du concept [16] .....	17
1.3.3.2 Analyse de l'existant.....	18
1.3.3.3 Génération d'idées et écriture du concept.....	21
1.3.3.4 La sélection des idées.....	23
1.3.4 Deuxième étape du lancement d'un produit : l'élaboration de la stratégie marketing ..	23

1.3.4.1	Définition de la cible.....	24
1.3.4.2	Le Positionnement.....	25
1.3.5	Troisième étape du lancement d'un produit : élaboration du mix marketing.....	25
1.3.6	Quatrième étape du lancement d'un produit : test à grande échelle .....	26
1.4	Points clés de la réussite d'un lancement .....	27
1.4.1	Les barrières à l'entrée [2] [10] [24].....	27
1.4.2	Les facteurs clés de réussite .....	28
1.4.2.1	Démontrer l'avantage offert au client .....	28
1.4.2.2	Prévoir dès le départ la réaction de la concurrence et développer des actifs rares .....	28
1.4.2.3	La connaissance du marché et la capacité marketing de l'entreprise .....	30
1.4.2.4	Un bon positionnement prix [10] [14] .....	30
1.4.2.5	Cohérence des moyens marketing mis en œuvre .....	31
1.4.2.6	Une excellente synergie interne .....	31
1.4.2.7	Processus d'évaluation [15] [26].....	31
1.4.2.8	L'entreprise doit posséder une bonne santé financière .....	31
CHAPITRE 2 : LANCEMENT D'UNE INNOVATION DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE.....		33
2.1	Analyse contextuelle du secteur pharmaceutique .....	33
2.1.1	Le cycle de vie du médicament.....	33
2.1.1.1	La recherche exploratoire et les tests précliniques.....	34
2.1.1.2	La recherche clinique .....	34
2.1.1.3	Phase de lancement et procédure administrative .....	36
2.1.1.4	Perte du brevet .....	38
2.1.2	Un environnement qui évolue et se complexifie.....	38
2.1.2.1	Des contraintes économiques croissantes .....	38
2.1.2.2	La chute de nombreux brevets et l'arrivée des génériques .....	40
2.1.2.3	La recherche et développement : des difficultés à innover.....	41
2.1.2.4	La pression des payeurs .....	44
2.1.2.5	Le poids des réglementations, la réforme du médicament (Loi Bertrand).....	48

2.2	L'innovation dans l'industrie pharmaceutique .....	49
2.2.1	Définitions.....	49
2.2.1.1	L'innovation technologique .....	50
2.2.1.2	L'innovation thérapeutique .....	50
2.2.2	Le cercle vertueux de l'innovation.....	51
2.3	Recommandations stratégiques pour le lancement d'une innovation thérapeutique .....	51
2.3.1	Le positionnement clinique : savoir se différencier .....	51
2.3.2	La stratégie de niche .....	52
2.3.3	Choisir le bon moment pour lancer l'innovation. ....	52
2.3.4	Importance majeure d'une planification globale. ....	53
<b>CHAPITRE 3 : ZELBORAF® (VEMURAFENIB) – Une innovation thérapeutique dans le mélanome métastatique.....</b>		<b>56</b>
3.1	Analyse de l'environnement .....	56
3.1.1	Le mélanome.....	57
3.1.1.1	Définition .....	57
3.1.1.2	Evolution du mélanocyte au mélanome métastatique.....	58
3.1.1.3	Caractéristiques du mélanome. ....	59
3.1.1.4	Epidémiologie du mélanome .....	61
3.1.1.5	Facteurs de risque d'apparition du mélanome .....	64
3.1.1.6	Les différents stades du mélanome .....	67
3.1.1.7	Maladie à mauvais pronostic.....	68
3.1.1.8	Le rôle de la mutation BRAF dans le mélanome .....	69
3.1.1.9	Problématique liée à la recherche de la mutation BRAF .....	70
3.1.2	Caractéristiques du marché .....	70
3.1.2.1	Les différentes options thérapeutiques dans le mélanome métastatique stade IIIc/IV	71
3.2	Vémurafénib : Stratégie de lancement d'une avancée thérapeutique majeure .....	75
3.2.1	Une nouvelle cible thérapeutique.....	75
3.2.2	Des caractéristiques produits fortes .....	76

3.2.3	Une stratégie de lancement gagnante, un timing maîtrisé .....	77
3.2.3.1	Un développement clinique rapide .....	77
3.2.3.2	Un accès au marché accéléré : L'ATU, une exception Française.....	78
3.2.4	Un test compagnon et des structures existantes .....	79
3.2.4.1	Le test compagnon .....	79
3.2.4.2	Les plateformes de génétique moléculaire de l'INCa [76] .....	80
3.2.5	Une stratégie de lancement complète adaptée à chaque cible .....	80
3.2.5.1	Les acteurs de la prise en charge.....	80
3.2.5.2	Les analyses de perceptions .....	81
3.2.6	Le Plan Marketing.....	82
3.2.6.1	Les équipes terrains.....	82
3.2.6.2	Axes stratégiques et tactiques .....	83
3.2.6.3	Relais de la communication .....	89
Discussion		92
Conclusion		94
Annexes		95
Bibliographie		101

## LISTE DES ABREVIATIONS

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé  
ARS : Agence Régionale de Santé  
ASH : Assistants Scientifiques Hospitaliers  
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu  
ATU : Autorisation temporaire d'utilisation  
CEPS : Comité Economique des Produits de Santé  
CSB : Conseillers Scientifiques en Biomarqueurs  
CT : Commission de la Transparence  
DGOS : Direction Générale de l'Offre de Soins  
DTIC : Déticène®  
DR : Directeurs Régionaux  
EMA : Agence Européenne du Médicament  
FDA : Food and Drug Administration  
GHS : Groupe Homogène de Santé.  
HAS : Haute Autorité de Santé  
IMP : Information Médicale aux Professionnels  
InCa : Institut National du Cancer  
MARP : Méthodes Accélérées de Recherches ou Participatives  
MR : Médecins Régionaux  
NCCN : National Comprehensive Cancer Network  
OMEDIT : Observatoire du Médicament, des Dispositifs médicaux et des Innovations Thérapeutiques  
Rc : Réponse complète  
Rp : Réponse partielle  
RP : Réunion Professionnelle  
SG : Survie Globale  
SMR : Service Médical Rendu  
SSP : Survie Sans Progression  
TNM : Tumeur adéNopathies à distances Métastases régionales

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Cycle de vie d'une innovation (A, 2012) .....	13
Figure 2 : Processus du lancement d'un nouveau produit (adaptée sources HEC Paris, P. Bravetti) .....	17
Figure 3 : Processus de génération d'idées (adaptée sources HEC Paris, P. Bravetti).....	18
Figure 4 : Exemple de carte mentale (Carte heuristique, 2011).....	22
Figure 5 : Exemple d'analogie par transposition (Google).....	23
Figure 6 : Profil de consommateurs en fonction de la phase du produit (A, 2012) .....	24
Figure 7 : Cycle de vie d'un médicament (LEEM, 2012).....	34
Figure 8 : Evolution de la croissance du chiffre d'affaire dans les principaux marchés mondiaux (LEEM, 2012) .....	39
Figure 9 : Etat des lieux du commerce parallèle en Europe en 2011 (LEEM, 2012) .....	40
Figure 10 : Part du chiffre d'affaire menacée à l'horizon 2012 par la chute de brevets (al, 2012) ...	41
Figure 11 : Evolution du cycle de vie des médicaments (Smart Pharma Consulting, 2012).....	42
Figure 12 : Productivité de la R&D pharmaceutique (Eursostaf, 2009).....	43
Figure 13 : Le processus d'accès au marché (Roche, 2012).....	44
Figure 14 : Etapes et délais des évaluations du médicament (Roche, 2012) .....	45
Figure 15 : Evolution de la répartition des notes d'ASMR attribuées sur la période 2001-2011 (Xerfi, Laboratoires pharmaceutiques, 2011) .....	46
Figure 16 : Délais moyens d'accès au marché (prix et remboursement en nombre de jours) (EPPIA, 2010) .....	48
Figure 17 : Coupe histologique de la peau (wikanatomie) .....	57
Figure 18 : Schéma d'une lame microscopique de peau (Roche, 2012).....	58
Figure 19 : Evolution du mélanome (source adaptée de Zaidi MR, <i>et al</i> ).....	59
Figure 20 : Critères ABCDE pour l'évaluation d'une lésion suspecte .....	60
Figure 21 : Incidence du mélanome dans le monde (source adaptée de Parkin DM, <i>et al</i> ).....	62
Figure 22 : Incidence du mélanome en Europe, comparaison par genres avec l'Australie pour l'année 2002 (GLOBOCAN, 2009).....	63
Figure 23 : Epidémiologie du mélanome en France de 1990 à 2011 (I.N.V.S, 2011).....	64
Figure 24 : Voie de signalisation RAS-RAF normale (source adaptée de Garnett MJ, <i>et al</i> ) .....	69
Figure 25 : Structure chimique de la Dacarbazine (wikipedia) .....	71
Figure 26 : Structure chimique du cisplatine (wikipedia).....	72
Figure 27 : Structure chimique du paclitaxel (wikipedia).....	72
Figure 28 : Mécanisme d'action de l'ipilimumab (Roche, 2012) .....	74

Figure 29 : Développement clinique du vémurafénib (Roche, 2012).....	77
Figure 30 : Analyse du besoin des prescripteurs dans le mélanome métastatique (Kantar Health, 2011) .....	81
Figure 31 : Remis mutation BRAF (Roche, 2012) .....	84
Figure 32 : Remis « recherche de la mutation » (Roche, 2012).....	85
Figure 33 : Remis « mélanome cutané » (Roche, 2012).....	86
Figure 34 : Fiche TNM (Roche, 2012) .....	86
Figure 35 : Aide de visite Zelboraf® (Roche, 2012) .....	87
Figure 36 : Remis patient "mon traitement et moi" (Roche, 2012) .....	89
Figure 37 : Récapitulatif des congrès en 2012 (Roche, 2012).....	91

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Taux de remboursement en fonction du niveau d'ASMR [35] .....	36
Tableau 2 : Les 5 niveaux d'ASMR [35] .....	37
Tableau 3: Pourcentage de SMR insuffisants attribués en fonction du type d'évaluation [41] .....	47
Tableau 4: Epidémiologie des mélanomes cutanés [63] .....	61
Tableau 5 : Incidence et survie en fonction du stade du mélanome [74] .....	68

## INTRODUCTION

Depuis 5 ans, l'industrie pharmaceutique est en pleine mutation. Les différents scandales ayant émaillé les médias ainsi que la crise économique récente et les restrictions de budget organisées par les états en sont à l'origine. Ainsi, lancer une innovation thérapeutique pour un laboratoire pharmaceutique est devenu plus complexe et demande une adaptation des concepts stratégiques touchant cette phase du cycle d'un médicament. C'est dans ce contexte que cette étude s'inscrit et elle a pour but de répondre à la problématique :

- quelles sont les nouvelles stratégies pour mettre à disposition rapide des patients une innovation thérapeutique répondant aux besoins dans un univers pharmaco-économique aujourd'hui en pleine mutation ?

Nous allons procéder par un raisonnement « en entonnoir » et commencer par étudier les concepts marketing théoriques du lancement d'une innovation tout domaine confondu et comprendre dans un premier temps ce qu'implique ce lancement pour une entreprise et extraire les facteurs clés théoriques du succès d'un lancement d'innovation.

Ensuite, dans une deuxième partie nous étudierons l'industrie pharmaceutique et son environnement pharmaco-économique actuel afin d'analyser comment peuvent être appliqués les éléments de succès vus dans la partie 1 à travers l'étude de la littérature existante et d'exemples concrets. Nous en ressortirons les points clés à prendre en compte dans l'établissement d'une stratégie de lancement d'une innovation thérapeutique pour augmenter sa probabilité de succès.

Enfin, nous conclurons notre étude par l'analyse d'un exemple récent de lancement d'une innovation thérapeutique, le vémurafénib du laboratoire Roche préconisé dans le traitement du mélanome métastatique. Ainsi, nous illustrerons alors la mise en œuvre concrète d'une stratégie de lancement d'une innovation thérapeutique réussie au bénéfice du patient à travers la prise en compte des facteurs clés de succès décrits dans la partie 2.

## CHAPITRE 1 : PARTIE CONCEPTUELLE - Le lancement d'un nouveau produit

Nous allons, dans cette première partie, étudier la théorie du lancement d'une innovation tous domaines confondus (grande consommation, high-tech, services,...). Ces bases théoriques sont indispensables pour comprendre la suite de cette étude car elles regroupent des concepts dont découleront les stratégies exposées. A partir de ces concepts nous allons extraire quels sont les facteurs clés de succès d'un lancement de produit tout domaine confondu nous permettant d'étudier, dans la seconde partie, s'ils sont applicables dans l'industrie pharmaceutique.

### 1.1 Le produit de l'innovation

Pour comprendre ce qu'est l'innovation, il faut auparavant définir le produit de cette innovation.

Pour une entreprise, un produit est une combinaison de biens et de services à fournir.

On appellera « processus », l'ensemble des opérations et procédés par lesquels le système crée ou réalise le produit. [1]

### 1.2 L'innovation

L'innovation est un terme courant dont la définition change dans le temps. En effet, au tout début du processus de lancement du produit, l'innovation est une idée créative, un concept. A la fin du processus, l'innovation est un nouveau produit lancé et entre le début et la fin du processus, l'innovation se définit par le processus de développement du nouveau produit. [2] [3]

#### 1.2.1 Innovations pour les marchés

Cinq types de stratégies peuvent amener un nouveau produit sur un marché : la rupture, l'extension de gamme, la rénovation de gamme, le repositionnement et la réduction de coût. [4] Ces cinq stratégies vont engendrer 5 types d'innovations.

##### 1.2.1.1 Une innovation de rupture [5]

Il s'agit d'un produit qui est le premier de sa classe à arriver sur le marché.

Dans ce cas, le produit crée un nouveau marché à lui seul. On dit qu'il crée une rupture car il bouleverse les codes établis que ce soit au niveau technologique (l'iPad), au niveau des habitudes

des consommateurs (Facebook, Google) ou les deux (l'iPhone, le beurre anti-cholestérol). [6]

Cette catégorie représente seulement 10 % des innovations.

### ***L'extension de gamme***

Le nouveau produit va s'intégrer dans une ligne de production déjà existante et ainsi élargir une gamme de produit déjà existante

Cette catégorie représente 26 % des lancements de produits.

### ***La rénovation de gamme***

Le nouveau produit remplace un produit existant et améliore, par ses caractéristiques, les performances et la valeur perçue par le consommateur de l'ancien produit.

Ces produits représentent aussi 26 % des nouveaux produits lancés.

#### ***o Le repositionnement***

La nouveauté passe ici par un nouvel usage d'un produit existant. Ainsi, le produit existant peut cibler de nouveaux consommateurs à travers un nouveau segment de marché.

Ces produits représentent 7 % des nouveaux produits lancés.

#### ***o La stratégie de réduction des coûts***

Le nouveau produit peut être issu d'une stratégie de réduction des coûts.

Il ne possède pas forcément de nouvelles caractéristiques mais l'amélioration des processus de production ou d'acheminement ont permis de baisser les coûts. Le produit final devient donc un nouveau produit car sa structure de coût est différente. Ainsi, il peut rester soit vendu au même prix (il est donc plus rentable), soit vendu à un prix inférieur et profite d'une économie d'échelle (on vend plus de produit donc sur le volume de vente total, le nouveau produit améliore sa rentabilité par rapport à l'ancien). [7]

Les produits issus de cette stratégie représentent 11% des nouveaux produits lancés.

### 1.2.2 Innovations pour l'entreprise

Nous pouvons aussi définir ce qui est nouveau pour l'entreprise. La compagnie n'a jamais vendu ce produit, il s'agit donc d'une nouveauté pour celle-ci même si d'autres entreprises ont déjà pu vendre le même type de produit. Cela permet à l'entreprise de faire son entrée sur un nouveau marché.

Cette catégorie représente 20% des nouveaux produits lancés.

### 1.3 Le lancement du produit

Le lancement du produit est la phase du cycle de vie du produit correspondant à sa mise sur le marché. [8]

Ainsi, la vie d'un produit est marquée par de nombreuses étapes qui se succèdent et forment le cycle de vie du produit.

#### 1.3.1 Le cycle de vie d'une innovation

Si le produit n'est pas arrêté pendant les premières phases de son processus, il va suivre cinq stades différents qui dépendent principalement de l'attrait du consommateur pour l'innovation.

Ces 5 stades sont dans l'ordre chronologique [9] :

- 1) La phase de Développement
- 2) La phase d'Introduction
- 3) La phase de Croissance
- 4) La phase de Maturité
- 5) La phase de Déclin

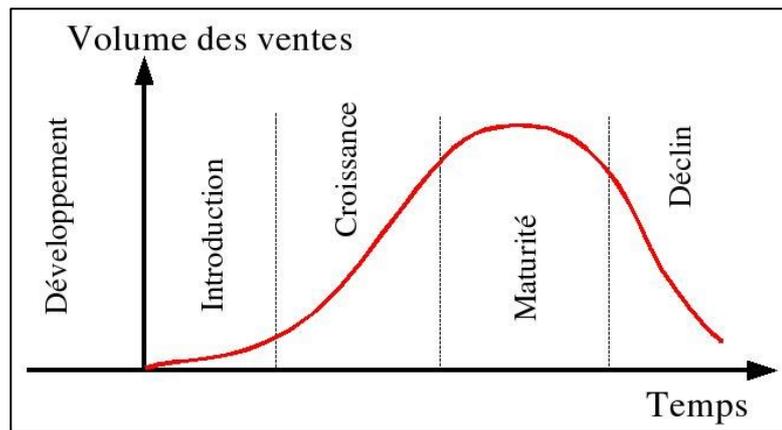


Figure 1 : Cycle de vie d'une innovation [10]

#### 1.3.1.1 La phase de développement

Le stade de développement est important car il comprend la conception du produit avec ses caractéristiques. Lors de cette phase, les coûts sont très importants car ils regroupent les coûts de la recherche et ceux du développement. De plus, le produit n'étant pas en vente, il ne permet pas à l'entreprise de percevoir de recettes. Durant cette phase, le rapport bénéfice/ investissement est le plus faible. [6]

#### 1.3.1.2 La phase d'introduction

La phase d'introduction (ou de lancement) est le moment où le produit arrive sur le marché. Durant cette phase, les coûts de production et de développement sont élevés car on ne peut profiter d'effet d'expérience et ainsi les coûts d'ajustement des processus de production se surajoutent aux coûts de productions initiaux (matières premières, fonctionnement de l'usine...). De plus, cette phase apporte un faible volume de vente et donc aussi des pertes pour l'entreprise. C'est pourquoi, les prix de lancement sont généralement élevés pour rééquilibrer la balance bénéfices / coûts.

Cette phase est décisive et définit la phase de croissance du produit.

#### 1.3.1.3 La phase de croissance

Il s'agit de la phase la plus attendue pour le produit. Durant cette phase, les volumes de ventes croissent de façon exponentielle pendant que les coûts de production diminuent par les économies d'échelles. Le prix durant cette phase est décisif pour assurer une large part de marché. Aussi, le marché se simplifie, les grandes entreprises achetant les « PME » innovantes dont les produits sont

en croissance. [11]

#### 1.3.1.4 La phase de maturité

Durant cette phase le volume de vente du produit stagne à son plus haut niveau et une légère décroissance commence, elle conduit à la phase de déclin. Une érosion des marges est observée car bien que les coûts de production soient faibles, les coûts de promotion commerciale et de services à la clientèle sont élevés. En effet, le marché est alors très segmenté avec une diversification de la gamme de produits pour répondre à une demande exigeante. Les clients sont donc moins ciblés sur le produit et la concurrence étant importante, des mesures de rétention du client sont mises en place pour qu'il reste fidèle au produit (baisse de prix, services...). [12]

Certaines entreprises qui n'ont pas su mettre en place les mesures adéquates pour sauver leurs produits majeurs sont vouées à disparaître (faillite, absorption...). [13]

C'est durant cette phase que sera anticipé le renouvellement du produit par une amélioration de celui-ci ou un remplacement. Dans ce cas, le nouveau produit débute un nouveau cycle par une phase de recherche et développement.

#### 1.3.1.5 La phase de déclin

Cette phase termine la vie du produit. Logiquement, une diminution des ventes est observée, une diminution des prix se traduisant donc par une diminution des profits amenant à la mort du produit tel qu'il existait. C'est à ce moment que des produits de remplacement font leur apparition. [14]

Les deux premières phases, de développement et d'introduction, sont les plus intéressantes car elles concernent le lancement de produit.

Un produit peut avoir une longue durée de vie mais il peut aussi échouer dès ces premières phases et ceci peut se révéler coûteux voir désastreux pour certaines entreprises qui ont investi beaucoup dans la recherche ou le développement. L'industrie pharmaceutique en est un bon exemple car c'est le secteur qui investit le plus en recherche et développement et qui connaît le plus d'échec de développement. Nous verrons dans la partie II que le cycle de vie du médicament comporte des similarités avec le cycle de vie d'un produit industriel quelconque, et qu'il peut être soumis aux mêmes problématiques dépendantes de ces différentes phases de vie.

Il est à présent intéressant d'étudier quels sont les motivations et les facteurs (internes ou externes à l'entreprise) qui amènent l'entreprise à prendre la décision de lancer un produit.

### 1.3.2 La prise de décision du lancement de produit

Il n'existe qu'une seule situation où l'entreprise n'est pas obligée d'innover pour se maintenir. C'est lorsque les trois conjonctures suivantes se croisent [15]:

- L'entreprise n'est pas située sur un marché concurrentiel
- La demande de ses consommateurs est stable
- Les coûts de production de l'entreprise sont stables

Dans toutes les autres situations l'entreprise est clairement obligée d'innover. En effet, si l'entreprise innove, les investissements consentis aujourd'hui se traduisent par un lancement de produit futur qui, s'il est réussi, entraîne une augmentation des ventes et des parts de marché et permet de répondre aux besoins des consommateurs afin d'assurer la pérennité de l'entreprise. [14]

Dans le cas contraire où l'entreprise refuse ou se trouve dans l'incapacité d'innover par manque de capacité financière, les ventes dépendant de la demande, et la demande diminuant dans le temps, l'entreprise va perdre des parts de marché donc du chiffre d'affaire entraînant l'installation d'un cercle vicieux car l'entreprise n'ayant plus les fonds nécessaires pour investir dans l'innovation ne pourra se sortir de cette impasse.

Quelles sont donc les situations qui amènent une entreprise à lancer de nouveaux produits ?

Il en existe de deux types : les situations internes à l'entreprise et les situations externes à l'entreprise.

#### 1.3.2.1 Situations internes à l'entreprise

Les situations internes à l'entreprise, telles que les stades de vie de ses produits (notamment produits en fin de vie), ses ressources financières (importantes) ainsi que les conditions générales de l'industrie (marché en croissance) encouragent celle-ci à développer de nouveaux produits. [4]

#### 1.3.2.2 Situations externes à l'entreprise

Ce sont toutes les situations qui ne dépendent pas directement de l'entreprise mais proviennent de son environnement et notamment :

### ***Les suggestions et plaintes des consommateurs***

Pour qu'un produit ait du succès, il doit convenir aux attentes des consommateurs. Avec l'avènement des réseaux sociaux et des comparateurs en ligne, le consommateur est devenu un consommateur-« acteur » et donne son avis positif ou négatif sur les produits. Ses suggestions peuvent donc être à l'origine de la modification ou de la création d'un produit.

### ***Les découvertes technologiques***

Une découverte dans un domaine peut permettre d'entrevoir de nouvelles pistes de développement de produit. Par exemple la mise au point de l'écran tactile a révolutionné les produits high-techs et a ouvert des pistes vers la conception de nouveaux produits avec cette technologie.

### ***La pression concurrentielle***

Une forte concurrence peut pousser l'entreprise à vouloir se différencier en lançant de nouveaux produits. (Exemple d'Ariel qui a sorti le premier la lessive en monodose liquide car la concurrence était trop forte sur les lessives liquides classiques)

### ***L'activité de veille***

Les entreprises à travers leurs services d'études de marché peuvent identifier par exemple quels sont les besoins des consommateurs qui n'ont pas encore été comblés.

### ***La réglementation***

Une entreprise peut être poussée à modifier les caractéristiques d'un produit et donc à en créer un nouveau pour répondre à de nouvelles normes ou exigences réglementaires.

### ***La pression sociale***

Une conjoncture morose tel qu'un climat de crise peut aboutir à une pression sociale sur les entreprises qui vont devoir concevoir des nouveaux produits à prix bas (produits low cost, marque de distributeurs) pour soutenir la consommation. [16]

Néanmoins la décision de développer puis de lancer un produit est une décision risquée car elle demande un investissement important. En moyenne, sur quatre projets en développement, un seul voit le jour et il n'est pas garanti qu'il atteigne ses objectifs (ventes, répondre à un besoin...). Dans le domaine pharmaceutique, ce taux d'attrition est encore plus élevé avec pour 100 000 molécules testées, seulement 1 candidat sortant. Ainsi, le processus de décision est important et l'entreprise doit se poser les bonnes questions avant de lancer un produit.

Ces questions peuvent être regroupées en 3 catégories :

- les questions qui concernent le potentiel du marché que l'on veut pénétrer,
- les questions qui concernent la capacité de l'entreprise à produire l'innovation,
- et enfin, les questions qui recherchent la rentabilité du futur nouveau produit.

Ces différentes questions se posent tout au long du processus qui amène à la mise sur le marché du produit. C'est pourquoi, nous allons maintenant étudier les différentes étapes conduisant au lancement du produit afin d'en extraire les facteurs clés de réussite dans chacune de ces étapes pour comprendre comment lancer un produit dans les meilleures conditions.

### 1.3.3 Les Etapes clés du lancement d'un produit

On dénombre généralement 5 grandes étapes jalonnant le processus de lancement d'un nouveau produit. [2] [11] [1]



Figure 2 : Processus du lancement d'un nouveau produit (adaptée sources HEC Paris, P. Bravetti)

#### 1.3.3.1 Première étape : la recherche du concept [17]

Cette première étape de ce processus est déterminante car elle est à l'origine du produit final et donc de la réussite ou non de celui-ci. Elle peut se subdiviser en sous-étapes qui forment le processus de génération d'idée schématisée ci-dessous (figure 3) :

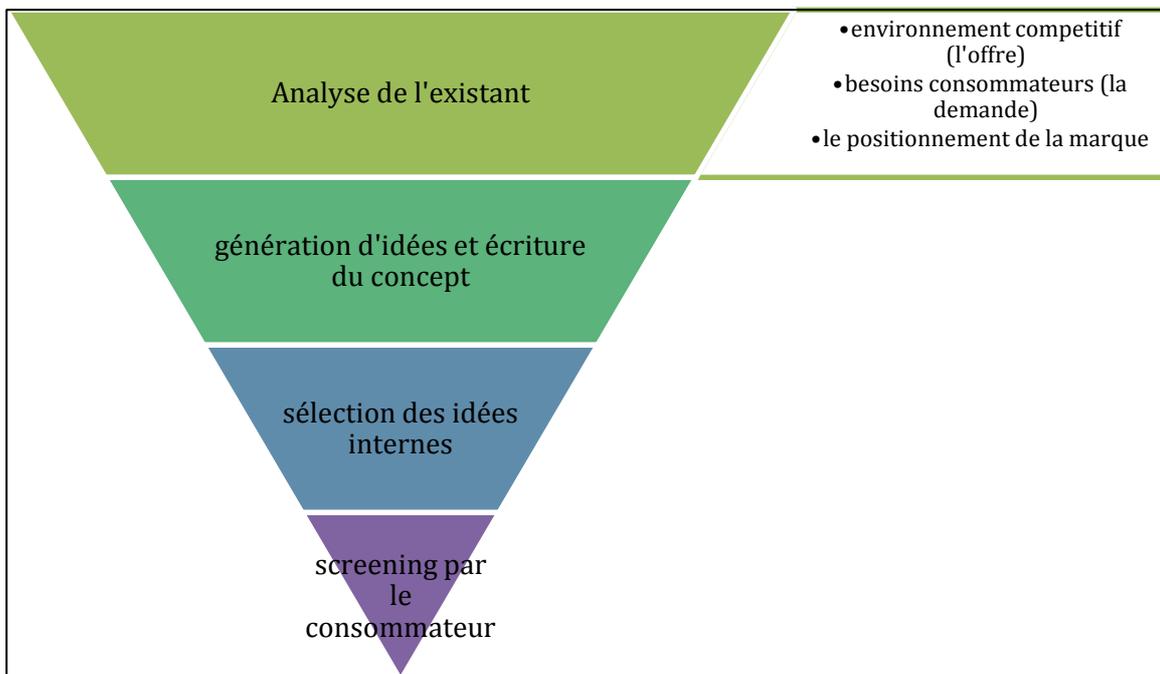


Figure 3 : Processus de génération d'idées (adaptée sources HEC Paris, P. Bravetti)

### 1.3.3.2 Analyse de l'existant

Nous avons vu que plusieurs situations peuvent être à l'origine des concepts. Néanmoins, à ce stade, nous pouvons synthétiser l'origine de ces concepts par deux dimensions : la demande et l'offre.

#### ***La demande***

L'analyse de la demande est essentielle au processus créatif car l'objectif du nouveau produit est de satisfaire les besoins (conscients ou inconscients) des consommateurs. Il faut donc, en premier lieu, identifier les besoins consommateurs ou « insight », en utilisant les études de marché. [4] [18]. Ce sont majoritairement des études qualitatives. Le choix du type d'études dépend du nombre et du type de variables à observer, des objectifs de l'étude ainsi que des fonds que l'entreprise est prête à leur allouer.

Deux types d'études qualitatives conviennent particulièrement à l'analyse de la demande dans le cadre d'un lancement de produit de par leurs caractères participatifs et orientés vers les clients. Ce sont les discussions thématiques de groupe ou « focus groupe » et les méthodes accélérées de recherches ou participatives ou « MARP ». [1]

Les focus groupes consistent à réunir un groupe d'une dizaine de consommateurs ou acteurs du marché dans une même salle pour une discussion menée par un modérateur. La discussion peut suivre plusieurs thèmes fondés sur un problème rencontré par des consommateurs, les solutions à ces problèmes, les besoins rencontrés au quotidien, ou sur les points forts ou points faibles d'un produit.

Ces discussions de groupe ont pour objectifs principaux de :

- générer de nouvelles idées ou hypothèses pouvant être testées aux stades suivants de développement,
- comprendre et clarifier les concepts, actions ou termes des consommateurs,
- permettre d'avoir un regard objectif sur l'expérience client vécue avec un produit,
- observer précocement les nouvelles tendances. [1]

Par la technique des MARP, les consommateurs ciblés ou membres d'une communauté vont collecter eux-mêmes des informations sur leur vie et leur environnement par l'intermédiaire d'un facilitateur externe (site internet, boîtier électronique, application smartphone). L'information est collectée en temps réel et analysée par la communauté de consommateurs ainsi que par l'entreprise qui a commandé l'étude. Cette méthode participative permet d'analyser par exemple l'utilisation d'un produit en condition de vie réelle dans le contexte socio-économique d'un ménage ciblé.

En plus de ces deux études, focus groupe et MARP, il y a la veille des médias.

Internet avec les réseaux sociaux, les blogs ou les sites d'avis est une source d'information essentielle pour comprendre les envies des consommateurs ou comment ils perçoivent la valeur produit. De même, l'analyse des journaux et magazines permet de comprendre les grandes tendances.

En interne, il est aussi possible, en passant par les forces de ventes, ou les services clientèles, de connaître les desiderata des consommateurs par des « questionnaires terrains ».

Une fois la demande analysée, il faut pouvoir la définir. En effet, pour pouvoir enclencher le processus de recherche d'idée il faut pouvoir définir concrètement le besoin et donc écrire ce que l'on appelle l'insight, qui se divise généralement en 3 parties :

- En premier, il faut formuler l'intention du consommateur : « si seulement je pouvais, j'aimerais.... » ; « J'espérerais vraiment pouvoir faire..... ».
- Il faut ensuite identifier sa motivation : « car, parce que .... ».

- Puis on conclut cet « insight » par la contrainte : « mais, cependant .... ».

Par exemple si on essaie de retrouver l'insight qui a amené la création du KIRI goûté : « J'aimerais donner du fromage à mon enfant parce que le calcium est bon pour son développement, cependant les fromages existants sont trop forts pour lui ». Cet insight englobe bien les 3 idées.

Ensuite, une fois la demande comprise, il faut vérifier qu'une autre entreprise ne répond pas ou n'est pas en train de répondre à cette demande et qu'il y'a un réel avantage pour l'entreprise à satisfaire cette demande. C'est l'analyse de l'offre existante.

### ***L'offre***

Il s'agit de ce qui est disponible sur le (ou les) marchés. Il faut ainsi analyser l'offre existante dans l'entreprise afin d'éviter le risque de cannibalisation, mais aussi et à fortiori l'état de l'offre dans les autres entreprises et secteurs. L'entreprise va donc procéder à un « benchmarking » de la concurrence pour identifier les marchés de valeurs et l'écart entre offre et besoin.

Un marché de valeur peut se définir de différentes manières. Il peut s'agir :

- d'un marché à forte croissance,
- d'un marché avec des segments de valeurs,
- d'un marché possédant des segments émergents, c'est-à-dire avec une forte probabilité de croissance dans les années à venir,
- d'un marché de substitution, c'est-à-dire un marché qui va en remplacer un préexistant (évolution technologique par exemple).

Pour identifier ces marchés de valeurs, les services d'étude de marchés (internes) ou les prestataires externes vont fournir des analyses de l'environnement et de la concurrence. Dans la majeure partie des cas, ces analyses seront quantitatives avec des données de parts de marché et de croissances sur plusieurs années ainsi que des analyses prospectives fondées sur des hypothèses de croissance. Il faut aussi analyser le positionnement des concurrents et identifier leurs futurs segments. [18]

L'analyse de l'offre provenant de l'entreprise souhaitant innover peut mener à l'innovation. En effet, la recherche et le développement, la production, les achats peuvent faire émerger de nouvelles idées de produits car ce sont des services qui connaissent les faisabilités et peuvent donc réfléchir de façon concrète (ce qui peut parfois aussi être un facteur limitant car bornant).

A partir de ce moment, il est possible de concevoir le positionnement de la marque qui répond à l' « insight » et qui est composé de 6 données :

- la cible,
- l'insight du consommateur,
- le bénéfice pour le consommateur,
- la raison de ce bénéfice,
- la valeur perçue de la marque,
- le discriminant, c'est-à-dire ce qui donne le caractère différenciant de la marque.

Dans le tableau ci-dessous, le positionnement de la marque « Kiri goûté » pour garder le même exemple que précédemment est défini. Bien entendu ce positionnement est écrit *à posteriori* et il est plus difficile de le définir en partant uniquement de l'insight.

De plus, si la marque existe déjà et que l'on souhaite ajouter une gamme ou un produit à cette marque, ce positionnement permet à l'entreprise de savoir ce qu'elle représente aujourd'hui, vers où elle veut mener la marque dans le futur (la vision) et jusqu'où (le périmètre).

L'offre et la demande permettent donc de définir le positionnement. Une fois le positionnement défini, le processus de créativité à travers la génération des idées et l'écriture du concept peut commencer.

#### 1.3.3.3 Génération d'idées et écriture du concept

A partir de la définition faite auparavant des attentes du consommateur, nous rentrons dans la génération des idées en utilisant des méthodes de créativité. Elles sont conduites par sessions comportant des groupes de personnes dont l'objectif est de générer un nombre important d'idées sur un sujet prédéfini. Trois exemples de méthodes créatives utilisées par les entreprises qui souhaitent innover ou par les entreprises de communication qui travaillent pour elles sont développés ci-dessous.

##### ***La méthode des cartes mentales***

La méthode des cartes mentales ou « heuristique » est « une méthode de communication et de transmission des informations entre les personnes, sous forme graphique » [19]. La carte est représentée sous une forme arborescente où l'idée de départ (l'insight), qui est au centre, mène à des idées secondaires sur les branches. Chacune peut-être illustrée ou coloriée pour permettre une meilleure mémorisation. L'idée centrale reste imprimée dans l'esprit de l'utilisateur et les idées qui

en découlent sont toutes reliées entre elles par des flèches schématisant des relations de cause à effet. [20]. Cette méthode permet d'utiliser la réflexion visuelle pour avoir une vision globale de la problématique et de ses réponses découlant sur des idées. [21]

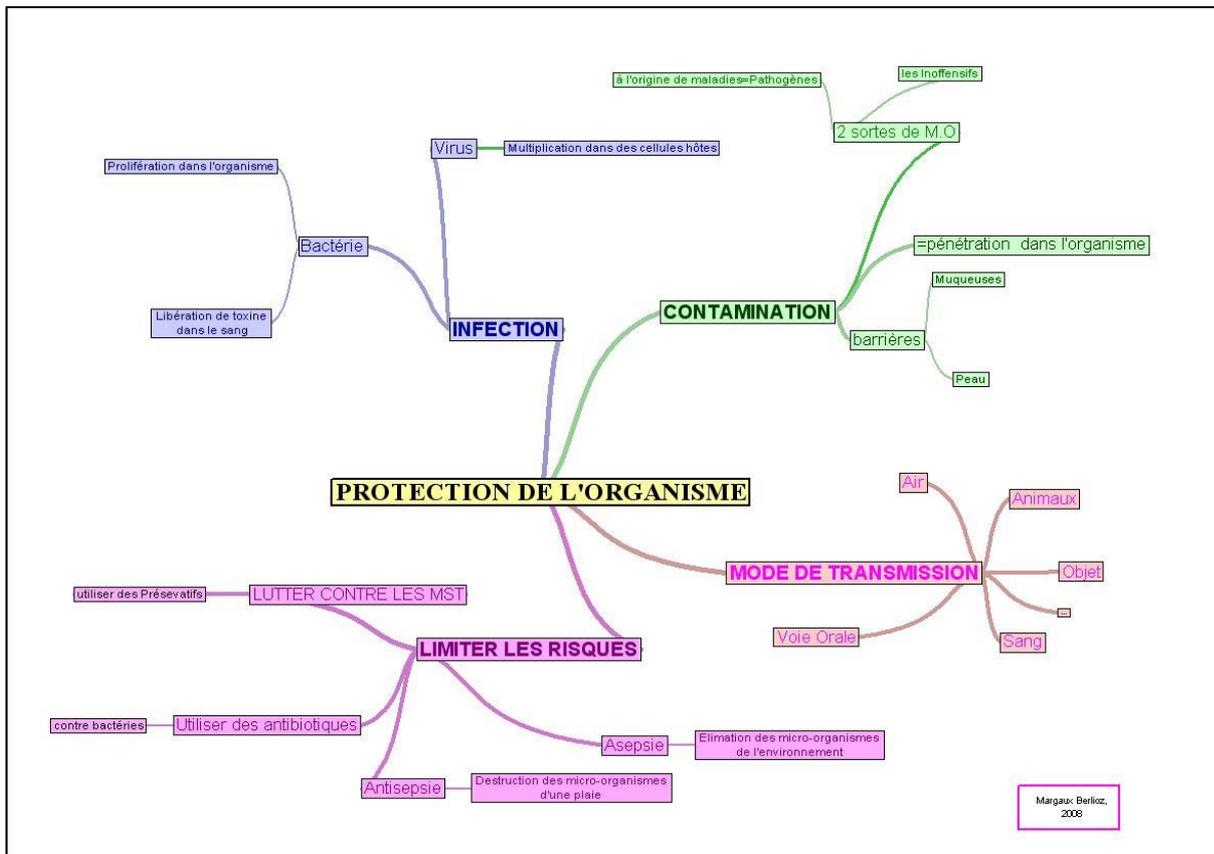


Figure 4 : Exemple de carte mentale [21]

### La méthode de l'analogie par transposition

Dans cette méthode, sont recherchés des exemples provenant d'autres secteurs, qui pourraient répondre à la problématique. Prenons l'exemple du concepteur des fromages « P'tit Louis » qui s'est inspiré de l'emballage des suppositoires pour trouver un emballage pratique pour ce fromage. [10]

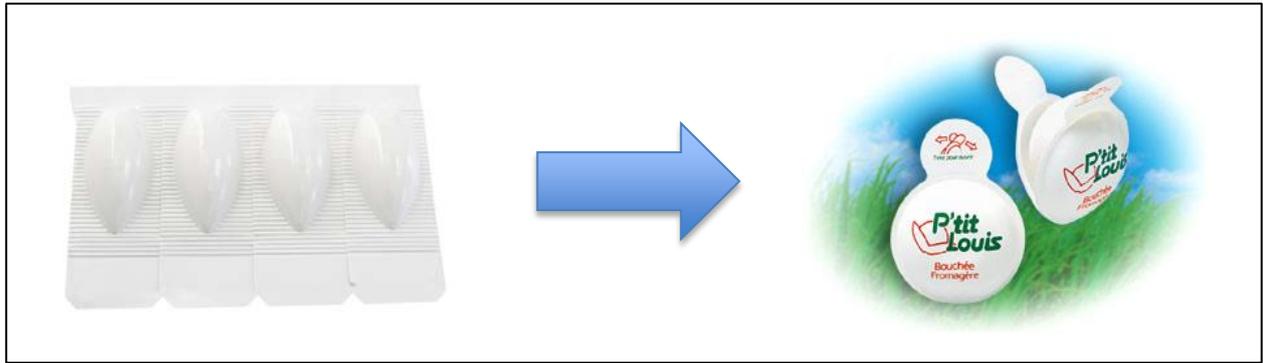


Figure 5 : Exemple d'analogie par transposition [22]

### ***La méthode des associations***

Elle associe deux concepts qui fonctionnent dans deux marchés différents pour produire un nouveau concept. Ainsi l'exemple du yaourt au Bifidus actif mélange le concept médicamenteux des levures avec celui du yaourt, produit alimentaire.

Ces trois exemples de méthodes vont donc nous permettre de générer un certain nombre d'idées qui seront ensuite sélectionnées ou discriminées.

#### 1.3.3.4 La sélection des idées

Dès qu'un nombre suffisant d'idées est trouvé, l'entreprise va procéder à l'élimination des idées qui n'apportent pas assez de valeur ajoutée par rapport à l'offre, à la demande et/ou à la faisabilité : c'est le screening des idées internes. Ce screening interne effectué, les idées restantes (en très faible nombre, généralement une seule) sont soumises au jugement du consommateur par les méthodes d'analyses décrites précédemment tel que le focus groupe : c'est le screening par le consommateur. Il est donc essentiel de décrire le concept avec le plus de précision possible pour comprendre la valeur du produit perçue par ces clients potentiels ciblés.

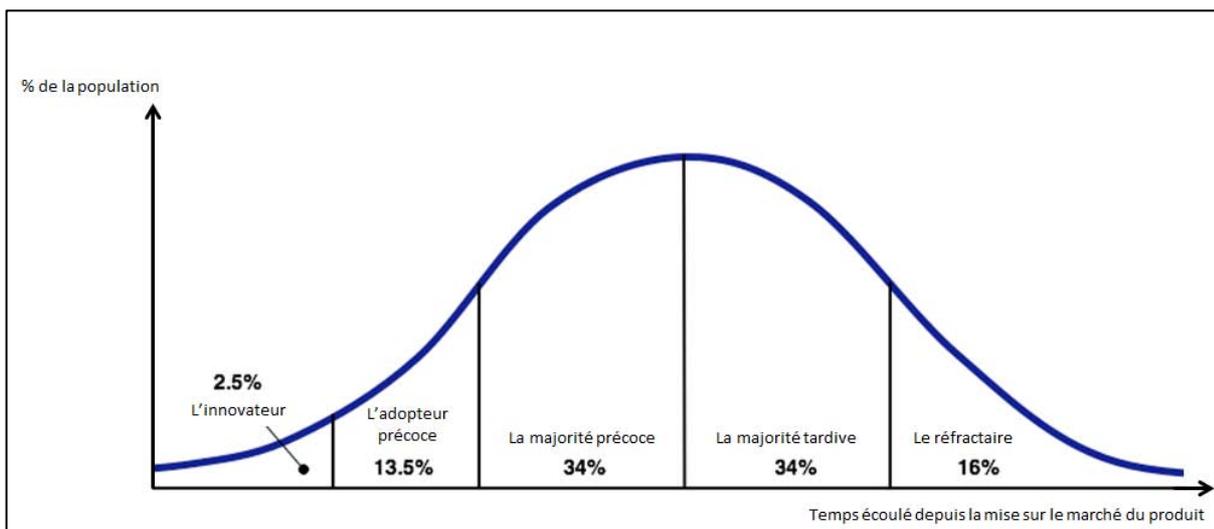
#### 1.3.4 Deuxième étape du lancement d'un produit : l'élaboration de la stratégie marketing

A partir des données collectées par les études de marchés, l'entreprise possède des informations qui vont lui permettre de définir plus précisément sa cible, de comprendre la valeur perçue du produit et d'estimer le potentiel d'achat. [15]. Ainsi, le plan marketing va pouvoir être conçu avec la définition des cibles, du positionnement et des objectifs à atteindre pour le nouveau produit à partir d'hypothèses sur un nombre d'années choisi.

### 1.3.4.1 Définition de la cible

La cible est définie à partir de l'analyse de la demande et de la marque. Il existe une courbe d'adoption de l'innovation qui est en partie similaire pour chaque produit et qui permet de segmenter par types les consommateurs d'un produit en fonction de la phase du produit. [4]. Parmi ces différents types de consommateurs sont distingués :

- les innovateurs : ce sont les premiers acheteurs. Ils sont passionnés par les nouvelles technologies et ont un esprit de découverte,
- les adopteurs précoces ou « early adopters » : ce sont des leaders d'opinion qui adoptent rapidement une innovation,
- la majorité précoce : consommateurs qui achètent de façon réfléchie l'innovation,
- la majorité tardive : individus qui attendent que la majorité ait essayé l'innovation pour l'acheter,
- les réfractaires : ils ont peur de l'innovation, se contentent de ce qu'ils ont déjà et par conséquent seront les derniers à adopter l'innovation.



**Figure 6 : Profil de consommateurs en fonction de la phase du produit [10]**

Cette courbe permet de comprendre facilement que les cibles à informer en priorité lors d'un lancement de produit sont les « innovateurs » et les « adopteurs précoces ». Ensuite en fonction du type de produit que l'entreprise veut promouvoir, elle précisera la cible ; âge, sexe, catégorie socio-professionnelle, ... ; grâce aux analyses de marché.

#### 1.3.4.2 Le Positionnement

On appelle positionnement « la conception d'un produit et de son image dans le but de lui donner une place déterminée dans l'esprit des clients souhaités ». Il peut être résumé en une phrase qui définit le positionnement du nouveau produit et donc sa proposition de valeur caractérisée par le produit lui-même, son niveau de prix, ses modalités de distribution et la communication faite autour de lui. Ces quatre caractéristiques forment le mix marketing. [14]

L'objectif marketing est ici propre au lancement de produit. Il doit être de créer la notoriété à travers l'information des consommateurs et de permettre l'essai du produit. Il peut se détailler ensuite en objectif de parts de marché, de chiffre d'affaire ou de taux de notoriété par exemple. Il est fondé sur l'analyse économique du marché ciblé et sur la place occupée par la concurrence.

#### 1.3.5 Troisième étape du lancement d'un produit : élaboration du mix marketing

Le mix marketing regroupe « l'ensemble des décisions et actions marketing prises pour assurer le succès d'un produit, service, marque ou enseigne sur son marché ». Il est défini par quatre composantes [4]:

- Le Produit : il s'agit des caractéristiques intrinsèques du produit. Il faut informer sur les caractéristiques qui permettent de différencier le nouveau produit lors de sa promotion.
- La Distribution : elle doit être sélective et très limitée en phase de lancement et cibler les points de vente fréquentés par les « adopteurs précoces » qui sont les premiers relais d'information et ambassadeurs du nouveau produit.
- La Promotion : il s'agit de l'ensemble des moyens mis en place pour faire connaître le produit aux consommateurs. Il faut communiquer sur le nouveau produit en se basant sur les messages clés qui ressortent du positionnement pour faire comprendre aux consommateurs les avantages concurrentiels de ce nouveau produit. La promotion nécessite un budget important car elle est primordiale dans la réussite d'un lancement.
- Le Prix : la fixation du prix du nouveau produit est un élément essentiel du lancement de produit. Un prix élevé est souvent nécessaire pour combler les problèmes de coûts. En effet, le démarrage des ventes est lent, les coûts de R&D et de production sont importants (problèmes techniques), et de fortes marges sont donc nécessaires pour couvrir aussi les dépenses promotionnelles. Pourtant des entreprises choisissent d'abaisser leur prix afin de jouer sur le volume et de favoriser la diffusion rapide du produit. Cet élément n'est pas valable pour les laboratoires pharmaceutiques car le prix est fixé par les instances publiques.

Le dernier point important à prendre en compte lors du lancement d'une innovation est le facteur temps. L'entreprise peut ainsi choisir d'être la première ou non à commercialiser une innovation.

- Dans le cas où elle décide de lancer son produit pour que celui-ci soit le premier chronologiquement à arriver sur le marché, il possèdera alors l'avantage pionnier. S'il correspond aux attentes du consommateur, cet avantage se traduira par une part de marché plus importante étant donné qu'il n'y a pas encore de concurrence. [23]. Ce résultat s'explique car le produit pionnier bénéficie d'une notoriété précoce et donc d'une meilleure image, conduisant à une forte fidélité des clients qui continuent à acheter le premier produit testé. Ainsi, ce produit pionnier se place comme un standard qui influence les goûts des consommateurs.

De plus, son avance technologique protégée par les brevets et la réduction des coûts de production grâce aux économies d'échelle ainsi que la possibilité d'investir en premier les points de distribution et donc de créer des contrats d'exclusivité avec des fournisseurs finissent de conforter l'avance du pionnier. Enfin, on observe une efficacité décroissante des instruments marketing au fur et à mesure des entrées donnant logiquement un avantage supplémentaire au pionnier. [24]

Néanmoins, les pionniers ne sont pas toujours les plus rentables sur le long terme. Si le nouveau produit a un positionnement aléatoire, entraîne des coûts relativement supérieurs aux budgets initiaux, qu'il n'est pas suffisamment testé ou que l'entreprise a des difficultés à réagir face à l'arrivée de concurrents sérieux, l'avantage est perdu. [25]

- Les produits qui choisissent d'arriver en deuxième position, profitent de l'ouverture du marché et de l'apprentissage de nouvelles habitudes par le pionnier pour s'installer rapidement en baissant leur prix tout en améliorant le produit et la logistique avec une communication différenciée. Ces produits ont souvent un avantage technologique sur le pionnier. Nous verrons dans la partie II que le facteur temps est décisif dans l'industrie pharmaceutique.

Le mix marketing étant ainsi élaboré, ces différents éléments vont être testés auprès de la cible recrutée en nombre plus conséquent que pour les tests préliminaires.

### 1.3.6 Quatrième étape du lancement d'un produit : test à grande échelle

Cette étape va permettre à l'entreprise de voir si la stratégie mise en place peut fonctionner et s'il est nécessaire de faire des ajustements. [12]

Après cet aperçu complet des étapes du lancement de produit et des raisons qui motivent ce lancement, nous pouvons comprendre que la réussite d'un lancement tient à de nombreux facteurs qui peuvent se combiner. Nous allons donc maintenant extraire les facteurs clés de succès d'un lancement de produit en partant des difficultés qu'il est possible de rencontrer en phase de lancement

#### 1.4 Points clés de la réussite d'un lancement

Un lancement réussi se caractérise par une pénétration importante du marché, une forte notoriété et une fidélisation conséquente.

Pour comprendre comment réussir un lancement, il faut d'abord étudier les principales difficultés pouvant survenir durant cette phase.

##### 1.4.1 Les barrières à l'entrée [2] [11] [26]

Les principales barrières à l'entrée pour une entreprise désirent commercialiser un nouveau produit sont :

**La nouveauté :** certains consommateurs sont récalcitrants à la nouveauté. De plus, il faut former les gens à la nouveauté, c'est à dire informer les futurs utilisateurs de l'intérêt de cette nouveauté. Dans le cadre de l'industrie pharmaceutique, certaines thérapeutiques très innovantes nécessitent l'explication de ces nouveaux mécanismes d'action aux médecins.

**L'intensité concurrentielle :** il est plus difficile de lancer un nouveau produit et de se démarquer dans un environnement saturé que dans un marché de niche.

**La pression concurrentielle ou délai d'arrivée des concurrents :** plus les concurrents arrivent rapidement et nombreux sur un nouveau marché, plus le temps pour s'imposer est court et les pronostics de réussite du lancement sont bas.

**Le besoin est déjà satisfait :** lorsque le consommateur n'a plus de besoins à satisfaire, il est difficile de renouveler l'attrait.

**Le mauvais positionnement du prix :** un prix qui ne correspond pas à la valeur perçue par le consommateur ou qui ne soutient pas les coûts engagés est un frein fort à la réussite du lancement.

La multiplication des innovations : la multiplication des innovations peut lasser le consommateur qui aura du mal à comprendre les avantages concurrentiels de chaque produit.

Budget limité : si le budget alloué au lancement du nouveau produit est faible il aura peu de chance de pénétrer efficacement le marché.

Connaissant les difficultés à surmonter pour lancer un produit dans les meilleures conditions, nous allons voir comment les surmonter.

#### 1.4.2 Les facteurs clés de réussite

Il n'existe pas une solution idéale pour chaque difficulté rencontrée mais la littérature donne néanmoins des axes de réflexion pour trouver la solution la plus appropriée.

##### 1.4.2.1 Démontrer l'avantage offert au client

La supériorité ou le caractère unique perçus du produit (réponse aux attentes et originalité) dépend principalement du degré de son innovation. Plus il est élevé et plus le produit sera bien accepté. Néanmoins, il faut veiller à ne pas trop dépasser les attentes du consommateur qui pourrait se dire qu'il n'a pas besoin d'autant d'innovation et ne sera donc pas sensible au prix. Il faut donc que les caractéristiques des nouveaux produits soient en phase avec les attentes de la cible recueillie par les études de marché. De plus, le fait que les caractéristiques jouent sur le prix du produit et la capacité de production montre l'importance d'un positionnement qui répond aux attentes du consommateur et présente pour lui un véritable avantage.

##### 1.4.2.2 Prévoir dès le départ la réaction de la concurrence et développer des actifs rares

#### ***Importance du marché choisi***

##### ○ ***Marché dynamique***

Il paraît logique qu'un marché en croissance offre de bonnes perspectives au nouveau produit. Néanmoins, lancer un produit sur un marché en croissance entraîne une réponse plus rapide et plus importante de la concurrence. Ainsi un marché qui représente un volume de vente important et une marge confortable pour le concurrent entraîne une réaction rapide de celui-ci.

Les concurrents déjà en place vont augmenter de façon importante leur budget marketing pour répondre au nouveau produit. Cette réaction a pour premier but d'impressionner le nouvel entrant. De plus, il faut savoir que sur ce type de marché, les concurrents les plus agressifs vis à vis de l'introduction du nouveau produit ne sont pas ceux qui sont les mieux implantés. En outre, si l'entreprise, déjà en place, est présente sur plusieurs marchés, il sera plus difficile de la concurrencer. [27] [28]

○ *Marché de niche*

Ce type de marché comporte par définition peu ou pas de concurrents. Ainsi, le nouveau produit est souvent le premier et profite de l'avantage du premier entrant décrit précédemment. La réaction des concurrents sera donc plus tardive ou évitée. Sur ce type de marché le premier entrant doit profiter du laps de temps où il est seul pour devenir un standard de ce marché. [15]

- Importance de la fidélisation précoce (amélioration continue de l'offre)  
Dès le lancement de produit, il faut penser à mettre en place des actions pour fidéliser le client. Ainsi, par la mise en place de services aux clients, l'entreprise repousse l'arrivée d'autres concurrents, des clients fidèles adoptant plus difficilement une nouvelle offre. Il faut donc suivre les insatisfactions clients afin d'améliorer en continu l'offre et de renforcer les barrières à l'entrée des concurrents. [29]
- Etablir de bonnes relations avec le réseau de distribution  
Comme pour les consommateurs, il faut fidéliser les circuits de distribution et établir des relations privilégiées. [16]
- Protection juridique et confidentialité  
Confidentialité et brevets permettent de retarder la réaction de la concurrence et rendent plus difficile l'arrivée d'imitateurs. Néanmoins, la balance doit être faite entre confidentialité et information du public pour préparer le marché à l'accueil du produit [30]
- Alliance avec la concurrence [12] [16]  
Il est important de savoir si la concurrence peut profiter de l'innovation ou si elle peut être complémentaire car détenant des ressources nécessaires à l'innovation. Il est parfois plus intéressant de mettre en place des stratégies de partenariat et partager les gains d'une éventuelle réussite plutôt que de devoir partager les résultats sans partager les coûts d'investissement.

#### 1.4.2.3 La connaissance du marché et la capacité marketing de l'entreprise [18] [31] [14]

La connaissance du marché par les différents types d'analyses disponibles est indispensable que ce soit pendant la phase de développement ou la phase de test du produit au moment du lancement ou plus tard.

Il faut ainsi :

- connaître les caractéristiques produits qui correspondent aux attentes des consommateurs ciblés,
- estimer le prix que le client est prêt à mettre pour le produit,
- étudier la concurrence sur le segment du nouveau produit, c'est-à-dire les forces et faiblesses, anticiper leurs stratégies et connaître le positionnement de leurs produits,
- analyser le processus d'achat des clients pour savoir quelle stratégie de distribution adopter et à quel moment la mettre en place.

#### 1.4.2.4 Un bon positionnement prix [11] [15]

Les modèles théoriques considèrent qu'un prix faible améliore la diffusion d'une innovation. Néanmoins, nous avons vu précédemment les difficultés lors d'un lancement de produit pour fixer un prix faible à une innovation en raison des coûts importants durant cette phase.

Le prix à fixer doit donc dépendre des coûts engagés, d'où la nécessité d'une analyse précise de la structure de coût du nouveau produit. Ce prix doit aussi tenir compte de la valeur perçue du produit par le consommateur et donc du prix qu'il est prêt à payer pour se l'approprier. De plus, bien qu'un prix de pénétration faible favorise une occupation rapide du marché par l'innovateur, il peut déclencher une guerre des prix, les concurrents pouvant difficilement s'implanter avec un prix plus élevé. Nous verrons que pour l'industrie pharmaceutique le prix est un des éléments majeurs de la réussite d'un lancement de produit. Il est négocié avec les instances publiques qui décident du prix final. Si le prix est trop élevé, il ne peut être lancé car il ne sera pas remboursé à une hauteur convenable pour le patient et ne pourra être acheté par les hôpitaux. Néanmoins, s'il est trop faible, il ne permet pas de couvrir les coûts de recherche et de développement et de rendre aussi pérenne cette innovation.

#### 1.4.2.5 Cohérence des moyens marketing mis en œuvre

Lors d'un lancement de produit, l'effort marketing doit être conséquent car il doit marquer le consommateur et permettre à celui-ci de connaître l'innovation. Néanmoins, ces mesures marketing doivent être cohérentes avec la stratégie choisie et correspondre aux attentes de la cible définie. Dans un marché concurrentiel, intensifier l'effort marketing à travers une publicité intensive, une politique de gamme élargie ou l'établissement de relations privilégiées avec la distribution fixent des barrières à l'entrée pour les suiveurs.

#### 1.4.2.6 Une excellente synergie interne

- La capacité et la synergie entre technique et production.
- La synergie entre la direction et l'équipe marketing. Cette synergie a lieu si la structure d'équipe correspond au projet. [32] (Annexe 1)

#### 1.4.2.7 Processus d'évaluation [16] [28]

- Remettre en cause son business model

L'entreprise doit être capable de remettre en cause chaque segment de la chaîne de valeur du nouveau produit. Elle va avoir de nombreux choix à faire : Sous-traiter ou non, quel type de packaging ? Quels circuits de distributions utiliser ?

- Connaître les indicateurs permettant d'anticiper les difficultés

Il existe des critères pouvant être à l'origine de l'échec du nouveau produit et les indicateurs qui permettent d'évaluer la gravité de ces critères.

#### 1.4.2.8 L'entreprise doit posséder une bonne santé financière

Lancer un produit demande des ressources importantes que ce soit en recherche et développement, en production ou en marketing. Pour que le lancement soit une réussite, l'entreprise doit être capable d'assumer les coûts supplémentaires qui n'ont pas été prévus et assumer de perdre de l'argent sur les premières phases du cycle de ce nouveau produit sans que cela affecte les autres activités de l'entreprise.

Cette première partie théorique nous a permis de comprendre quels sont les enjeux du lancement d'un produit, les acteurs concernés, les problématiques rencontrées et les actions à mettre en œuvre

pour y répondre et permettre aussi la réussite du lancement d'un nouveau produit. Cette théorie est ancrée dans un cadre général et nous allons maintenant voir qu'elle peut s'appliquer en partie à un cadre spécifique, l'industrie pharmaceutique. En effet, nous allons maintenant identifier quels facteurs clés de succès, étudiés précédemment, peuvent être appliqués au lancement d'une innovation thérapeutique dans l'environnement économique-règlementaire complexe de l'industrie pharmaceutique.

## CHAPITRE 2 : LANCEMENT D'UNE INNOVATION DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

L'industrie pharmaceutique est un secteur à part du fait de son produit final, le médicament, qui touche non pas un consommateur mais un patient. De plus, cette industrie ne rentre plus uniquement dans des enjeux économiques mais aussi sociétaux. En France, l'état, à travers le régime de santé publique, prend en charge une partie du coût du produit final pour le patient. Ainsi, l'état en tant que payeur devient un interlocuteur privilégié dans les échanges avec les laboratoires pharmaceutiques et peut imposer ses lois sur le marché. Du fait que le médicament touche à la santé humaine, les industries pharmaceutiques sont cadrées par une réglementation importante rendant la mise sur le marché d'une innovation plus difficile et plus contraignante que dans un autre secteur. Dans cette partie, nous allons donc analyser l'environnement de l'industrie pharmaceutique et partir du cycle de vie du médicament pour comprendre quelles sont les principales difficultés rencontrées par un laboratoire pharmaceutique pour lancer une innovation thérapeutique et quelles peuvent être les stratégies à mettre en place pour permettre l'accès rapide de cette innovation aux patients.

### 2.1 Analyse contextuelle du secteur pharmaceutique

#### 2.1.1 Le cycle de vie du médicament

Le médicament comme tout produit possède un cycle de vie. Schématisé ci-dessous, il comprend plusieurs étapes que le produit doit passer pour accéder au marché et au patient.

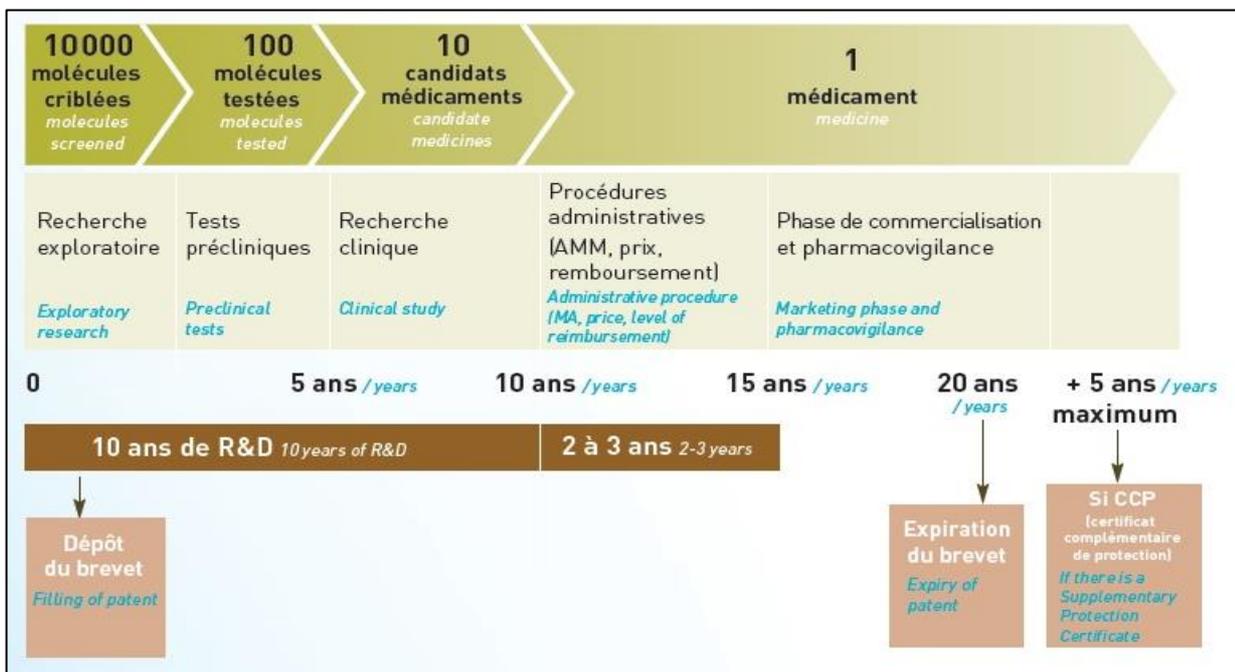


Figure 7 : Cycle de vie d'un médicament [33]

#### 2.1.1.1 La recherche exploratoire et les tests précliniques

Durant ces phases, un nombre important de molécules est étudié et le taux d'attrition y est très important. En moyenne, sur 100000 candidats médicaments seulement 10 sortent indemnes de cette recherche. Les autres candidats étant retirés du fait de leur profil toxicologique et/ou pharmacocinétique non adéquates. Ces phases ont une durée moyenne de 5 ans et permettent de déterminer les molécules qui vont pouvoir être testées chez l'Homme. [34]

#### 2.1.1.2 La recherche clinique

Les essais cliniques se déroulent en trois phases et respectent les bonnes pratiques cliniques. Ils sont réalisés en majorité en environnement hospitalier. Ces essais sont sous la responsabilité de médecins, les investigateurs. Le promoteur est la personne physique ou morale qui prend l'initiative de l'essai clinique, ce peut être un laboratoire pharmaceutique.

Essais de Phase I : sont testés la tolérance et l'innocuité d'un candidat médicament. Ces essais sont menés sur des volontaires sains à qui la nouvelle molécule est administrée par quantité croissante sous surveillance médicale. L'objectif de cette phase est d'évaluer globalement le profil de tolérance spécifique du produit et son activité pharmacologique chez l'Homme.

Essais de Phase II : Ils sont menés sur un faible nombre de patients hospitalisés. L'objectif est de définir la dose optimale (meilleur effet thérapeutique pour le minimum d'effets secondaires).

Essais de Phase III ou étude « pivot » : Il s'agit de la phase la plus importante pour le lancement commercial du produit. L'efficacité et la sécurité de la molécule choisie sont étudiées dans des conditions aussi proches que possible de la réalité. Les paramètres sont observés en comparaison avec ceux du médicament déjà existant sur la même indication ou du placebo s'il n'existe pas de médicament. Ces essais sont menés sur des milliers de patients et permettent de définir les précautions d'emploi ainsi que les risques d'interactions avec d'autres spécialités pharmaceutiques. [35].

Ces trois étapes peuvent durer 5 ans et lorsque un candidat médicament les franchit, la méthodologie et les résultats de ces essais sont intégrés dans un dossier d'enregistrement présenté à l'ANSM pour recevoir une autorisation de mise sur le marché (AMM). Le médicament peut ainsi être mis à la disposition du patient.

La durée cumulée des étapes du processus de recherche et développement est en moyenne de 10 ans et il a fallu de gros investissements en temps et en argent pour mettre au point un médicament à partir de 100 000 molécules étudiées. [34] De plus, une fois sur le marché, le médicament est soumis à une surveillance (pharmacovigilance) pour détecter tout effet indésirable qui ne serait pas survenu durant les essais précédents. En plus de la pharmacovigilance, le laboratoire peut décider de mener des essais de phase IV (post-lancement) pour tester le médicament dans une nouvelle indication thérapeutique. Si ces essais sont concluants, une extension d'AMM sera délivrée et le médicament pourra être indiqué pour une nouvelle population de patient.

Avant l'obtention de l'AMM, seuls les médecins régionaux du laboratoire peuvent faire de l'information médicale sur l'innovation thérapeutique à venir.

Une fois l'AMM obtenue, le médicament ne peut toujours pas arriver sur le marché. Il lui faudra passer par différentes procédures administratives d'évaluation.

### 2.1.1.3 Phase de lancement et procédure administrative

L'AMM ayant été obtenue, il faut attendre l'avis de la commission de transparence (CT) pour connaître l'évaluation de l'efficacité du médicament qui va conditionner son prix donné par le Comité Economique aux Produits de Santé.

La commission de la Transparence (ou CT) est une commission spécialisée de la Haute Autorité de Santé (HAS) qui :

- Evalue les médicaments pour lesquels une inscription sur les listes de spécialités remboursables et/ou agréées aux collectivités est demandée
- Rend les avis en termes de service médicale rendu (SMR) et amélioration du service médical rendu (ASMR). Le SMR évalue le bénéfice médical absolu de la molécule sur la base de :
  - l'efficacité et des effets indésirables aboutissant à un rapport bénéfice / risque,
  - la gravité de la pathologie,
  - la place dans la stratégie thérapeutique,
  - l'intérêt pour la santé publique.

Le niveau de SMR conditionne le taux de remboursement selon le tableau ci-dessous :

**Tableau 1: Taux de remboursement en fonction du niveau d'ASMR [36]**

SMR	Remboursement
<b>Majeur ou Important</b>	<b>65 % à 100 %</b>
<b>Modéré</b>	<b>30 %</b>
<b>Faible</b>	<b>15 %</b>
<b>Insuffisant</b>	<b>Pas de remboursement</b>

L'ASMR, quant à lui, compare le SMR de la nouvelle molécule aux autres options thérapeutiques déjà disponibles sur le marché par la comparaison de l'efficacité et des données de tolérance. Les comparateurs sont les médicaments de la même classe pharmaco-thérapeutique et les médicaments à même visée thérapeutique.

L'évaluation est faite pour chaque indication thérapeutique et conclue sur un niveau d'ASMR, sachant qu'il existe 5 niveaux différents d'ASMR définis dans le tableau ci-dessous :

Tableau 2 : Les 5 niveaux d'ASMR [37]

5 Niveaux d'ASMR	
<b>I</b>	<b>Progrès thérapeutique majeur</b>
<b>II</b>	<b>Amélioration importante</b> en termes d'efficacité et/ou de réduction des effets indésirables
<b>III</b>	Amélioration <b>modeste</b> en termes d'efficacité et/ou de réduction des effets indésirables
<b>IV</b>	Amélioration <b>mineure</b> en termes d'efficacité et/ou de réduction des effets indésirables
<b>V</b>	<b>Absence d'amélioration</b> avec avis favorable à l'inscription

L'ASMR est l'élément clé de la négociation du prix avec le CEPS. En effet, sur la base de l'avis de la commission de transparence, le CEPS fixe les prix des médicaments délivrés en ville et à l'hôpital.

Les éléments pris en compte dans la négociation sont :

- le niveau des prix européens (Allemagne, Royaume-Uni, Espagne, Italie),
- la taille de la population cible,
- la prévision des ventes,
- le coût des alternatives thérapeutiques.

Ainsi, le niveau d'ASMR influence le niveau de prix atteignable :

- ASMR I à III : sera basé sur un niveau de prix européen
- ASMR IV: le prix sera fixé sur le coût d'un traitement comparable dans le pays
- ASMR V: le prix devra apporter une économie pour l'Assurance maladie

Durant cette phase, le laboratoire à travers son service médico-marketing met en place une information sur le produit et son indication qui sera relayée par ses médecins régionaux et les délégués médicaux. Le service d'accès au marché rédige le dossier de transparence fondé sur les essais cliniques, il sera évalué par la commission de la transparence. Il négociera ensuite le prix du médicament en fonction de l'avis du CT et du besoin médical couvert.

Cette phase est capitale pour la réussite du lancement de l'innovation thérapeutique car elle va créer les bases sur lesquelles le laboratoire pourra se reposer pour communiquer sur son innovation.

#### 2.1.1.4 Perte du brevet

Vingt ans après le dépôt du brevet d'une molécule pharmaceutique, celui-ci expire si le laboratoire n'a pas pu obtenir certificat complémentaire de protection d'une durée maximale de cinq ans. Ainsi, cette molécule originale se retrouve dans le domaine public et les génériques de cette molécule font leur apparition érodant de façon significative les ventes du médicament princeps.

La mise sur le marché d'un nouveau médicament est donc à la base un processus long, risqué et coûteux. Aussi, l'environnement dans lequel ces innovations peuvent être lancées évolue et apporte des difficultés supplémentaires aux laboratoires pharmaceutiques pour mettre ces innovations à disposition des patients et professionnels de santé.

#### 2.1.2 Un environnement qui évolue et se complexifie

L'environnement des laboratoires pharmaceutiques est en pleine évolution que ce soit au niveau mondial ou national. Cette évolution touche tous les secteurs que ce soit la recherche avec des besoins non couverts plus complexes, la mise sur le marché d'un médicament avec les évolutions réglementaires, l'environnement économique avec l'arrivée des génériques et les pertes de brevets. De plus, la pression des payeurs (Etats, assurances, patients,...) s'intensifie du fait de la crise économique mondiale qui touche tous les pays obligeant les états à mettre en place des politiques budgétaires restrictives.

##### 2.1.2.1 Des contraintes économiques croissantes

###### ***Une crise économique mondiale***

La crise économique qui a touché de nombreux pays entraîne la mise en place par la majorité des états de politiques de restrictions budgétaires. Ces politiques se répercutent sur le marché pharmaceutique à travers la diminution des dépenses de santé. En France, elles sont visibles par la diminution des remboursements des médicaments, le durcissement des évaluations des nouveaux médicaments et le début de l'encadrement des prescriptions hospitalières. Ces nouvelles pressions sur les laboratoires se fondent essentiellement sur un objectif de réduction des dépenses et ne sont pas corrélées aux besoins thérapeutiques légitimes induits par la situation épidémiologique. [34]. Les conséquences pour les laboratoires pharmaceutiques sont visibles au niveau du chiffre d'affaire moyen qui, sur les trois dernières années, est en décroissance constante. Ce phénomène est perceptible dans toute l'Europe [35], comme le montre la figure 8, ci-dessous.

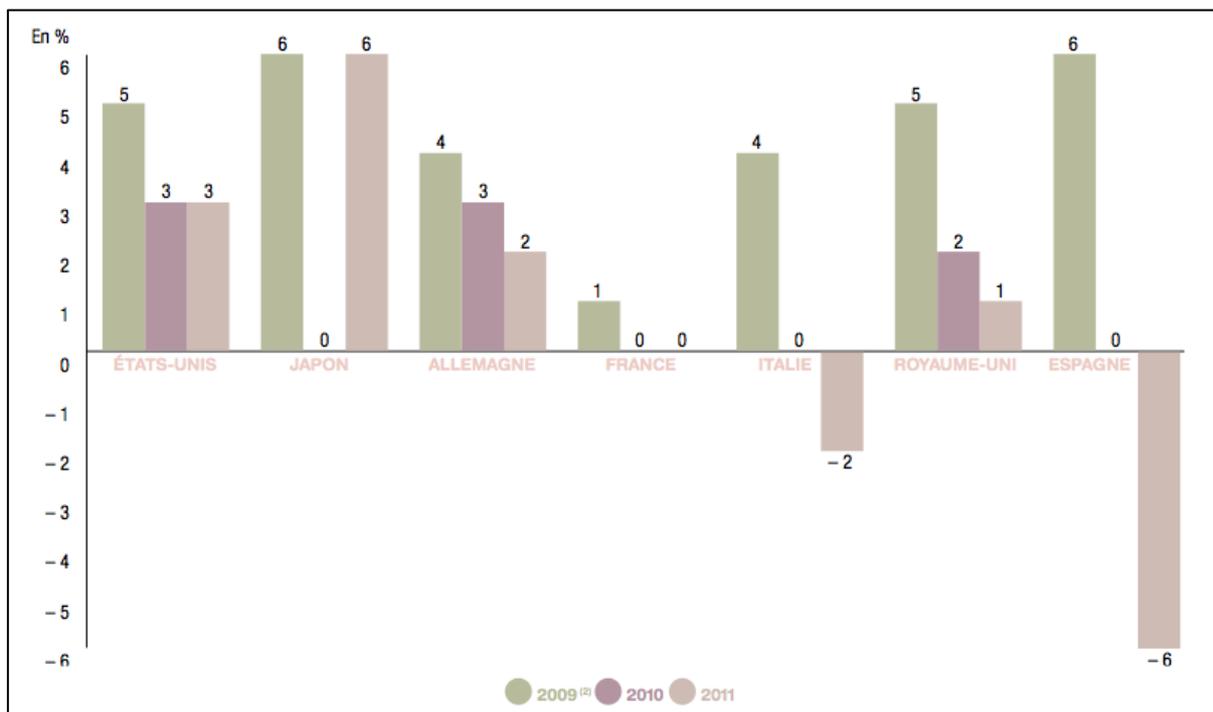


Figure 8 : Evolution de la croissance du chiffre d'affaire dans les principaux marchés mondiaux [33]

Cette situation est critique pour les laboratoires car la diminution des revenus générés par ces médicaments impacte directement les investissements de recherche et développement permettant l'innovation thérapeutique. Une étude récente de Pricewaterhouse Cooper illustre ce constat en analysant que seulement deux grands laboratoires pharmaceutiques, Roche et Novartis, réalisent plus de 10 % de leur chiffre d'affaire grâce à des médicaments mis sur le marché depuis moins de 3 ans. [38]

### ***Le commerce parallèle***

« La construction de l'Union européenne est basée sur le principe de libre circulation des personnes et des marchandises entre les pays qui la composent. » [35] Le médicament entre dans ce cadre. L'importation parallèle intracommunautaire de médicaments est due à la coexistence de la libre circulation et du droit des tats à fixer un prix administratif pour les médicaments remboursables. Ce commerce parallèle entraîne une concurrence déloyale pour un laboratoire dont le prix de son médicament est fixé en fonction des spécificités du marché national. Ainsi, ce phénomène affaiblit la rentabilité du médicament et donc les fonds alloués à la recherche du laboratoire et pose des problèmes de sécurité car la traçabilité du médicament est altérée et la contrefaçon peut faire son apparition. En 2009, le commerce parallèle européen était estimé à 5,2 milliards d'euros, sans que l'organisation de la distribution par les entreprises puisse y apporter de solutions satisfaisantes. [39]

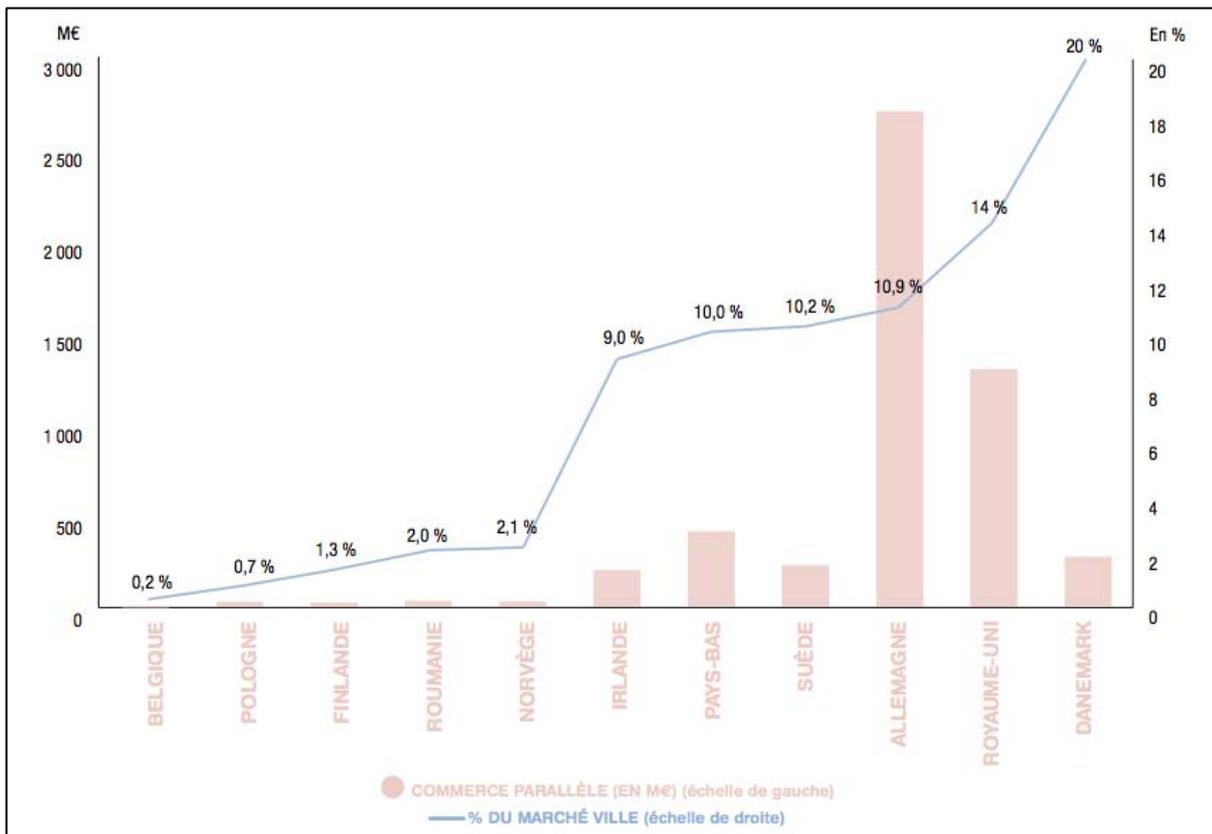


Figure 9 : Etat des lieux du commerce parallèle en Europe en 2011 [33]

### 2.1.2.2 La chute de nombreux brevets et l'arrivée des génériques

Pendant de nombreuses années, les grands laboratoires pharmaceutiques ont fondé leur business model sur les blockbusters. Un blockbuster est un médicament qui peut générer, pour le laboratoire le commercialisant, un revenu supérieur à 1 milliard de dollars par an. Ces blockbusters ont émergé à une époque où les besoins de santé non couverts étaient importants. En effet, la prise en charge des pathologies « classiques » (diabète, hypertension, hypercholestérolémie), touchant des millions de patients à travers le monde, a permis de générer des revenus conséquents pour les industriels. [40] De plus, ces revenus étaient protégés de la concurrence par les brevets de molécules garantissant pendant 5 à 10 ans (en partant de la commercialisation) l'exclusivité pour le médicament lui permettant de rentabiliser ses investissements de R & D. A titre d'exemple, le Tahor a rapporté 11,4 milliards de dollars au laboratoire Pfizer en 2009. [41]

Aujourd'hui ces brevets arrivent à expiration et de nouveaux acteurs, les laboratoires génériques, font leur apparition et vont pouvoir produire les anciens blockbusters à un prix inférieur car ils n'ont pas à supporter les coûts de recherche et développement. De plus, les Etats, poussés par leur volonté de diminuer les dépenses de santé, mettent en place des mesures d'incitation à la prescription du générique plutôt que du princeps. Ainsi, durant la période 2008 à 2015, de

nombreux blockbusters vont tomber dans le domaine public entraînant une perte annuelle de revenus estimée à 100 milliards de dollars. [42]

Perte amplifiée par la croissance rapide des génériques (taux de croissance annuelle moyen de 15 % sur la période 2007-2010) [34]

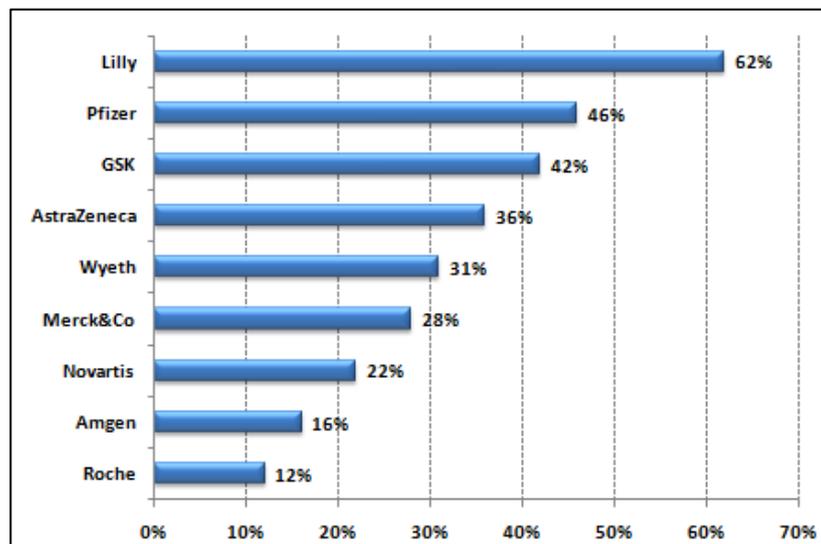


Figure 10 : Part du chiffre d'affaire menacée à l'horizon 2012 par la chute de brevets [43]

La figure 10 montre que les groupes pharmaceutiques les plus exposés sont Lilly, Pfizer et GSK qui en raison d'une réorientation tardive de leur activité vers de nouveaux domaines (OTC, oncologie) ont perdu plus de 40 % de leur chiffre d'affaire en 2012. D'autres groupes tels que Novartis, qui s'est diversifié avec le rachat de Sandoz (2<sup>ème</sup> laboratoire de générique au monde), ou Roche, qui a investi depuis de nombreuses années dans les biotechnologies, résisteront mieux à cette menace.

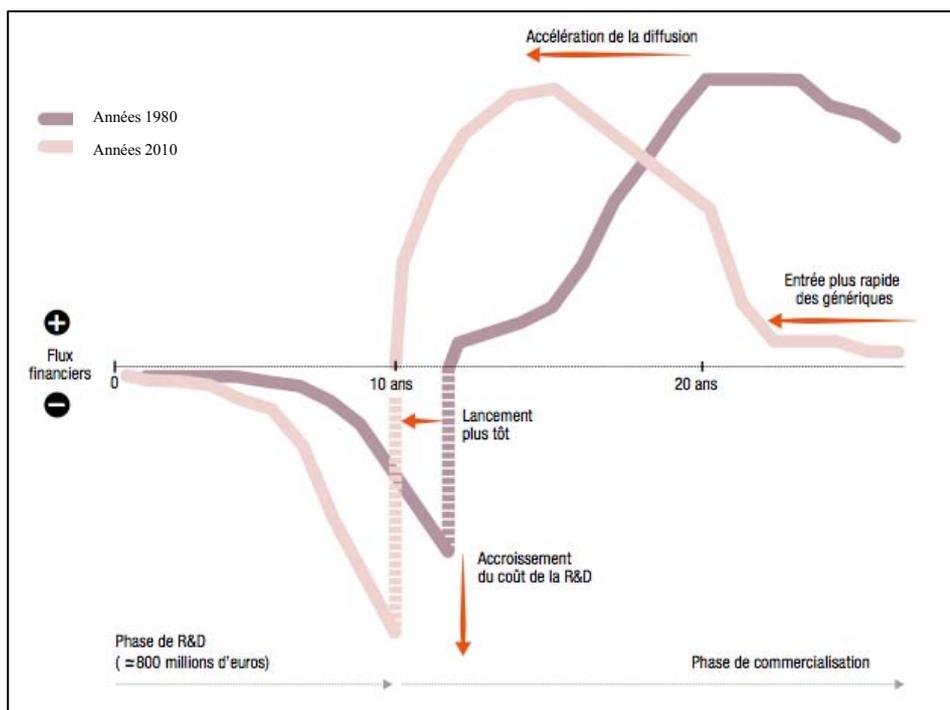
### 2.1.2.3 La recherche et développement : des difficultés à innover

La recherche et le développement sont deux éléments indispensables dans l'industrie du médicament. Un laboratoire ne peut vivre sur le long terme sans lancer de nouvelles molécules. [40]

#### ***Augmentation des coûts de développement d'une innovation***

Avec le vieillissement de la population, l'augmentation du nombre de cancer et l'amélioration de la prise en charge des maladies de société (diabète, hypertension artérielle,...), la recherche doit évoluer pour répondre à de nouveaux besoins. Ainsi, nous sommes passés de l'ère de la chimie fine à l'ère de la génomique.

Figure 11 : Evolution du cycle de vie des médicaments [39]



Les dernières avancées scientifiques modifient notre compréhension des maladies, orientant la recherche vers de nouvelles stratégies thérapeutiques. C'est ainsi que les laboratoires se sont lancés dans le développement de traitements personnalisés reposant sur l'étude détaillée du génome humain ou des mécanismes physiologiques complexes.

La phase de recherche et développement demande donc plus d'investissements au laboratoire qui innove car elle fait appel à des technologies avancées plus coûteuses. De plus, ces nouvelles molécules demandent pour leur synthèse des outils de production perfectionnés qui augmentent de façon considérable le coût des essais cliniques, car les médicaments sont fournis gratuitement pour ces études cliniques. Ces évolutions modifient le cycle de vie du médicament. En outre, les génériques pénétrant plus rapidement le marché, car commençant leur développement avant la perte de brevet du principe actif, obligent les laboratoires innovants à accélérer leur phase de développement pour rentabiliser les investissements consentis.

Les laboratoires pharmaceutiques doivent donc s'adapter au changement de modèle de R&D et ce processus long et coûteux peut expliquer l'appauvrissement des pipelines de certains laboratoires. Aussi, malgré l'accroissement des dépenses de R&D le nombre de nouvelles substances actives décline année après année. [44] Les laboratoires n'ont donc plus le droit à l'erreur lorsqu'ils misent sur une molécule et prennent donc moins de risque dans le développement de nouveaux traitements.

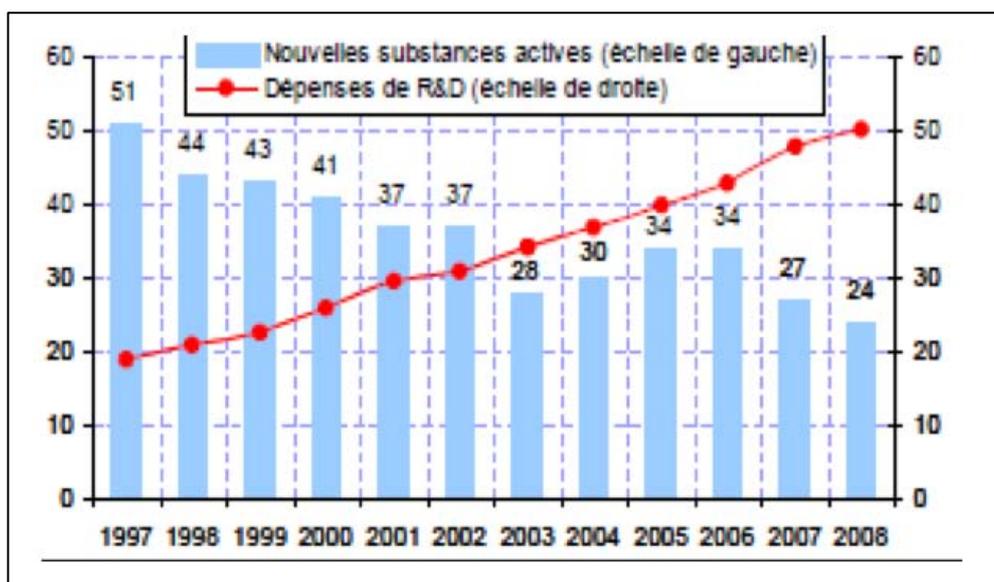


Figure 12 : Productivité de la R&D pharmaceutique [45]

### *Diminution de la prise de risque*

Plusieurs causes sont à l'origine de cette diminution de prise de risque.

- La première est l'augmentation du coût de développement du nouveau médicament. Si l'on suit l'analyse faite en 2011 par la Boston Consulting Group, un laboratoire doit investir en moyenne 880 millions de dollars pour réussir la mise au point d'un nouveau médicament. [46] Cet investissement a augmenté de 60% entre 2000 et 2005. [47]
- La deuxième cause est que si les coûts de recherche et développement augmentent, les échecs de développement sont aussi en croissance. Les stratégies thérapeutiques deviennent plus complexes et seul un médicament sur 13 ira au bout de son développement contre 1 pour 8 il y a 10 ans. [33]  
Prenons l'exemple récent du dalcétrapib, inhibiteur du CETP, du laboratoire Roche, innovation thérapeutique en cardiologie qui a vu son développement clinique arrêté brutalement en phase III du fait d'une insuffisance d'efficacité par rapport aux molécules existantes. Cette molécule, durant les premières phases de son développement avait pourtant l'air de présager une avancée thérapeutique.
- Le dernier facteur à l'origine de la frilosité de certains laboratoires d'investir dans l'innovation est la perte de brevet et l'arrivée trop rapide des génériques. De ce fait, les laboratoires ne disposent plus des mêmes ressources qu'il y a dix ans pour réinvestir massivement dans l'innovation.

## 2.1.2.4 La pression des payeurs

En France, la mise sur le marché de nouvelles molécules ou d'une nouvelle indication thérapeutique d'une molécule existante est soumise à une évaluation précise, stricte et indépendante fixée par le code de la santé publique et garantissant l'utilité publique de ces nouvelles molécules ou indications et l'intérêt thérapeutique pour le patient. [35]

### *Les acteurs de l'accès au marché*

Un médicament n'est commercialisable que s'il a reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) des autorités sanitaires françaises (ANSM) ou européennes (EMA) (2). Cette décision se fonde sur un dossier d'AMM fourni par le laboratoire. Il regroupe, entre autre, les résultats des essais cliniques pivots.

A la suite de cette décision, le laboratoire rentre concrètement dans la phase d'accès au marché.

Sur la figure ci-dessous, nous pouvons voir que la Commission de la Transparence et le CEPS sont les deux antennes majeures dans le processus permettant l'accès du médicament aux hôpitaux et/ou aux officines.

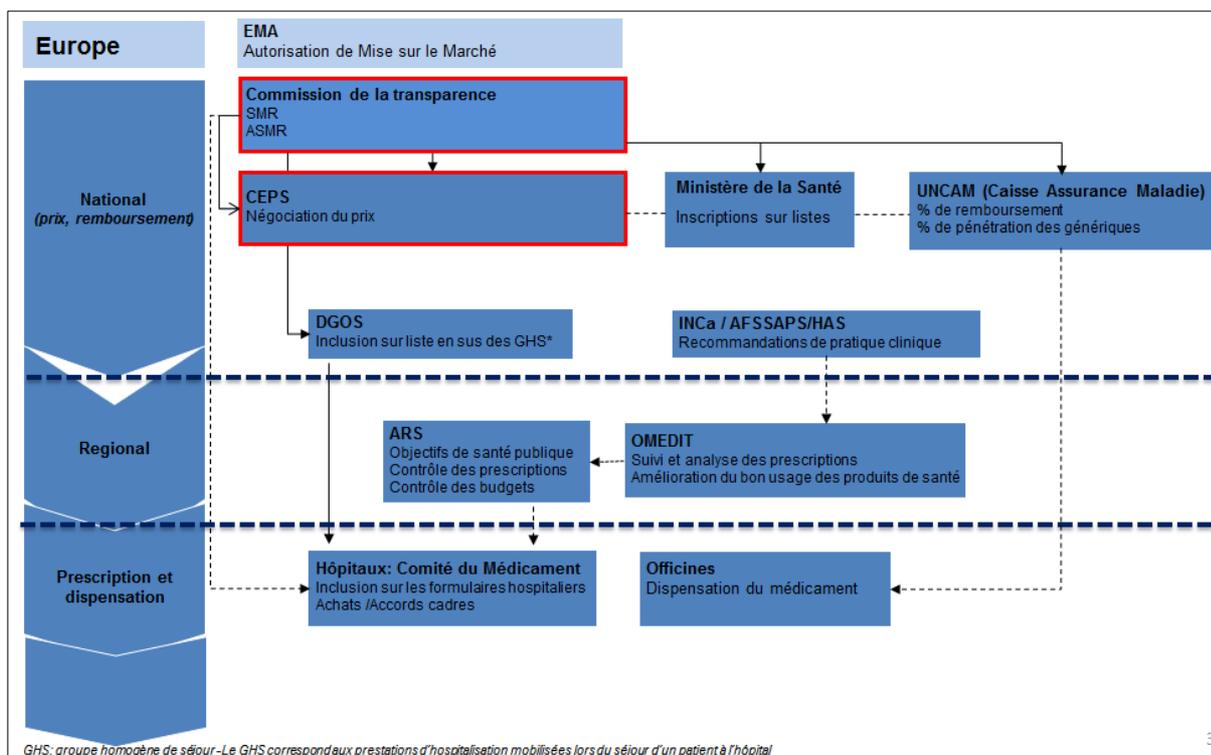
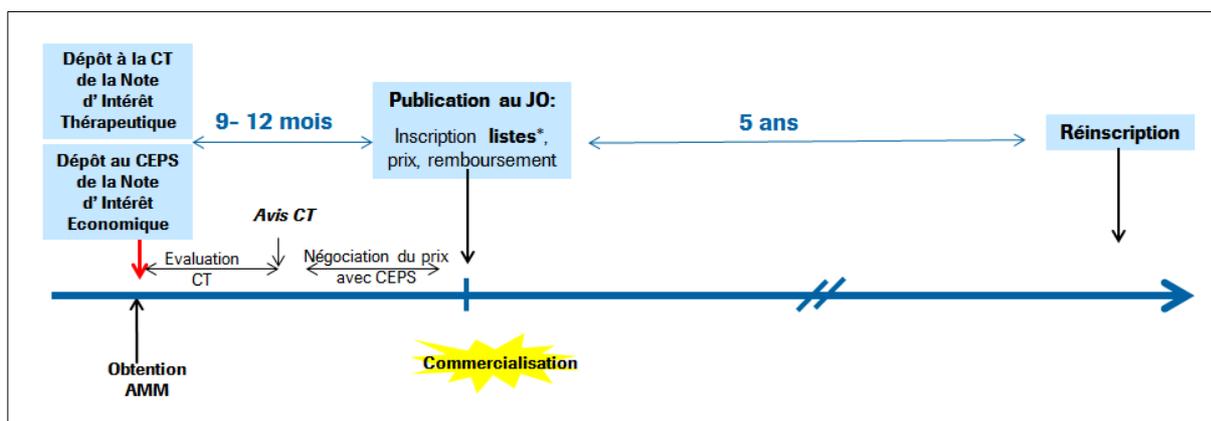


Figure 13 : Le processus d'accès au marché [48]

## ***Etapes et délais***

De l'obtention de l'AMM et donc du dépôt par le laboratoire des notes d'intérêts thérapeutiques et économiques jusqu'à l'évaluation puis la publication du prix au journal officiel, il peut se dérouler jusqu'à 12 mois à l'issue desquels le produit pourra être commercialisé. Puis, tous les 5 ans, le médicament devra faire l'objet d'une réinscription et d'une nouvelle évaluation en fonction des données scientifiques mises à jour. En outre, la HAS peut demander une nouvelle évaluation dans cette période si, par exemple, une innovation thérapeutique vient modifier les connaissances acquises au moment de la première évaluation.



**Figure 14 : Etapes et délais des évaluations du médicament [48]**

Ainsi, il existe quatre listes sur lesquelles peuvent être inscrits les médicaments selon leur dispensation :

- Liste « sécurité sociale » : médicaments délivrés en ville
- Liste « Agrément aux Collectivités » : tout médicament utilisé en milieu hospitalier
- Liste « en sus » ou Tarification à l'activité : spécialités innovantes ou onéreuses, remboursées par l'assurance maladie aux établissements en sus du Groupe Homogène de Santé (GHS). Le Groupe Homogène de Santé est une appellation qui regroupe des soins pour lesquels sont appliqués un tarif de remboursement à l'hôpital (exemple : fracture de la hanche).
- Liste « Rétrocession » : spécialités dispensées par les pharmacies hospitalières aux patients ambulatoires

## ***Un durcissement des évaluations***

En France, on observe un durcissement des conditions d'accès au marché pour les nouveaux médicaments. [44] Ce constat est la conséquence première de la crise économique et du déficit budgétaire des comptes publics (y compris la sécurité sociale) mais aussi de la demande d'une plus

grande transparence concernant l'évaluation de l'efficacité et la tolérance des produits admis au remboursement. L'affaire Mediator a joué un rôle important en stigmatisant les problématiques soulevées par l'évaluation des médicaments (conflits d'intérêt...) et en obligeant l'état à réagir avec plus de fermeté pour rassurer l'opinion publique et réduire les dépenses de santé.

○ ***Doublement de la moyenne des ASMR IV***

Nous avons vu que le niveau du SMR ainsi que celui d'ASMR influent directement sur la réussite du lancement du médicament car ils déterminent son remboursement et son prix.

Sur le graphique ci-dessous, on s'aperçoit que la moyenne des ASMR IV données au cours des dix dernières années a été doublée. De plus, sur les 4 dernières années, 62,5% des ASMR attribuées sont de niveau V, démontrant le durcissement de l'évaluation tout autant que les difficultés rencontrées actuellement par la recherche. Dans ce contexte, on peut parler d'innovation thérapeutique à partir d'une ASMR III.

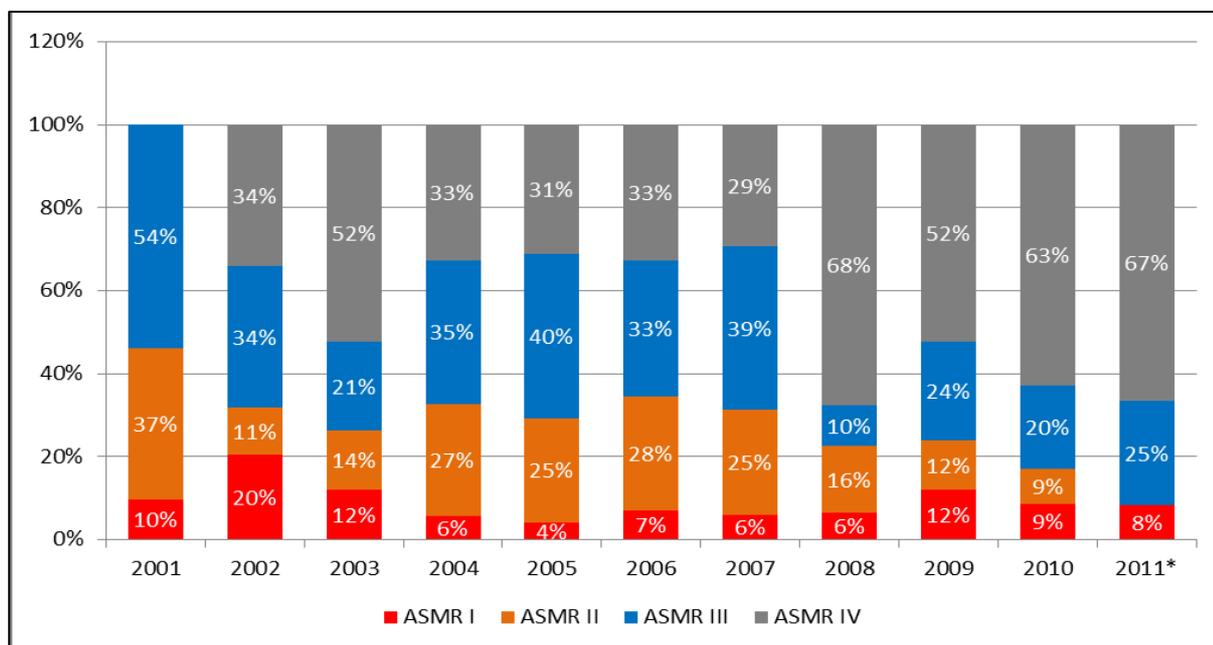


Figure 15 : Evolution de la répartition des notes d'ASMR attribuées sur la période 2001-2011 [42]

○ ***Augmentation du nombre de SMR « insuffisants »***

En 2011, par rapport à l'année précédente, a été observée une augmentation du nombre de SMR « insuffisants » conduisant au refus du remboursement de nombreux médicaments.

Plus d'un médicament sur deux réévalué a obtenu un SMR insuffisant et donc un déremboursement. De même, pendant l'année 2010-2011, 39 % des médicaments postulant à une première inscription au remboursement ont eu un SMR insuffisant empêchant leur commercialisation.

Tableau 3: Pourcentage de SMR insuffisants attribués en fonction du type d'évaluation [43]

		1ères inscriptions	Extensions d'indications	Réévaluations
% SMR Insuffisants*	Année 2009-2010	10.7 %	2.9 %	
	Année 2010-2011	<b>39 %</b>	<b>19 %</b>	<b>59 %</b>

Ce résultat, démontre lui aussi les difficultés que rencontrent les laboratoires pour lancer ou maintenir sur le marché des médicaments.

○ *Augmentation de la demande d'études post-inscription*

Les études post-inscription sont des études demandées au moment de l'inscription des produits sur les listes afin de confirmer l'efficacité et la sécurité des médicaments en vie réelle. Ces demandes peuvent émaner de la commission de transparence ou du CEPS. Le refus par un laboratoire de mener ces études peut entraîner des sanctions financières tout comme des résultats insatisfaisants peuvent dégrader le niveau d'ASMR débouchant sur une baisse de prix potentielle.

Ainsi, on observe depuis quelques années un accroissement de la demande de ces études par les autorités.

○ *Décalage avec les autres pays*

Pour compléter cette analyse de l'environnement économique-règlementaire de l'industrie pharmaceutique, comparons la France à l'Europe et aux Etats-Unis.

En Europe, l'agence européenne du médicament (EMA) délivre des autorisations de mise sur le marché d'un médicament. La Food and Drug administration (FDA) est son homologue américain.

Ainsi, en 2011, l'agence américaine du médicament (FDA) et l'agence européenne (EMA) ont autorisé respectivement 48 et 41 nouveaux médicaments sur le marché. [35] La plupart de ces nouveaux médicaments apportent « d'importantes avancées dans la prise en charge de maladies qui ne disposaient pas de traitements suffisamment efficaces »

Dans la même période, en France, la commission de la transparence de la HAS n'a accordé que 23 ASMR dont 1 seule ASMR 1 se mettant en marge de ses homologues internationaux, en réponse à l'affaire Médiateur. [35] Cette réaction est problématique car elle pourrait entraîner une inégalité d'accès aux soins pour les malades français qui ne pourront bénéficier de traitements pourtant jugés efficaces par les plus grandes instances internationales.

Cause ou conséquence de cette exception française, la HAS est de moins en moins choisie par l'EMA en tant que rapporteur ou co-rapporteur dans les procédures centralisées et par les industriels, comme pays de référence, dans les procédures décentralisées. [44]

○ *Délais d'accès au marché*

Le durcissement de l'évaluation des médicaments augmente les délais d'évaluations des innovations thérapeutiques et retarde donc leur mise à disposition des patients. On observe un délai moyen de mise sur le marché après l'obtention de l'AMM de 289 jours en France en 2010 pour 180 jours selon les directives européennes. [49]

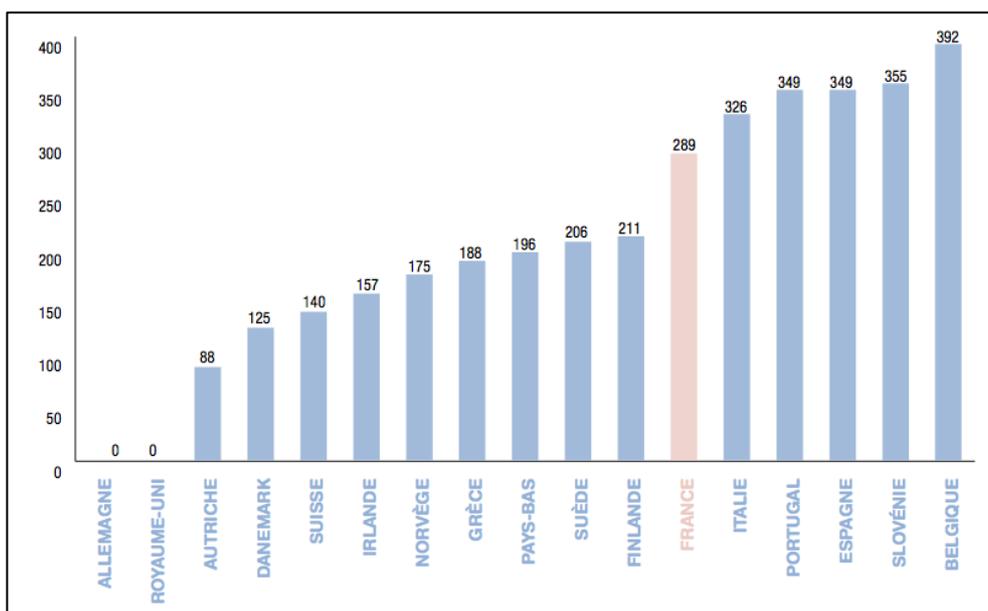


Figure 16 : Délais moyens d'accès au marché (prix et remboursement en nombre de jours) [50]

2.1.2.5 Le poids des réglementations, la réforme du médicament (Loi Bertrand) [39] [48]

La réforme du médicament adoptée le 19 décembre 2011, renforce la réglementation autour du médicament. Cette loi repose sur trois piliers bien identifiables qui sont :

***Limiter les conflits d'intérêts entre laboratoires et professionnels de santé et amener de la transparence***

Ce premier pilier oblige tous les laboratoires et les professionnels de santé à déclarer tous les travaux et projets en commun. Il faut comprendre que le professionnel de santé ne peut pas ne pas travailler en collaboration avec les laboratoires car ceux-ci ont besoin de leurs expertises scientifiques pour répondre à leurs besoins. Ce premier pilier peut être pris comme un frein pour les

deux acteurs car elle va limiter la collaboration scientifique, certains médecins ne voulant pas être stigmatisés par des médias peu informés. De plus, ce processus de déclaration entraîne des lourdeurs administratives dont les praticiens n'ont pas le temps de s'occuper.

### ***Améliorer l'évaluation des produits de santé***

Ce pilier vise à augmenter le poids et l'efficacité des agences de santé dans l'évaluation de l'utilité d'un médicament. L'augmentation des ASMR de niveau IV, des études de post-inscriptions et des remboursements en sont des conséquences directes. Ce pilier profitera aux laboratoires réellement innovants et qui répondent aux besoins des patients.

### ***Meilleure information sur le médicament et augmentation de la transparence dans la formation des internes***

Les laboratoires doivent dorénavant soumettre leurs outils promotionnels à l'ANSM pendant une période définie afin d'obtenir un visa de l'agence lui permettant d'utiliser ces outils. Cette mesure est une bonne chose car elle va limiter les dérives et abus et améliorer la qualité scientifique et la significativité des informations remises au public et aux professionnels de santé. Les laboratoires devront donc anticiper ces périodes de dépôts dans leurs stratégies promotionnelles.

Après cette analyse de l'environnement politico-économique et réglementaire de l'industrie pharmaceutique en France, nous pouvons conclure que les laboratoires se heurtent à de nombreuses barrières à l'entrée d'une nouvelle thérapie. Cet environnement est en phase de mutation et les laboratoires doivent s'adapter au changement. Nous allons donc maintenant étudier, à partir d'exemples concrets et en gardant à l'esprit les fondements théoriques du lancement de produit, quelles peuvent être les stratégies à mettre en place pour qu'une innovation thérapeutique puisse accéder au marché dans les meilleures conditions. Auparavant, nous allons cadrer le sujet et étudier ce qu'est une innovation thérapeutique, comment la caractériser et comprendre pourquoi il est primordial pour les laboratoires de continuer à innover.

## **2.2 L'innovation dans l'industrie pharmaceutique**

### **2.2.1 Définitions**

Dans l'industrie du médicament deux types d'innovations peuvent être différenciés : l'innovation technologique et l'innovation thérapeutique.

### 2.2.1.1 L'innovation technologique

Elle est caractérisée par la découverte d'une nouvelle entité chimique (NEC) ou biologique (NEB) possédant une activité démontrée dans la prise en charge d'une maladie. [51] Ces entités donnent naissance à une nouvelle spécialité (« first in class ») qui permet d'aborder d'une nouvelle manière le traitement d'une maladie. Prenons l'exemple du vismodegib, une nouvelle thérapie ciblée développée pour traiter les carcinomes baso-cellulaires avancés. Ces carcinomes étaient jusqu'à aujourd'hui uniquement traités par chirurgie et le fait d'avoir un traitement efficace par voie orale risque de bouleverser les pratiques. Pour faire un parallèle avec la partie 1, il s'agit ici d'une innovation de rupture qui va combler un besoin médical insatisfait. Elle demandera un investissement important que ce soit pour le développement clinique ou pour la mise sur le marché (besoin d'éducation important). Ces innovations sont souvent le fruit de laboratoires de biotechnologies et sont à l'origine de la forte croissance de ces entreprises ou de leur rachat par un laboratoire pharmaceutique de taille plus importante.

### 2.2.1.2 L'innovation thérapeutique

Il s'agit d'un nouveau médicament qui apporte une amélioration dans la prise en charge d'une pathologie par rapport aux traitements existants. Cette innovation peut se caractériser de trois manières différentes [51] :

- possession d'une efficacité supérieure aux traitements existants,
- induction de moins d'effets indésirables, améliore la tolérance,
- amélioration de l'observance du traitement.

Ces trois types d'allégations sont statués par les organismes compétents vus précédemment (HAS, CHMP,...).

Cette définition de l'innovation thérapeutique est plus globale et englobe entre autre l'innovation technologique. Néanmoins, la majorité des médicaments qualifiés de thérapeutiques innovantes n'ont pas fait l'objet de modifications technico-chimiques majeures et sont le plus souvent des « mee-too » avec des principes actifs et des indications thérapeutiques similaires à des traitements existants mais possédant une galénique ou une posologie qui améliore l'observance ou qui réduit la survenue d'effets indésirables (exemple des Sartans). Il peut aussi s'agir de médicaments existants, qui à l'aide d'études cliniques peuvent obtenir une extension d'indication.

### 2.2.2 Le cercle vertueux de l'innovation

Comme pour d'autres industries, l'innovation constitue pour les entreprises du médicament le moteur essentiel de leur croissance.

Ainsi, l'innovation soutient la croissance des entreprises du médicament par la combinaison de trois effets [45]:

- un « effet de prix », qui correspond à la corrélation entre un niveau de prix et le caractère innovant des médicaments,
- un « effet de structure », en engendrant un déplacement de la consommation pharmaceutique vers de nouvelles classes thérapeutiques,
- un « effet volume », en augmentant le nombre de patients pouvant être pris en charge.

Ces trois effets concourent à un cercle vertueux (Annexe 2) car ils permettent d'augmenter le chiffre d'affaire du laboratoire, de diminuer la durée de retour sur investissement augmentant donc la capacité financière de l'entreprise pour innover à nouveau et continuer sa croissance. Ce cercle vertueux allie donc bénéfice pour l'entreprise mais surtout bénéfice pour les patients qui profitent directement de cette course à l'innovation thérapeutique.

### 2.3 Recommandations stratégiques pour le lancement d'une innovation thérapeutique

Nous avons vu précédemment que l'environnement réglementaire en France mais aussi dans les autres pays est de plus en plus strict et qu'il convient aux laboratoires pharmaceutiques de mettre en place de nouvelles stratégies pour s'adapter à cet environnement et permettre à de nouvelles thérapies d'accéder au marché.

Sur la base d'études bibliographiques et d'analyse de cas concrets, nous allons développer les facteurs clés de succès d'un lancement d'une innovation thérapeutique.

#### 2.3.1 Le positionnement clinique : savoir se différencier

Comme nous avons pu l'observer dans la partie 1, les caractéristiques produit ont un poids majeur dans la réussite d'un lancement. L'industrie pharmaceutique ne déroge pas à cette règle. En effet, de nombreuses aires thérapeutiques possèdent déjà des traitements que ce soit des princeps ou des génériques. Ainsi un nouvel entrant devra démontrer qu'il possède soit une meilleure efficacité, soit

une meilleure tolérance ou qu'il améliore la qualité de vie du patient, par exemple, grâce à un meilleur mode d'administration. Une étude parue en 2010, démontre que l'innovation technologique profite plus à la réussite du médicament que les autres variables. [23]

Ainsi on peut citer l'exemple du laboratoire Gilead qui, en 2001, a mis sur le marché très concurrentiel des anti-retroviraux, le Viread<sup>®</sup>, qui se différencie des traitements existants par le fait que sa structure moléculaire le rend activé sans phosphorylation. Ainsi, il est actif dans l'organisme plus rapidement et son efficacité est augmentée. Pour le démontrer, Gilead, un laboratoire de biotechnologies, s'est appuyé sur un programme de développement clinique ambitieux qui a produit de nombreuses études cliniques validant l'étude théorique et donc l'efficacité du traitement auprès des médecins. [52] Ce lancement qui fut une réussite (Annexe 3) a donc reposé sur deux facteurs : l'efficacité du produit et la preuve de cette efficacité.

### 2.3.2 La stratégie de niche

Toujours dans la même problématique de se différencier pour permettre une meilleure évaluation de l'apport de l'innovation, le laboratoire doit se demander s'il se dirige vers un marché de masse ou vers un marché de niche. Le consensus actuel promeut la stratégie de niche. En effet, qui dit marché de niche dit peu de traitements déjà existants et il est donc plus aisé d'y démontrer une efficacité par rapport à un placebo. Aussi, il s'agit d'un marché d'innovation et les laboratoires ne sont donc pas soumis à la concurrence des génériques. Par définition, on s'adresse dans ces aires thérapeutiques à une faible population de patients, permettant de mettre en place des traitements efficaces car ciblés. De plus, les études cliniques y sont moins coûteuses et plus rapides à mener.

Prenons l'exemple du médicament Herceptin<sup>®</sup> des laboratoires Roche, prescrit dans le cancer du sein chez des patients diagnostiqués HER2 (signifie que l'expression du récepteur HER2 est exacerbée). Avant ce traitement, les patients HER2 étaient ceux ayant le plus mauvais pronostic vital. Depuis ce traitement, c'est l'inverse et il vaut mieux être diagnostiqué HER2. Cette stratégie de niche, en plus d'avoir comblé un besoin thérapeutique, a apporté une forte notoriété à ce laboratoire.

### 2.3.3 Choisir le bon moment pour lancer l'innovation.

Comme il a été vu dans la partie 1, le moment du lancement est très important. Néanmoins, il n'y a pas de règle établie et des avantages à être le premier entrant comme des avantages à être le second ou plus peuvent être observés.

En France, il est établi que les niveaux d'ASMR et de SMR obtenus sont meilleurs pour les molécules premières entrantes. [42] De plus, le premier entrant bénéficie auprès des prescripteurs de l'aura de celui qui a découvert en premier et qui a répondu le premier à un besoin médical non couvert. En outre, il est le premier à établir sa communication et peut créer la référence.

Le second entrant peut aussi tirer avantage de sa position. Le marché a déjà été ouvert par le premier produit et il n'y aura pas de travail d'information et de sensibilisation sur la maladie à faire. De plus, les lancements tardifs peuvent bénéficier des erreurs faites par les premiers entrants pour ne pas les reproduire. Néanmoins, il faut être capable d'anticiper les réactions des autres laboratoires déjà en place. Ainsi, selon une étude [23] publiée dans le Journal of Marketing Research, l'entrée d'une innovation de rupture sur un marché en croissance entraîne une forte réponse de la part des laboratoires déjà en place qui vont augmenter leur budget marketing et avoir une communication importante vis à vis du nouvel entrant.

Le Cialis<sup>®</sup> de Lilly est un exemple de réussite en tant que second entrant car il a profité du travail de communication de Pfizer avec le Viagra, sur la vulgarisation des problèmes érectiles, pour pénétrer le marché rapidement (Annexe 4).

Pourtant si le laboratoire suit une stratégie de niche, être le premier entrant semble primordial car le marché devient vite très concentré et être le premier apporte un avantage indéniable. [27]

#### 2.3.4 Importance majeure d'une planification globale.

Les laboratoires doivent être capables de lier la R&D et le médico-marketing dès les premières étapes de réflexion sur le produit. En effet, la mise en place des essais cliniques doit se faire avec l'appui des études de marché qui connaissent les besoins, les équipes d'accès au marché qui connaissent les prérequis nécessaires à une bonne évaluation et les équipes médico-marketing qui connaissent les experts du domaine et leurs besoins. Il faut aussi, en phase de pré-lancement, mettre en place une communication cohérente de sensibilisation et d'information sur la maladie. Ainsi, les premières informations d'efficacité et de tolérance fournies par la recherche et développement au marketing seront indispensables pour anticiper les axes de cette communication. [25]

De plus, il faut impliquer les experts de la maladie dès les premiers stades de développement et les promoteurs de cette nouvelle thérapeutique.

Il faut donc mettre en place une équipe transversale, 2 à 3 ans avant la phase de lancement, pour mener à bien cette stratégie de planification globale du lancement. [51]

Les caractéristiques intrinsèques du laboratoire et de l'innovation influent sur le lancement.

Dans une étude [53] publiée dans le RAND Journal of Economics en 2006, a été étudiée l'influence des caractéristiques intrinsèques des laboratoires ayant lancé un médicament de 1980 à 2000 dans les 7 pays les plus importants en terme de marché pharmaceutique et des caractéristiques extrinsèques du marché. Selon une première constatation, le contrôle des prix mis en place par les états est le facteur ayant l'influence la plus négative sur le lancement d'un produit. Inversement, les caractéristiques du produit (efficacité, innovation, meilleure tolérance) influencent le plus positivement le lancement. De plus, les laboratoires ayant une bonne santé financière, une expérience importante dans le pays et si l'aire thérapeutique choisie possède des caractéristiques proche d'une autre aire thérapeutique où le laboratoire a eu du succès sont des facteurs augmentant la probabilité de succès d'un lancement. [40]

Les « payeurs » doivent donc être considérés comme un des acteurs les plus importants. Ainsi, une stratégie compréhensive des besoins des organismes régulateurs doit être mise en place. Il faut analyser ou faire appel à des consultants externes de ces agences pour comprendre quelles données et informations sont les plus pertinentes pour l'évaluation d'un nouveau médicament (Annexe 5). En fonction des pays, de l'aire thérapeutique et du type de médicament les informations permettant un jugement positif peuvent varier. Il est aussi important de regarder comment le produit a été évalué dans les autres pays pour anticiper les objections émises par la commission de la transparence et adapter la stratégie d'accès au marché. Ainsi, l'étude de l'accès au marché doit être incluse dès le départ dans le processus de lancement de l'innovation à travers un service dédié qui travaille en transversalité avec les autres services (médical, marketing, stratégique,...).

Pour ouvrir le sujet, en Angleterre, des contrats de partenariats sont mis en place entre laboratoires et agences du médicament pour partager le coût pour l'état. Ces contrats peuvent porter sur une obligation pour l'état de maintenir un prix faible au lancement ou de mettre en place des programmes d'éducation où même s'engager à payer des frais liés à d'éventuels effets indésirables du médicament. [52] Ce type de contrat pourrait arriver en France et il faudra alors être prêt à les mettre en place. De même, en France, les laboratoires doivent réfléchir à impliquer de nouveaux acteurs tels que les mutuelles et les assurances qui pourraient mettre en place ce type de partenariats. Ainsi, le laboratoire doit veiller à ces facteurs avant de lancer une innovation sur un marché.

Si nous faisons un parallèle entre cette partie et la partie 1 nous comprenons que comme pour d'autres industries, l'innovation est primordiale pour le développement continu des entreprises du médicament. Néanmoins, l'industrie pharmaceutique, de par son produit, fait face à une réglementation qui devient de plus en plus stricte avec les restrictions de coûts prévues par l'état, ce qui l'oblige à mettre en place de nouvelles stratégies pour permettre un accès rapide de l'innovation thérapeutique aux patients. Ces nouvelles stratégies reposant sur des bases théoriques analysées dans la première partie de ce travail confortent l'idée qu'un type d'industrie peut emprunter des facteurs clés de succès à un autre type pour les adapter et les faire correspondre aux besoins du marché.

Nous allons maintenant, dans une troisième partie, analyser le lancement récent d'une innovation thérapeutique, le vémurafénib du laboratoire Roche et étudier comment le laboratoire a pris en compte les facteurs clés de succès décrit précédemment pour établir une stratégie de lancement gagnante au service et dans l'intérêt du patient.

## CHAPITRE 3 : ZELBORAF<sup>®</sup> (VEMURAFENIB) – Une innovation thérapeutique dans le mélanome métastatique

Dans cette troisième partie, est étudiée la stratégie mise en place par le laboratoire Roche pour le lancement de leur dernière innovation thérapeutique : Zelboraf<sup>®</sup>. Zelboraf<sup>®</sup>, dont le lancement commercial a eu lieu en France au mois de février 2011, est la première thérapie ciblée indiquée dans le mélanome métastatique. Il s'agit donc d'un excellent cas à étudier car c'est un exemple récent d'innovation thérapeutique lancée dans l'environnement pharmaco-économique décrit précédemment. Nous allons donc observer comment ce laboratoire a appliqué concrètement les recommandations stratégiques faites précédemment pour aboutir à la réussite de ce lancement.

Dans une première partie, est analysé le marché du mélanome métastatique pour en sortir les possibles barrières au lancement de Zelboraf<sup>®</sup> puis nous étudierons, dans une deuxième partie, la stratégie et la tactique mises en place par le laboratoire Roche pour permettre le succès du lancement au bénéfice du patient et la reconnaissance de Zelboraf<sup>®</sup> comme traitement de référence dans son indication.

### 3.1 Analyse de l'environnement

Zelboraf<sup>®</sup> est une nouvelle thérapie ciblée indiquée en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation *BRAF*<sup>V600</sup>. [54]

L'analyse de l'environnement de cette thérapie consiste à définir la maladie qu'elle cible et son épidémiologie pour comprendre les besoins qu'elle couvre. Ensuite, le potentiel du marché économique et les traitements existants et à venir seront étudiés pour évaluer les enjeux de ce nouveau traitement et dans quel contexte elle sera lancée.

### 3.1.1 Le mélanome

#### 3.1.1.1 Définition

Le mélanome est une tumeur dont la cellule d'origine est le mélanocyte et concerne principalement la peau. [55]

La peau est constituée de trois couches superposées. L'épiderme, le derme et l'hypoderme. Les annexes de la peau sont, les glandes sudoripares, les glandes sébacées, les follicules pileux.

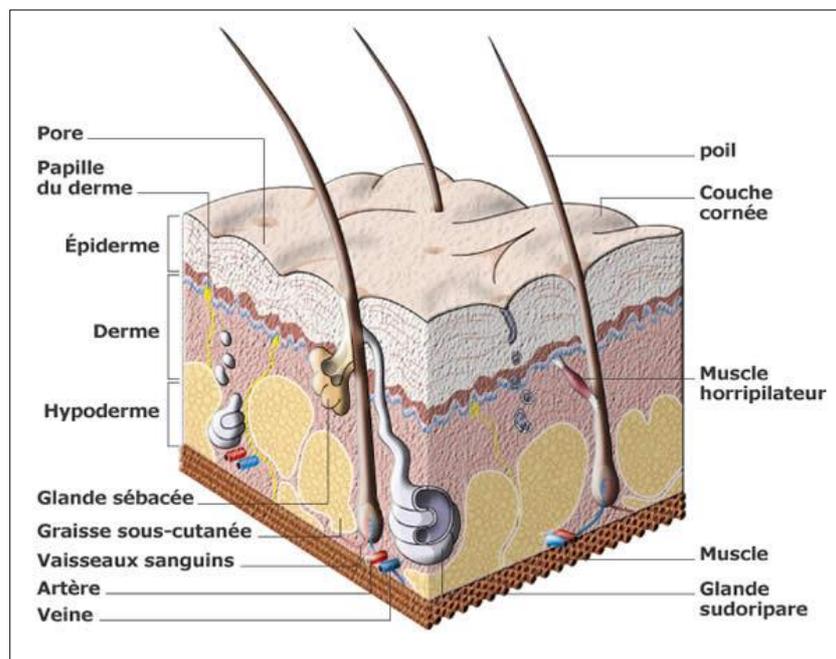
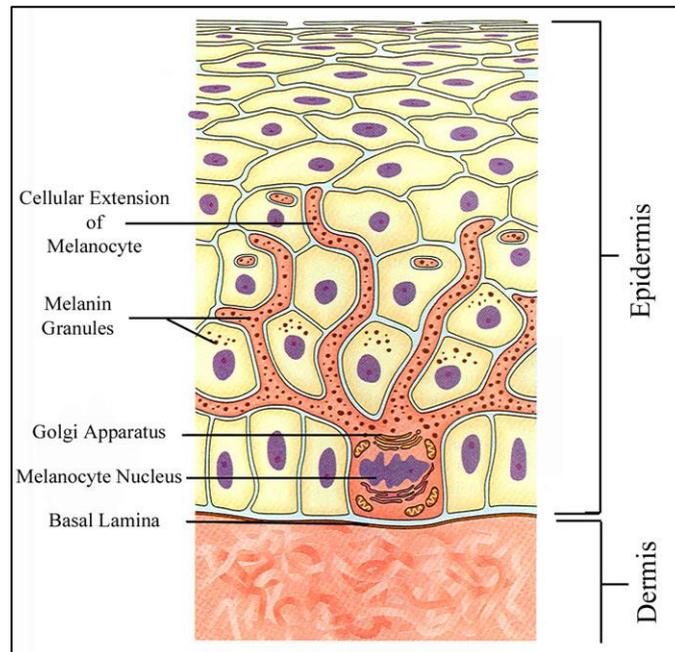


Figure 17 : Coupe histologique de la peau [56]

Les mélanocytes sont situés dans la couche basale de l'épiderme. Ils fabriquent la mélanine qui pigmente les kératinocytes. La mélanine est le pigment produit par les mélanocytes au niveau d'organites cytoplasmiques, les mélanosomes. Elle est en grande partie responsable de la couleur de la peau et des phanères.



**Figure 18 : Schéma d'une lame microscopique de peau [48]**

Le nombre de mélanocytes varie selon la localisation des régions cutanées chez un même individu. Par contre, leur nombre est sensiblement identique dans toutes les populations humaines (caucasiennes, négroïdes et mongoloïdes), la différence de couleur s'expliquant par la qualité et la quantité de pigments que ces cellules produisent. Chez les populations noires, les mélanosomes produits sont plus larges, leur contenu mélanique plus dense. [57]

L'exposition solaire entraîne une stimulation de la mélanogénèse et une augmentation du nombre des mélanocytes soit par différenciation de mélanoblastes quiescents, soit par division cellulaire de la cellule mature. [58]

### 3.1.1.2 Evolution du mélanocyte au mélanome métastatique

Plus de la moitié des mélanomes surviennent sur un naevus et leur progression suit en général une première phase d'étapes (phase de croissance horizontale) où le mélanocyte prolifère anormalement jusqu'à une deuxième phase d'étapes où le mélanocyte croît de façon verticale, pénétrant dans le derme avec un haut risque métastatique. [59]

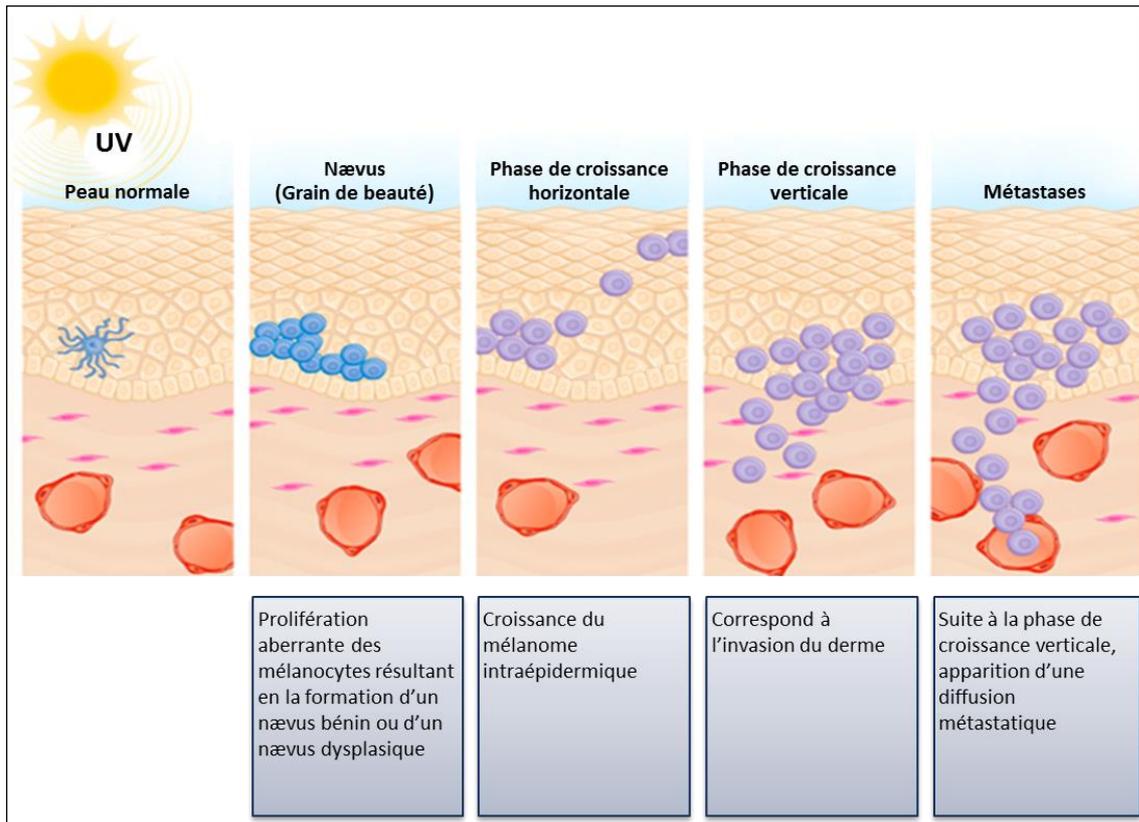


Figure 19 : Evolution du mélanome (source adaptée de Zaidi MR, *et al*)

### 3.1.1.3 Caractéristiques du mélanome.

#### *La démarche analytique visuelle*

Pris en charge précocement, le mélanome se traite facilement. Il est possible de connaître le stade du mélanome sur le seul aspect clinique.

En effet, pour reconnaître les mélanomes ou les naevi suspects, les critères ABCDE, présentés sur la figure 20, sont utilisés. [60] [55] :

A = la lésion est Asymétrique

B = les Bords sont irréguliers, dentelés, mal délimités avec parfois une extension du pigment sur la peau autour de la tâche.

C = la Couleur est inhomogène présentant des nuances du brun au noir avec parfois des zones dépigmentées, blanches

D = le Diamètre est souvent supérieur à 5 mm.

E = l'Evolution dans le temps, caractérisée par tout changement de taille, forme, relief et couleur est le critère principal à prendre en compte.

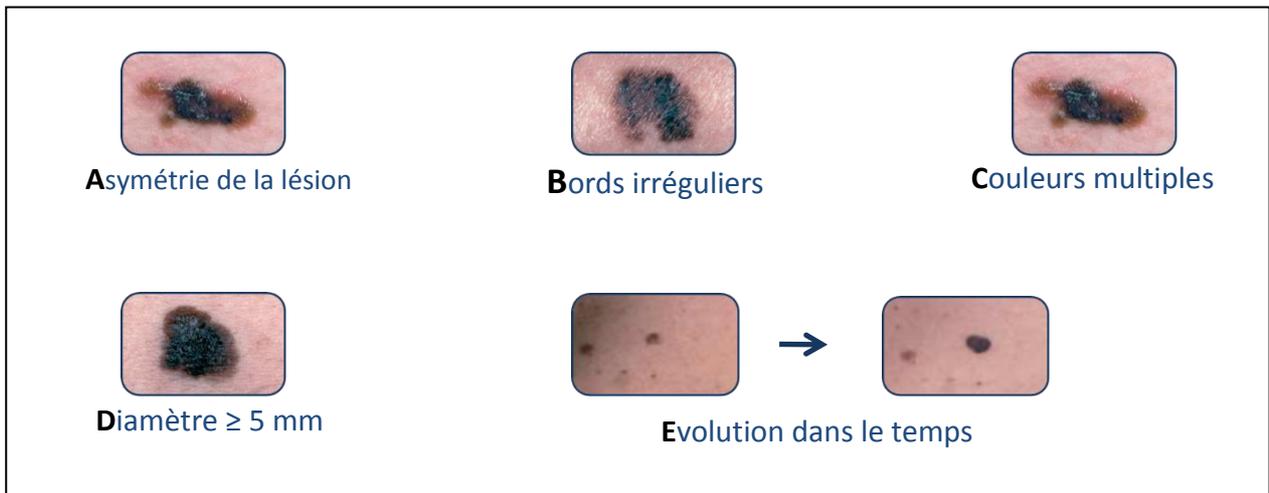


Figure 20 : Critères ABCDE pour l'évaluation d'une lésion suspecte  
(source adaptée de Garbe C., *et al* et Abasi NR., *et al*)

Une lésion mélanocytaire est considérée comme suspecte si deux de ces critères sont validés (le critère E étant le plus pertinent) [61]

### ***La démarche cognitive visuelle***

En général, chez un sujet donné, les naevi ont un aspect clinique homogène. Aussi, une lésion mélanocytaire est considérée comme suspecte si elle est cliniquement différente des autres naevi du patient dans sa forme, sa couleur ou son épaisseur. [62]

#### ○ ***Les différents types de mélanomes cutanés [58] [63] [64]***

La littérature scientifique décrit quatre principaux types de mélanomes cutanés présentés dans le tableau 4 :

#### ➔ **Le mélanome Superficiel Extensif (SSM = Superficial Spreading Melanoma)**

Il s'agit d'une macule pigmentée qui peut apparaître sur l'ensemble de la peau et qui correspond à la phase de croissance horizontale. Il peut, après plusieurs mois, prendre la forme d'un mélanome nodulaire.

#### ➔ **Le mélanome nodulaire**

Il apparaît sur l'ensemble de la peau directement en phase de croissance verticale. Il possède donc un risque important de dissémination métastatique.

→ Le lentigo malin ou mélanome de Dubreuilh

Cette macule évolue en nappe pigmentée et apparaît sur les zones photoexposées (visage, cou, avant-bras) chez le sujet âgé. Il est plutôt lié aux expositions chroniques et possède un faible risque d'évolution métastatique.

→ Le mélanome acrolentigineux (ALM = Acral Lentiginous Melanoma)

Il a une localisation palmo-plantaire.

**Tableau 4: Epidémiologie des mélanomes cutanés [65]**

	<b>Mélanome superficiel extensif</b>	<b>Mélanome nodulaire</b>	<b>Lentigo malin</b>	<b>Mélanome acrolentigineux</b>
<b>% des mélanomes cutanés</b>	60-70%	10-20%	5-10%	2-10%
<b>Populations concernées</b>	Caucasiens Peu chez asiatiques et afro américains	Caucasiens Peu chez asiatiques et afro américains	Caucasiens Peu chez asiatiques et afro américains	Dans toutes les races
<b>Stade du diagnostic</b>	précoce	Avancé	précoce	avancé

#### 3.1.1.4 Epidémiologie du mélanome

Le mélanome affecte tous les âges (avec un pic entre 40 et 50 ans), mais est exceptionnel avant la puberté. Il apparaît essentiellement sur la peau mais il peut également apparaître sur l'œil (choroïde ou conjonctive) ainsi que sur les muqueuses. [58]

#### *Epidémiologie dans le monde*

Une grande étude mondiale a montré une augmentation de l'incidence et de la mortalité du mélanome de 2002 à 2008.

Ainsi, plus de 197 000 nouveaux cas de mélanomes sont apparus en 2008 comparés aux 160000 nouveaux cas de 2002 avec une grande variation selon les régions. [66] L’Australie et la Nouvelle Zélande sont les pays les plus touchés. [67]

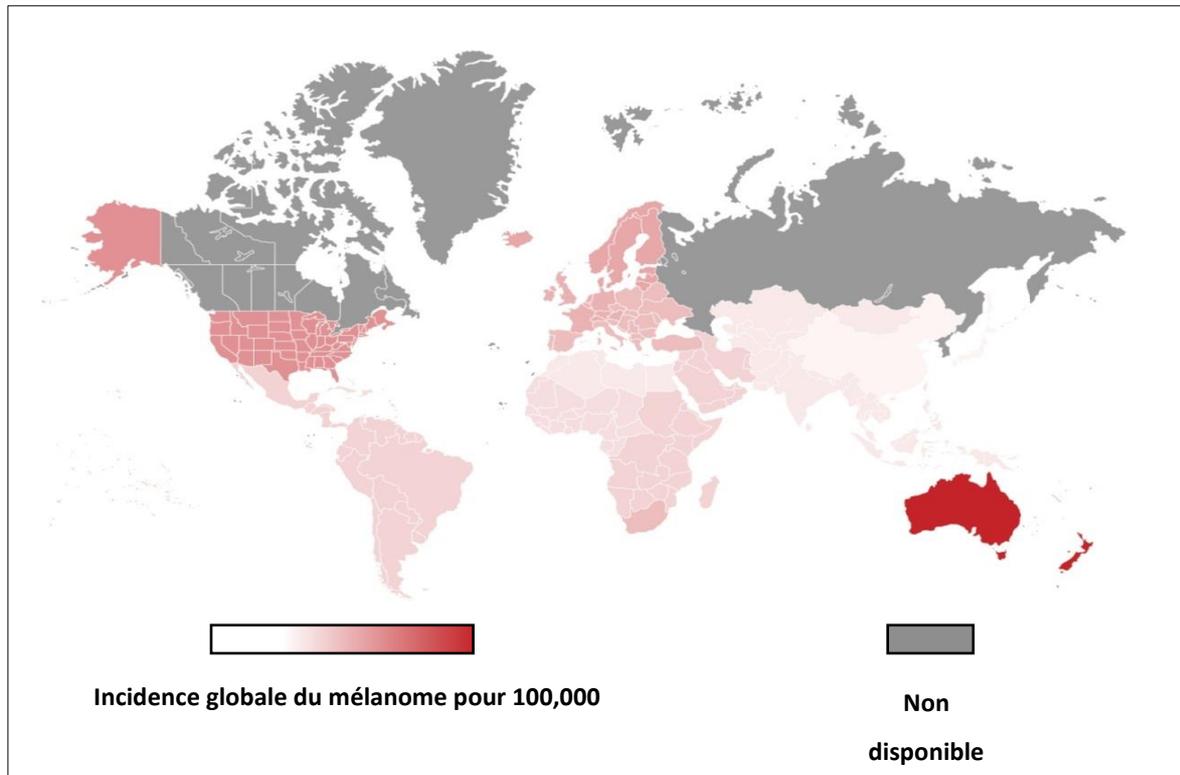


Figure 21 : Incidence du mélanome dans le monde (source adaptée de Parkin DM, *et al*)

La figure 21 montre que le mélanome est plus fréquent dans la population caucasienne. En effet, le mélanome cutané est un cancer presque exclusivement observé dans la population blanche. Dans les populations Africaines ou Asiatiques, l’incidence est très faible avec une pigmentation de peau plus foncée. A l’exception du cancer du poumon chez la femme, le mélanome devient le cancer dont l’augmentation de l’incidence est la plus rapide.

En Europe, l’incidence varie de 3 à 100 000 nouveaux cas par an pour les pays méditerranéens à 12 à 20 dans les pays nordiques, et cette incidence est en augmentation. [68]

De plus, nous observons que le mélanome est plus fréquent chez l’homme que chez la femme.

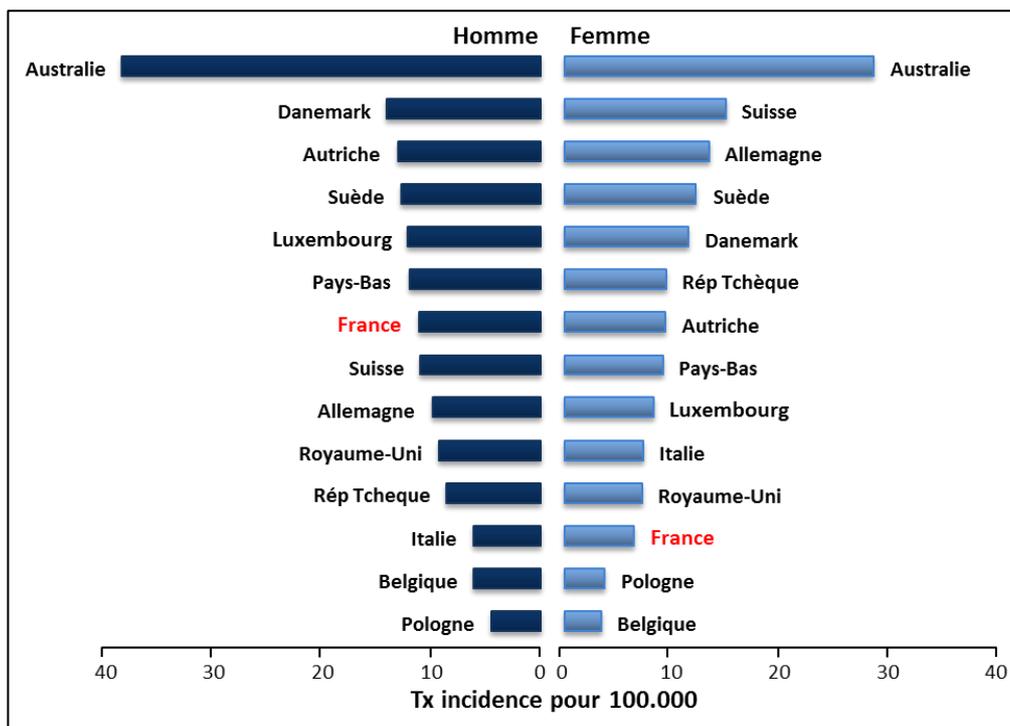


Figure 22 : Incidence du mélanome en Europe, comparaison par genres avec l'Australie pour l'année 2002 [66]

De même que pour l'incidence, cette grande étude mondiale a montré une augmentation de la mortalité due au mélanome. Ainsi, le mélanome est responsable d'approximativement 46 000 décès au niveau mondial en 2008 par rapport aux 41 000 estimés en 2002. [66] Néanmoins, l'augmentation du taux de mortalité dû au mélanome est plus faible que celui de l'incidence.

### *Epidémiologie en France [69]*

Parmi tous les cancers, le mélanome cutané est l'un des 5 cancers qui connaît la plus forte augmentation entre 1980 et 2005. La figure 23 montre qu'entre 2000 et 2005, le taux d'incidence chez la femme a augmenté de +0,5% par an en moyenne et de +0,8% chez l'homme. Par contre, au cours de la même période, le taux de mortalité a diminué chez la femme (-0,8% par an en moyenne) et est resté stable chez l'homme (+0,3% par an en moyenne).

Sur les graphiques ci-dessous, il est intéressant de noter que l'incidence chez les hommes et chez les femmes sont en croissance alors que la mortalité tend à diminuer.

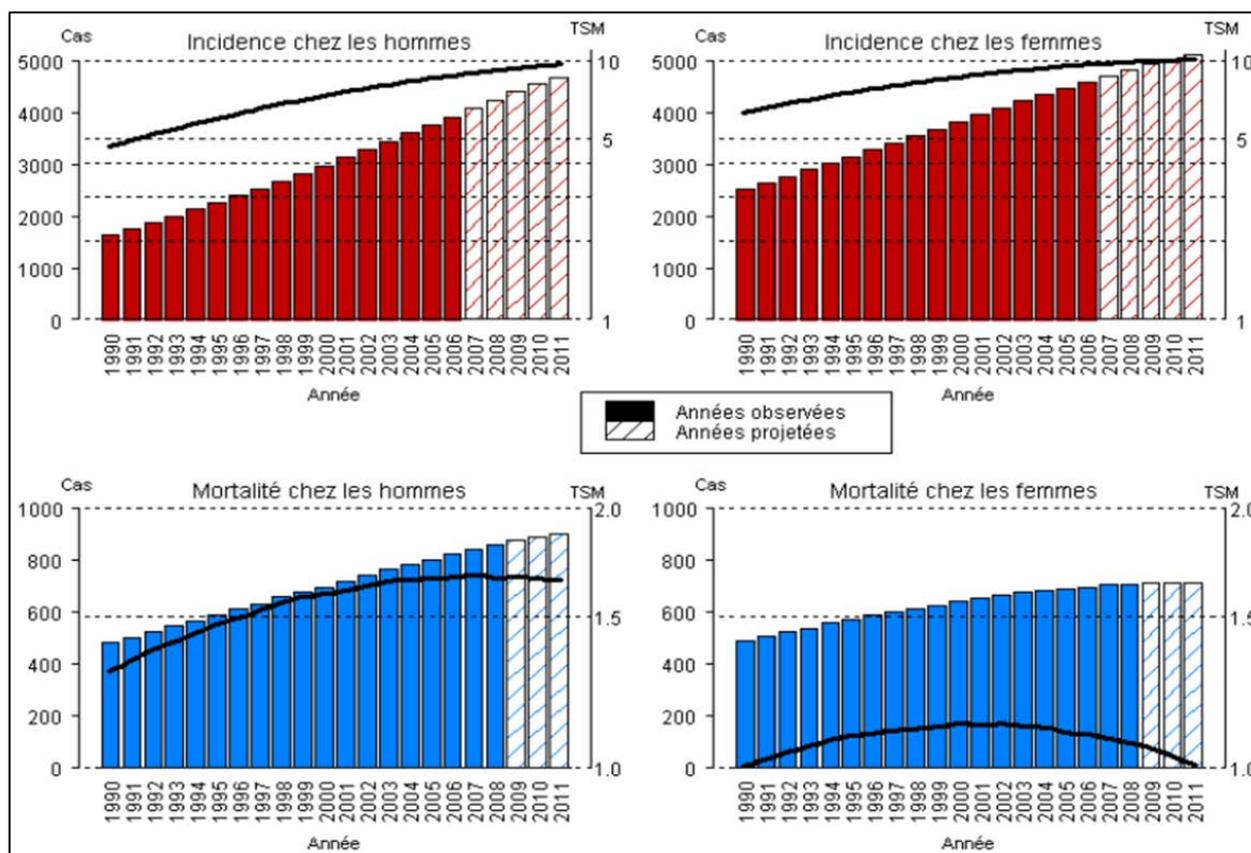


Figure 23 : Epidémiologie du mélanome en France de 1990 à 2011 [69]

L'effet des programmes de dépistage conduisant à une détection précoce peut être à l'origine des évolutions temporelles disjointes d'incidence et de mortalité.

### 3.1.1.5 Facteurs de risque d'apparition du mélanome

Le mélanome, s'il est dépisté précocement, possède un bon pronostic [70]. Il est donc important de connaître les facteurs de risques d'apparition du mélanome.

Il existe plusieurs types de facteurs de risque :

- les facteurs externes, liés à l'environnement et aux modes et conditions de vie,
- les facteurs internes qui sont constitutifs des individus.

## ***Facteurs de risque internes***

### ***○ Nombre total de naevi bénins***

Le nombre de naevi bénins sur l'ensemble du corps détermine le risque d'apparition d'un mélanome. Ce risque est augmenté d'un facteur 1,5 chez un patient avec 11 à 25 naevi et ce facteur semble doubler à 3 par palier de 25 naevi supplémentaires. [71]

### ***○ Antécédent patient***

Un patient ayant fait un mélanome cutané a un risque plus élevé de développer un 2<sup>e</sup> mélanome cutané primaire que dans la population générale [72].

Les personnes en forte immunodépression ont un risque plus important de développer un mélanome. [71]

### ***○ Facteurs de risque génétiques***

Bien que la majorité des mélanomes apparaissent de manière sporadique, sans lien avec les antécédents familiaux, 5 à 10 % des mélanomes arrivent dans des familles dont un ou plusieurs membres ont développé un mélanome (phototype clair, nombre important de naevus et/ou antécédent de mélanome) [55]. Le risque d'être atteint d'un mélanome augmente si au moins deux parents de premier degré (parents, enfants, frères et sœurs) ont été atteints d'un mélanome. Il s'agit de la prédisposition familiale. [71] Ainsi, les membres d'une famille déjà touchée par un mélanome doivent systématiquement se faire surveiller afin de repérer au plus tôt les premiers signes de mélanome et de les traiter précocement.

Au niveau génétique, de nombreuses voies de signalisation ont été découvertes et sont impliquées dans l'apparition d'un mélanome. Ce point sera développé ultérieurement.

De plus, certains phototypes qui sont définis par la couleur de la peau, des yeux et des cheveux peuvent être à l'origine d'une fragilité vis-à-vis du soleil, comme le montre le tableau 5.

Tableau 5 : Récapitulatif des phototypes existants [103]

PHOTOTYPE	CARACTÉRISTIQUES	RÉACTION AU SOLEIL	RISQUE DE CANCER
1 	<ul style="list-style-type: none"> <li>Peau très blanche</li> <li>Cheveux roux ou blonds</li> <li>Yeux bleus/verts</li> <li>Souvent des taches de rousseur</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Coups de soleil systématiques</li> <li>Ne bronze jamais, rougit toujours</li> </ul>	important
2 	<ul style="list-style-type: none"> <li>Peau claire</li> <li>Cheveux blonds/roux à châtain</li> <li>Yeux clairs à bruns</li> <li>Parfois apparition de taches de rousseur</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Coups de soleil fréquents</li> <li>Bronze à peine ou très lentement</li> </ul>	important
3 	<ul style="list-style-type: none"> <li>Peau intermédiaire</li> <li>Cheveux châtain à bruns</li> <li>Yeux bruns</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Coups de soleil occasionnels</li> <li>Bronze graduellement</li> </ul>	moyen
4 	<ul style="list-style-type: none"> <li>Peau mate</li> <li>Cheveux bruns/noirs</li> <li>Yeux bruns/noirs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Coups de soleil occasionnels lors d'expositions intenses</li> <li>Bronze bien</li> </ul>	moyen
5 	<ul style="list-style-type: none"> <li>Peau brun foncé</li> <li>Cheveux noirs</li> <li>Yeux noirs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Coups de soleil rares</li> <li>Bronze beaucoup</li> </ul>	faible
6 	<ul style="list-style-type: none"> <li>Peau noire</li> <li>Cheveux noirs</li> <li>Yeux noirs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Coups de soleil très exceptionnels</li> </ul>	faible

En France, les phototypes 2 et 3 sont majoritaires. Donc, la plupart des sujets ont une relative fragilité au soleil.

### ***Facteurs de risque externes***

#### ○ ***Exposition aux UV : exposition naturelle et exposition artificielle***

Il existe différents types de rayons ultraviolets, les UVA et les UVB qui agissent différemment. [73] Ces derniers agissent par un mécanisme direct. Ils pénètrent la peau, et provoquent des mutations au niveau des gènes des cellules.

Les UVA agissent principalement par un mécanisme indirect en induisant la libération de radicaux libres qui altèrent les membranes cellulaires et les noyaux. Les UVA atteignent le derme alors que les UVB ne dépassent pas l'épiderme.

○ *L'exposition naturelle ou solaire [74]*

La fragilité de la peau peut être augmentée par l'exposition solaire. Ainsi, les rayons ultraviolets du soleil peuvent être à l'origine d'anomalies de l'ADN des kératinocytes. En réponse à ces agressions, la peau s'épaissit et fabrique de la mélanine pour filtrer ces rayons UV. Lors des expositions solaires excessives, l'agression répétée de la peau par ces rayons UV engendrent des altérations des cellules de la peau. Celles-ci disposent de mécanismes d'adaptation qui leur permettent de réparer les dommages qu'elles subissent. Cette capacité naturelle de réparation, le capital soleil de la peau, n'est pas inépuisable et les rayons UV peuvent ainsi provoquer l'initiation de processus de cancérisation à travers l'activation de proto-oncogènes ou l'altération d'anti-oncogènes. Un déséquilibre entre les gènes régulateurs se crée et peut entraîner une perte de contrôle de la multiplication, de la différenciation et de la prolifération cellulaire aboutissant à la cancérisation des cellules de l'épiderme.

○ *L'exposition artificielle*

En plus de l'exposition solaire, un autre type d'exposition peut être à l'origine de mélanomes. En effet l'exposition artificielle à travers les cabines de bronzage UV (rayons UV A) peut engendrer le même type de cancer de la peau. Contrairement aux idées reçues, les UV artificiels ne préparent pas la peau au soleil mais s'ajoutent aux rayons UV de celui-ci renforçant leur pouvoir cancérigène. [75]

### 3.1.1.6 Les différents stades du mélanome

En fonction des facteurs de risque précédents et du moment du diagnostic, le mélanome peut être découvert à différents stades de son évolution. Ces stades sont classés en fonction de la gravité du mélanome qui est elle-même corrélée, à travers la survie, à l'épaisseur ou la profondeur du mélanome. En effet, la survie des patients diminue quand l'épaisseur de la tumeur augmente.

Le tableau 6 résume l'incidence et la survie en fonction du stade du mélanome.

**Tableau 5 : Incidence et survie en fonction du stade du mélanome [76]**

<b>Stade</b>	<b>Pronostic</b>	<b>Incidence</b>	<b>Taux de survie à 5 ans</b>
<b>I and II</b>	<b>Localisé</b>	<b>82%-85%</b>	<b>50%-&gt;90%</b>
<b>III</b>	<b>Micro/macrométastase ou satellite/métastase en transit avec atteinte ganglionnaire</b>	<b>10%-13%</b>	<b>20%-70%</b>
<b>IV</b>	<b>Métastase à distance</b>	<b>2%-5%</b>	<b>&lt;10%</b>

Nous observons dans cette étude du National Comprehensive Cancer Network, qui est l'association américaine des centres de cancérologie, que l'incidence des stades métastasés du mélanome est particulièrement importante comparée à d'autres pathologies. En effet, au stade III, elle atteint 10 à 13 % des sujets et 2 à 5 % au stade IV. Parallèlement, le pronostic de ces stades métastatiques est très mauvais, le taux de survie à 5 ans oscillant entre 20 et 70 % au stade III et étant inférieur à 10 % au stade IV. [76]

#### 3.1.1.7 Maladie à mauvais pronostic

Comme nous l'avons vu précédemment, le mélanome est une maladie qui touche beaucoup de personnes avec une incidence croissante. Si elle est diagnostiquée précocement (dépistage de peau) et prise en charge rapidement, cette maladie peut être guérie aisément. Malheureusement, sans diagnostic précoce, les signes cliniques arrivant aux stades avancés de la maladie, le pronostic vital devient alors engagé. Ainsi, en moyenne, en France, 25% des patients sont diagnostiqués à des stades avancés (stade III ou IV) [65]. Sachant qu'aux stades avancés, le mélanome reste associé à une survie médiane très faible, le mélanome de stades avancés est une maladie à mauvais pronostic.

En conclusion, le mélanome métastatique est un cancer peu fréquent mais il s'agit de la plus grave des tumeurs malignes cutanées car sa capacité à métastaser met en jeu le pronostic vital du patient. La mutation BRAF, facteur de mauvais pronostic.

### 3.1.1.8 Le rôle de la mutation BRAF dans le mélanome

Il existe différents types d'anomalies génétiques qui jouent un rôle dans la survenue de cancers cutanés. Ces anomalies sont présentes sur des voies, ensemble de protéines dont l'activation ou l'inactivation influe sur la croissance cellulaire et donc le développement tumoral.

Dans l'état des connaissances actuelles, la voie RAS/RAF, schématisé figure 24, a été identifiée comme une cascade de protéines kinases impliquées dans le contrôle de la prolifération, de la différenciation ou de la survie cellulaire.

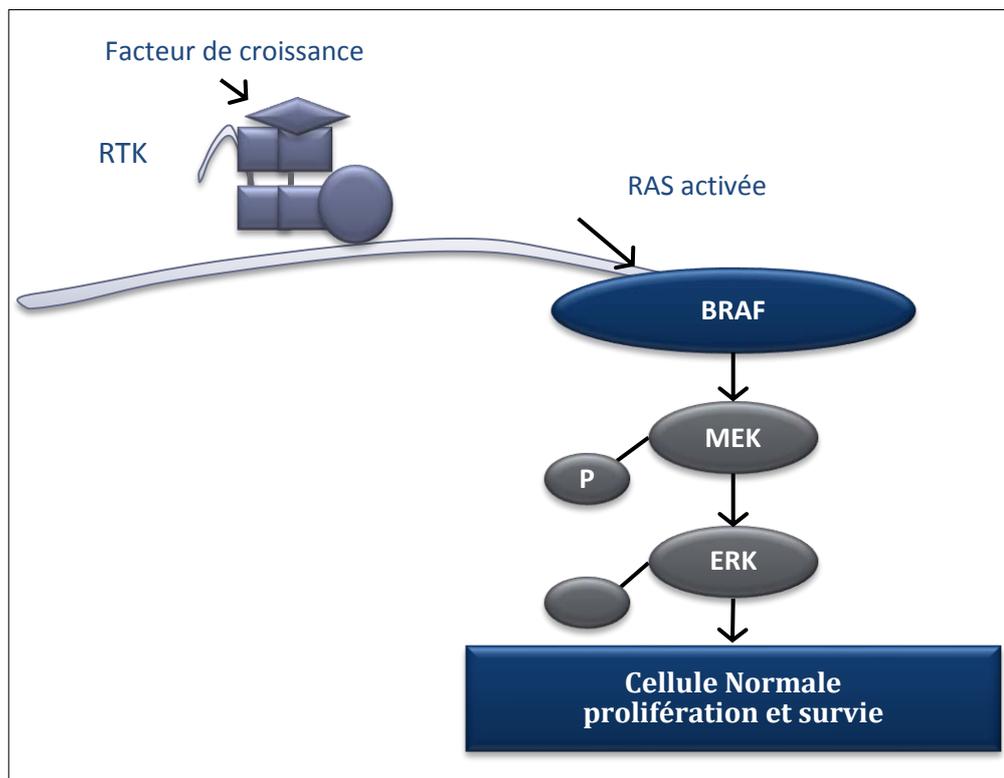


Figure 24 : Voie de signalisation RAS-RAF normale (source adaptée de Garnett MJ, *et al*)

Les facteurs de croissance se lient à la surface des récepteurs à tyrosine kinase pour activer la protéine membranaire RAS. Puis, RAS active BRAF qui active MEK qui activera ERK, facteur de transcription régulant la prolifération et la survie de la cellule normale.

Une mutation du gène de la protéine BRAF (mutation V600) entraîne une activation incontrôlée, car indépendante des signaux extérieurs, de la voie de prolifération RAS/RAF et donc une prolifération cellulaire à l'origine du processus de cancérisation. [77]

Cette mutation est détectée chez 50 % des patients présentant un mélanome cutané et devient donc une cible thérapeutique majeure pour traiter les patients présentant cette mutation.

#### 3.1.1.9 Problématique liée à la recherche de la mutation BRAF

La mutation BRAF est donc reconnue comme une nouvelle cible thérapeutique. Néanmoins, il faut que les médecins puissent facilement détecter cette mutation chez leurs patients pour pouvoir leur accorder un traitement ciblant cette mutation. Or, l'analyse de la perception des médecins sur l'état des lieux du diagnostic de cette mutation laisse apparaître certaines problématiques.

En effet, une étude de Kantar Health de septembre 2011 [78], montre que 17 % des médecins ne font pas de recherche systématique de la mutation V600 pour les patients atteints de mélanomes de stade III ou IV. De plus, 8 % des médecins qui font la recherche de mutation ne la font que dans certains cas particuliers (rechute de la maladie, patients jeunes, mauvais pronostic).

Un autre problème est le délai d'obtention du résultat de la recherche de mutation qui est de 20 jours en moyenne, ce qui est long pour un malade à un stade grave de sa maladie.

Pour que Zelboraf<sup>®</sup> puisse être actif, il faut savoir si le patient a une mutation BRAF ou pas, il y a donc une éducation du médecin à faire sur l'importance de la systématisation de la recherche de la mutation BRAF chez les patients de stade III et IV ainsi qu'une amélioration des processus d'obtention du résultat du diagnostic.

#### 3.1.2 Caractéristiques du marché

Zelboraf<sup>®</sup>, par son indication touche un marché de niche. En effet, le marché du mélanome métastatique concerne 2000 patients dont 50 % possèdent la mutation *BRAF*<sup>V600</sup>. Ce marché est aussi très concentré car 47 centres en France traitent 80% des mélanomes. Ce type de marché à faible nombre de patients permet au laboratoire de mettre en place des services optimisés aux différents profils de patients plus aisément que dans le cadre d'aires thérapeutiques à large cible.

### 3.1.2.1 Les différentes options thérapeutiques dans le mélanome métastatique stade IIIc/IV

En plus de Zelboraf<sup>®</sup>, il existe différentes options thérapeutiques pour traiter le mélanome métastatique.

Avant de les passer en revue nous allons définir ce que sont Survie Globale et Survie sans progression, deux indicateurs permettant d'évaluer l'efficacité d'un traitement.

#### ***Survie Globale et Survie Sans Progression [79]***

La Survie Globale ou SG est le délai au bout duquel 100% des individus d'un échantillon sont décédés. Il s'agit de l'indicateur le plus significatif de l'efficacité d'un traitement.

La Survie Sans Progression ou SSP est l'intervalle de temps entre la date de début d'un essai thérapeutique et la date de première progression ou le décès, quelle que soit sa cause.

#### ***La chimiothérapie***

La chimiothérapie cytotoxique a été utilisée dans le traitement du mélanome métastatique depuis plus de 30 ans. [80]

- ***Les agents alkylants : Dacarbazine (Déticène<sup>®</sup> ou DTIC<sup>®</sup>) – Laboratoire Sanofi [81]***

Le DTIC<sup>®</sup> pour injection ou perfusion intraveineuse est le seul traitement approuvé par la FDA et l'EMA en monothérapie. Il est considéré comme le standard par défaut en première ligne de traitement du mélanome métastatique. Il s'agit de substances intercalantes. Ces Molécules caractérisées par plusieurs noyaux aromatiques condensés, de dimension et structure telles qu'elles provoquent une détorsion de la molécule d'ADN et donc un empêchement de la progression des ARN et ADN polymérase ainsi qu'une inhibition de la réplication et de la transcription.

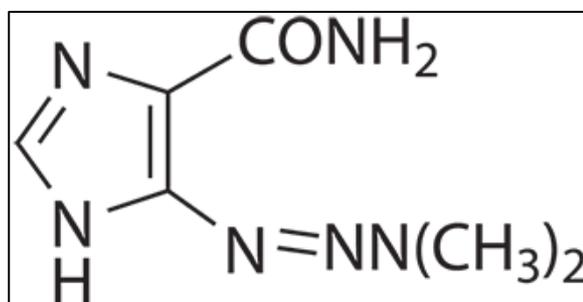


Figure 25 : Structure chimique de la Dacarbazine [82]

Son efficacité est faible avec de faibles survies globales (médiane OS : 5,6 mois-9,3mois) et survies sans progression (médiane PFS : 2,1 mois).

Il est relativement mal toléré avec des effets secondaires communs à la classe des agents alkylants dont les plus fréquents sont myélosuppression, nausées, vomissements et fatigue.

○ *Les sels de platine : Cisplatine, carboplastine - [80]*

Ce sont des agents électrophiles qui agissent par réaction d'alkylation en remplaçant un proton des bases d'ADN par un radical alkyl à l'origine de la mort cellulaire des cellules.

Ces sels, ont une activité modeste en monothérapie. Ils ne sont pas approuvés par la FDA et l'EMA. Leur efficacité est faible et ils présentent des effets indésirables graves (leucopénie, neurotoxicité, néphrotoxicité...).

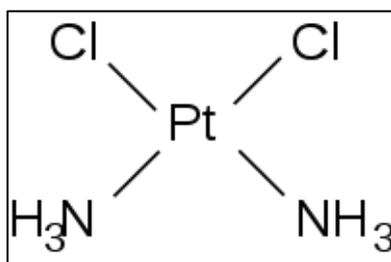


Figure 26 : Structure chimique du cisplatine [82]

○ *Les poisons de fuseau : Paclitaxel, Taxol® [80]*

Les taxanes sont des substances interagissant avec les protéines. Le paclitaxel est donc un poison du fuseau, il inhibe la dépolymérisation des microtubules, bloquant le mécanisme de mitose cellulaire.

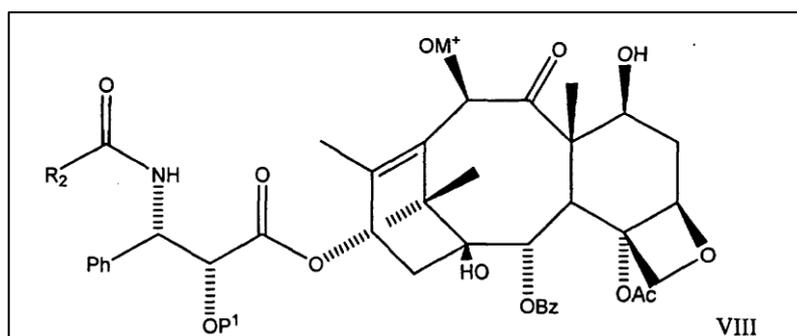


Figure 27 : Structure chimique du paclitaxel [82]

Les anti-mitotiques ont une activité faible sur cette pathologie et ne sont pas approuvés par la FDA et L'EMA dans cette indication.

En résumé, les agents cytotoxiques ont une efficacité antitumorale modeste et sont peu efficaces en monothérapie.

### ***L'immunothérapie dans le mélanome métastatique***

La peau étant un organe très immunogène, la modulation de la réponse immunitaire par des immunothérapies fait l'objet de nombreuses recherches. Néanmoins des stratégies thérapeutiques fondées sur l'immunité existent déjà.

#### ***○ IFN $\alpha$ 2-b à haute dose, Intron<sup>®</sup> - Laboratoires Shering Plough Europe [80]***

C'est un traitement adjuvant pour les patients adultes atteints de mélanome sans maladie après exérèse, mais à haut risque de récurrence systémique. Il a été approuvé par la FDA et l'EMA en adjuvant.

Une fois fixé à la membrane cellulaire, l'interféron déclenche une séquence complexe de réactions intracellulaires et notamment l'induction de certaines enzymes. Ce processus est responsable des diverses réponses cellulaires à l'interféron, telles que l'inhibition de la réplication virale dans les cellules infectées par des virus, la suppression de la prolifération cellulaire et des activités immunomodulatrices comme l'augmentation de l'activité phagocytaire des macrophages et l'augmentation de la cytotoxicité spécifique des lymphocytes pour les cellules cibles.

Il possède une efficacité modeste sur le mélanome métastatique vérifiée par son taux de réponse objective faible (22%) et sa réponse limitée aux patients à faible masse tumorale concentrée dans la peau et les tissus mous. De plus, son utilisation est limitée du fait de sa toxicité cumulative (fièvre, frissons, myalgie, fatigue et troubles neuropsychiatriques).

#### ***○ Anticorps monoclonal IgG1 : Ipilimumab (Yervoy<sup>®</sup>) – Laboratoire BMS [83]***

L'ipilimumab est un anticorps monoclonal entièrement humanisé, administré par voie intraveineuse. Il active la réponse immunitaire contre les cellules cancéreuses.

Sur le schémas ci-dessous, sont visibles l'antigène CTLA-4 ainsi que la cellule dendritique qui entraîne habituellement une inhibition du Lymphocyte CD8. L'ipilimumab agit à l'interface entre la cellule dendritique, et l'antigène CTLA-4 et inhibe l'inactivation du Lymphocyte CD8. Ainsi, le lymphocyte reste donc activé et peut jouer son rôle de défense immunitaire.

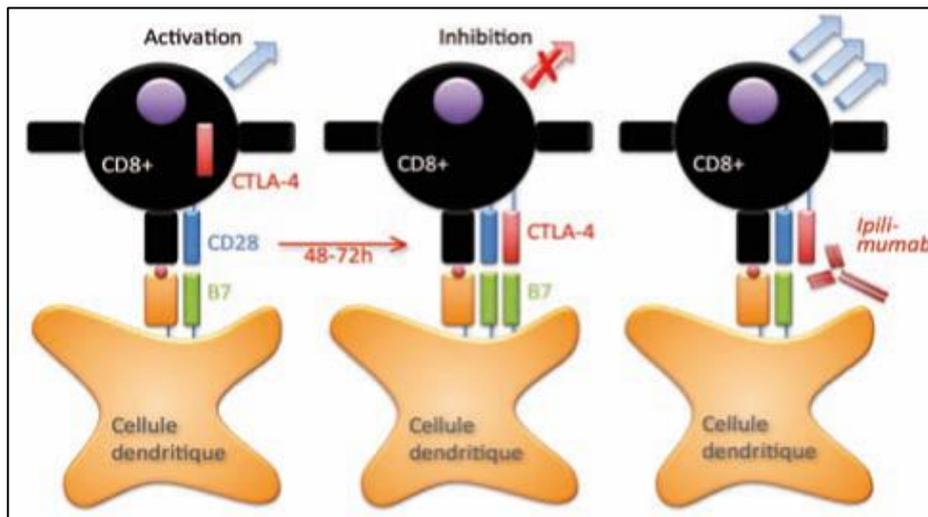


Figure 28 : Mécanisme d'action de l'ipilimumab [48]

Ce traitement a été approuvé par la HAS le 13 juillet 2011 dans le traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique) chez les patients adultes ayant déjà reçu un traitement.

Il présente une efficacité supérieure aux traitements présentés précédemment car il améliore la survie globale du patient. En effet, cette survie globale de 11,2 mois en association avec la dacarbazine par rapport aux 9,1 mois de survie obtenus avec la dacarbazine en monothérapie. Néanmoins, ce médicament présente une mauvaise tolérance avec prurit, rash, diarrhée, colites, élévation de l'activité des transaminases et manifestations endocriniennes auto-immunes.

De plus, le Comité Economique des Produits de Santé n'a toujours pas attribué un prix acceptable pour le laboratoire, et le produit ne peut donc être délivré aux patients en dehors des essais cliniques. [84]

### ***Les thérapies ciblées***

Comme nous avons pu le voir précédemment, de nouvelles cibles thérapeutiques ont été découvertes récemment. Parmi celles-ci, la mutation BRAF semble être la plus intéressante et une première spécialité produite par le laboratoire Roche a été mise sur le marché en mai 2012, le Zelboraf<sup>®</sup> (vémurafénib). Cette molécule est indiquée en monothérapie dans le mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600. De plus, d'autres molécules sont en développement par le laboratoire GlaxoSmithKline : l'une ciblant la mutation BRAF (le dabrafenib), l'autre la mutation MEK (le trametinib), et apparaîtront sur le marché en 2014.

Ainsi, comme l'expression des gènes dans le mélanome est mieux comprise, les patients seront sélectionnés en fonction des caractéristiques moléculaires et génétiques de la tumeur. Ces traitements entrent donc dans une stratégie de médecine personnalisée qui doit limiter l'échec d'un traitement.

## *Perspectives*

Au moment du lancement de Zelboraf<sup>®</sup>, Ipilimumab est la seule molécule active disponible sur le marché.

Par contre, à partir de cette date une nouvelle spécialité médicamenteuse est susceptible d'arriver sur le marché du mélanome métastatique chaque année.

Ainsi, des thérapies utilisant le même mode d'action que Zelboraf<sup>®</sup> seront lancées par GSK au Q1 2014 et des Inhibiteurs de la voie Mek seront lancés à partir de 2015 pour préparer l'arrivée des associations d'inhibiteurs de BRAF et de Mek, appelées combos [48]

Zelboraf<sup>®</sup> aura donc 2 ans pour démontrer son efficacité en vie réelle et s'implanter en tant que traitement de référence dans le mélanome métastatique afin de servir de base pour les futurs combos et de montrer l'expérience du laboratoire Roche dans ce domaine.

### 3.2 Vémurafénib : Stratégie de lancement d'une avancée thérapeutique majeure

Nous savons qu'une part importante de la réussite du lancement d'un produit repose sur les caractéristiques de ce produit. Une innovation doit apporter une valeur ajoutée par rapport à l'existant.

De l'analyse contextuelle faite précédemment, nous en avons tiré différents éléments, qui peuvent être des barrières à la réussite du lancement de Zelboraf<sup>®</sup> dans cette indication mais aussi des points positifs sur lesquels le laboratoire Roche s'est appuyé pour réussir son lancement.

Nous allons donc examiner quels sont les points forts du traitement Zelboraf<sup>®</sup> et ses avantages par rapport aux traitements existants.

#### 3.2.1 Une nouvelle cible thérapeutique

Zelboraf<sup>®</sup> est la première thérapie ciblée en onco-dermatologie. Elle cible la protéine BRAF mutée V600 pour empêcher la prolifération incontrôlée des cellules tumorales (voir 3.1.2.1)

Pour que Zelboraf<sup>®</sup> puisse être prescrit, la mutation doit être préalablement validée par un test de diagnostic. Cette spécialité apporte donc une première innovation au niveau de son mode d'action, entraînant un attrait important de la communauté scientifique pour le produit.

### 3.2.2 Des caractéristiques produits fortes

Zelboraf<sup>®</sup>, en plus d'être innovant par son mode d'action, possède une efficacité importante et une simplicité d'utilisation plus grande que le traitement de référence la dacarbazine.

Cette efficacité repose sur des études cliniques solides et significatives, effectuées pour permettre l'obtention de l'AMM, et appelées BRIM 2 et BRIM 3 :

- L'essai BRIM 2 est une étude clinique en phase II,
- L'essai BRIM 3, étude clinique en première ligne de phase III, a permis de comparer Zelboraf<sup>®</sup> au traitement de référence, la dacarbazine, et a montré que sur un volume de patients important (N=675) :
  - 63 % (p<0,0001) des patients traités avec Zelboraf<sup>®</sup> avaient une amélioration significative de la survie globale (13,2 mois) en comparaison avec la dacarbazine (9,6 mois). Ce qui représente une amélioration importante pour ce type de patient à un stade très avancé de la maladie.

Zelboraf<sup>®</sup> apporte aussi une amélioration de la survie sans progression de 5,3 mois comparativement à la dacarbazine.

Les résultats de ces études cliniques sont très importants pour démontrer l'efficacité de Zelboraf<sup>®</sup> aux professionnels de santé aux agences d'évaluation du médicament en vue de l'obtention de l'ASMR et du prix nécessaire à la commercialisation du produit.

En résumé, les études cliniques confirment chacune l'efficacité de Zelboraf<sup>®</sup> lui assurant la crédibilité de devenir le traitement de référence dans son indication. Néanmoins, ces études ont montré un profil de tolérance particulier avec des effets indésirables cutanés (photosensibilité) qui devront être gérés tout au long de la maladie.

En plus de son efficacité, Zelboraf<sup>®</sup> possède l'avantage d'être en administration par voie orale permettant d'améliorer la qualité de vie du patient par rapport à un traitement par injection.

Zelboraf<sup>®</sup> est donc un médicament qui a de nombreux atouts et qui répond aux attentes du secteur. De ce fait, quelle a été la stratégie mise en place pour apporter cette innovation le plus rapidement possible aux patients dans un contexte réglementaire tel qu'il a été défini précédemment et ainsi réussir son lancement ?

### 3.2.3 Une stratégie de lancement gagnante, un timing maîtrisé

Sachant que le temps est une variable clé dans le lancement d'une innovation, Zelboraf<sup>®</sup> doit s'établir rapidement comme le traitement de référence dans son indication et permettre au laboratoire de devenir un acteur incontournable et crédible dans l'oncodermatologie. Pour ce faire, il a fallu mettre en place une stratégie de développement rapide permettant ensuite d'accélérer l'accès au marché.

#### 3.2.3.1 Un développement clinique rapide

La phase de développement clinique est une phase critique dans le lancement de produit car le taux d'échec y est important et l'enchaînement des phases peut être ralenti.

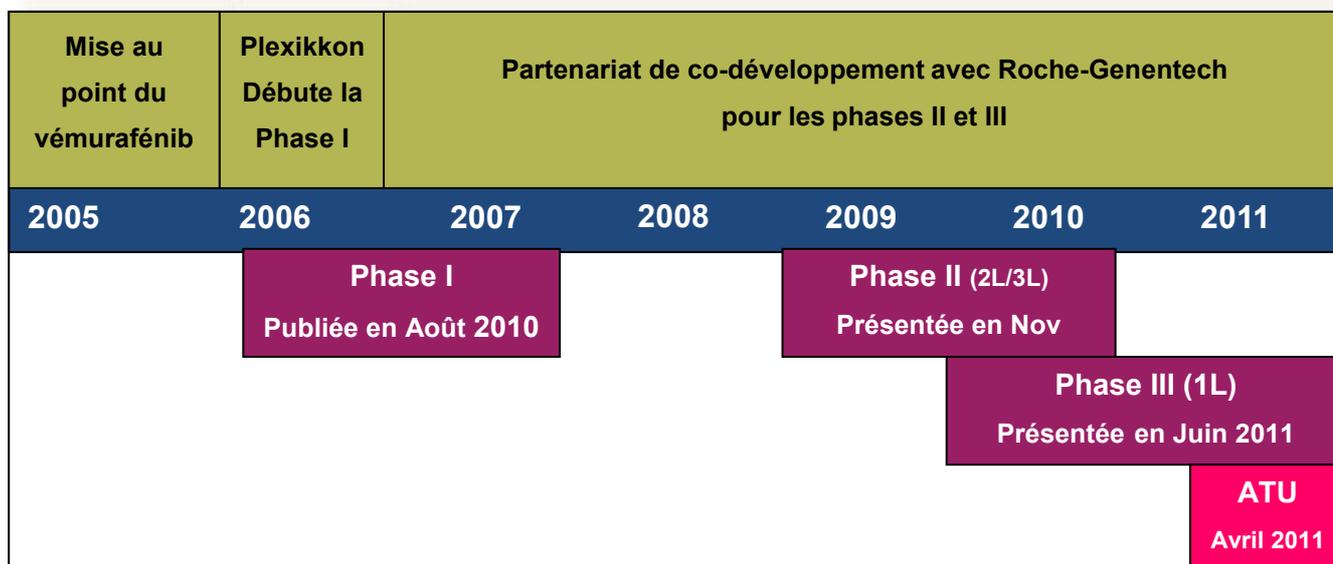


Figure 29 : Développement clinique du vémurafénib [48]

Or, dans le cas du vémurafénib, la figure 26 montre que de sa conception à la mise sur le marché, à travers une ATU (développée par la suite), il ne s'est écoulé que 5 années. Il s'agit donc d'un développement rapide qui a été permis, d'une part par un partenariat de co-développement entre Roche Pharma et Genentech (entité du groupe Roche) et, d'autre part par le choix de prendre le risque de faire simultanément les études cliniques de phase II et de phase III. Cette prise de risque a permis à Roche Pharma de mettre Zelboraf<sup>®</sup> rapidement à disposition des médecins et donc des patients grâce à une ATU décrite ci-après.

### 3.2.3.2 Un accès au marché accéléré : L'ATU, une exception Française

L'ATU est une procédure exceptionnelle, dérogatoire et temporaire qui permet l'accès des patients à des médicaments n'ayant pas d'AMM en France. Il peut s'agir de spécialités autorisées à l'étranger ou en cours de développement.

Une ATU est soumise à une autorisation préalable de l'ANSM qui repose sur les critères d'attribution suivants :

- traitement (et non investigation),
- maladie grave ou rare,
- pas d'alternative thérapeutique (avec AMM) disponible en France,
- efficacité et sécurité présumées,
- un bénéfice est attendu,
- impossibilité d'inclure dans un essai clinique (EC),
- durée limitée,

Il existe deux types d'ATU, nominative et cohorte.

L'ATU nominative est mise en place, pendant une durée limitée, pour un patient nommé désigné ne pouvant participer à un essai clinique à la demande et sous la responsabilité d'un médecin, pour un traitement dont l'efficacité et la tolérance ont été présumés en phase II.

Zelboraf<sup>®</sup> a permis l'accès au traitement rapide par l'ouverture d'une ATU nominative protocolisée, le 7 avril 2011, pour des patients atteints de mélanome métastatique muté *BRAF*<sup>V600</sup> en 2<sup>e</sup> ligne, c'est à dire en deuxième intention. Cette ATU a préparé l'ATU de cohorte.

L'ATU de cohorte est plus intéressante car elle est donnée pour un groupe de patients dans une indication précise à la demande du laboratoire qui s'engage à déposer une AMM. Le traitement utilisé a son efficacité et sa sécurité fortement présumés (phase III). Le laboratoire doit déposer un dossier avec le RCP, la notice et l'étiquetage du traitement. Cette ATU est délivrée pour une durée d'1 an renouvelable.

Zelboraf<sup>®</sup> a pu ouvrir une ATU de cohorte le 16 mai 2011 pour la même indication puis pour toutes les lignes de traitement le 22 août 2011.

Ces ATU ont permis un accès rapide au traitement à plus de 240 patients au 21 septembre 2011, permettant à 105 médecins dans plus de 56 centres d'utiliser la molécule avant sa commercialisation. L'ATU a donc permis au laboratoire Roche et aux médecins de collecter des données sur l'utilisation du traitement en vraie vie qui viennent s'ajouter aux données d'essais cliniques et seront des preuves supplémentaires pour l'obtention d'une AMM et pour l'évaluation du produit par le CHMP (SMR et ASMR)

En janvier 2012, 507 patients ont participé à ces ATU, et des communications en congrès ont pu être faites apportant des informations nécessaires à l'obtention de l'ASMR III et du SMR important. Pour que ces ATU soient possibles, le laboratoire Roche a mis en place une structure logistique entièrement dédiée à ces protocoles, « la cellule ATU ». Au niveau du laboratoire, ces ATU ont permis :

- d'augmenter l'expérience acquise sur la molécule en vue de son évaluation par le CHMP,
- de communiquer sur le traitement avant sa commercialisation,
- de connaître et de construire une relation avec les différents acteurs et experts,
- de gagner en notoriété, le laboratoire ayant choisi de délivrer le produit gratuitement lors de ces ATU.

### 3.2.4 Un test compagnon et des structures existantes

Nous avons vu précédemment, que Zelboraf<sup>®</sup> peut être uniquement prescrit à des patients dont le mélanome est porteur de la mutation *BRAF*<sup>V600</sup>. Pour que l'on sache si le patient possède la mutation, il faut faire un test de diagnostic de mutation (« testing ») et il faut que ce test soit d'une sensibilité importante pour qualifier la mutation.

#### 3.2.4.1 Le test compagnon

Le laboratoire Roche a donc mis en place, à travers sa filiale Roche Diagnostic, un test « compagnon » (Cobas 4800) capable de détecter la mutation *BRAF*<sup>V600</sup> avec un haut degré de sensibilité. Il y a donc une stratégie de synergie avec Roche diagnostic pour permettre une uniformisation des techniques et apporter les moyens de diagnostiquer la mutation.

### 3.2.4.2 Les plateformes de génétique moléculaire de l'INCa [85]

En France, l'accès aux tests moléculaires prédictifs déterminant l'accès aux thérapies ciblées se déploie dans 28 plateformes de génétique moléculaire (Annexe 7), soutenues par l'INCa (Institut National du Cancer) et la DGOS (Direction Générale de l'Offre de Soins) depuis 2006. La DGOS est un organisme d'état qui soutient des projets dont l'ambition est de contribuer au progrès médical. Ces plateformes regroupent plusieurs laboratoires appartenant à des établissements différents.

Zelboraf<sup>®</sup> sort ainsi dans un environnement favorisé car l'INCa a mis en place un programme de détection prospective des biomarqueurs (mutation *BRAF*<sup>V600</sup>) dans le mélanome. Les plateformes perçoivent donc une dotation financière leur permettant de réaliser ces tests à condition de ne facturer ces examens ni au patient, ni au prescripteur.

Ainsi le laboratoire Roche n'a pas à créer de structure pour mettre en place la détection de la mutation et peut profiter de ces aides financières pour promouvoir le « test compagnon » de Roche diagnostic. En effet, toutes les plateformes ne possèdent pas la même technique de détection, certaines étant plus fiables que d'autres, il est important que le laboratoire Roche insiste dans sa communication sur l'intérêt d'un test de bonne qualité pour que les patients ne passent pas à côté d'un traitement qui leur correspond.

### 3.2.5 Une stratégie de lancement complète adaptée à chaque cible

#### 3.2.5.1 Les acteurs de la prise en charge

De l'analyse contextuelle, nous pouvons extraire les acteurs principaux de la prise en charge du mélanome métastatique :

- Le médecin est le premier acteur car il reçoit le patient, pose le diagnostic, prescrit le traitement et a généralement participé aux essais cliniques. Sous le terme médecin sont compris les dermatologues, les oncologues et les radiothérapeutes.
- Les biologistes et pathologistes ont eux aussi un rôle très important dans la prise en charge du mélanome métastatique car ils vont analyser la tumeur et poser le diagnostic de mutation.
- Dernier acteur de la prise en charge au moment du lancement : le Pharmacien Hospitalier. Le traitement, au moment du lancement ne se délivrant qu'exclusivement à l'hôpital, le pharmacien a un rôle de conseil auprès du patient et dans le référencement du produit.

Ainsi, ces différents acteurs seront ciblés en fonction de leurs spécificités lors des différentes actions mises en place pour informer sur l'innovation thérapeutique.

### 3.2.5.2 Les analyses de perceptions

Les analyses de marché sont indispensables pour établir une stratégie de lancement qui répondra aux besoins. Le laboratoire Roche a donc commandé à des entreprises sous-traitantes des analyses de perception par les médecins pour connaître leur point de vue sur la molécule et surtout pour savoir dans quels domaines ils ont besoin d'une information pour statuer sur la thérapie.

De cette étude de perception, reçue en septembre 2011, donc bien avant le lancement commercial, la figure 27 montre que les médecins sont demandeurs de 2 grands types d'informations : des données d'efficacité (survie globale, recul, expérience...) et des données de tolérance (toxicité cutanée, qualité de vie...).

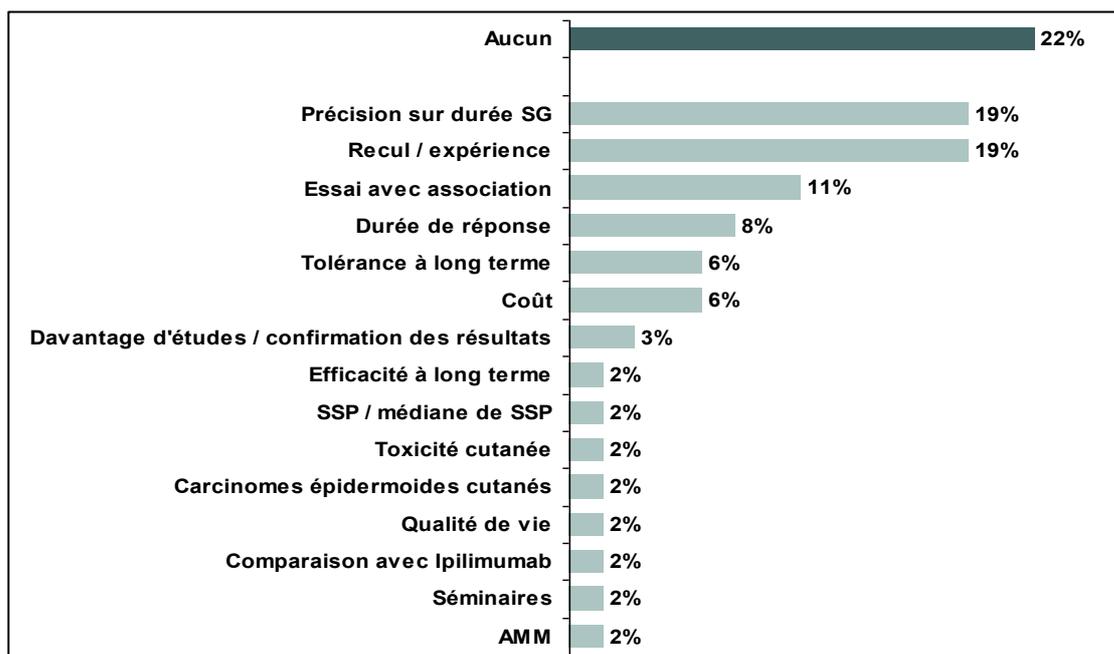


Figure 30 : Analyse du besoin des prescripteurs dans le mélanome métastatique [78]

De plus, l'analyse contextuelle montre que les biologistes trouvent les processus de diagnostic de la mutation encore trop lents (Annexe 8).

Le plan stratégique ainsi que les actions qui en découlent ont tenu compte de ces études pour répondre aux besoins de chaque acteur de la prise en charge.

### 3.2.6 Le Plan Marketing

Le plan marketing de Zelboraf<sup>®</sup> peut être divisé en 2 étapes :

- Une première étape avant l'obtention de l'AMM, qui est particulière car, sans AMM, le laboratoire ne peut communiquer sur sa molécule. Il s'agit donc uniquement d'opérations d'environnement destinées à informer sur la maladie, sur la mutation *BRAF* et sur l'expérience du laboratoire en oncologie. Ces opérations vont préparer la phase de lancement.
- La deuxième étape se met en place à partir de l'obtention de l'AMM Européenne le 17 février 2012 et qui se poursuit par le conditionnement commercial et la vente à l'hôpital le 2 avril 2012.

Avant de décrire les axes stratégiques et les opérations mises en place, nous allons définir les équipes terrains sur lesquels le marketing s'est reposé pour transmettre le message aux différents acteurs.

#### 3.2.6.1 Les équipes terrains

Au sein de ce laboratoire, trois équipes terrains existent, elles ne s'adressent pas aux mêmes cibles et n'apportent donc pas le même type de message.

- Les Assistants Scientifiques Hospitaliers (ASH) : leur rôle est d'aller voir les médecins et pharmaciens pour relayer les dernières informations sur le traitement et sur l'environnement de la thérapie. Ils ne peuvent apporter d'informations sur le médicament avant l'obtention de l'AMM. Ils sont au nombre de 11 délégués et rapportent directement à 5 Directeurs régionaux (DR) soit 2 ASH par DR.
- Les Médecins régionaux (MR) : leur rôle est d'informer sur l'environnement du médicament, de la maladie, avant l'obtention de l'AMM. Ils engagent un dialogue plus scientifique avec les médecins spécialisés dans la maladie et présentent les publications.

- Les Conseillers Scientifiques Biomarqueurs (CSB) : leur rôle est de véhiculer les messages sur la mutation et les méthodes de diagnostic de la mutation. Ils s'adressent principalement aux biologistes et anatomopathologistes.

Ces trois équipes ont donc des rôles bien distincts et des supports de communication leur seront dédiés afin de segmenter le message pour qu'il soit plus pointu et permette d'ouvrir un vrai dialogue scientifique avec chaque acteur.

Trois axes stratégiques ont été mis en place pour le lancement de Zelboraf<sup>®</sup>, nous allons décrire leurs objectifs et les opérations correspondantes. Ces trois axes sont restés les mêmes que ce soit avant ou après l'obtention de l'AMM.

### 3.2.6.2 Axes stratégiques et tactiques

#### *Axe 1 : Tester*

Cet axe s'inscrit dans le fait que le diagnostic de la mutation *BRAF* n'est pas toujours demandé par le médecin ou est demandé trop tôt et que les tests de diagnostic ne sont pas tous de qualité similaire.

De ce postulat, l'objectif du laboratoire Roche est simple : informer les médecins pour que la recherche de la mutation soit faite de façon systématique pour tous les mélanomes métastatiques avec un test de qualité sensible, spécifique et reproductible pour ne passer à côté d'aucun patient.

4 messages clés tirés de publications internationales et d'essais cliniques seront ainsi présentés :

- la Mutation *BRAF* est fréquente car présente dans 50% des mélanomes métastatiques,
- Zelboraf<sup>®</sup> est indiqué dans les mélanomes métastatiques porteurs de la mutation *BRAF*<sup>V600</sup> (quel que soit le sous-type),
- la mutation *BRAF* est un facteur de mauvais pronostic,
- il est primordial que le test soit réalisé rapidement.

## Opérations Pré AMM et post AMM :

Avant obtention de l'AMM : il n'est pas possible de communiquer sur la molécule, donc la communication se fait uniquement sur la mutation BRAF. Les outils présentés ci-dessous ont été mis en place et présentés avant obtention de l'AMM mais ils sont également utilisés au-delà.

- Le premier outil est un remis « Mutation BRAF, au cœur de la personnalisation de la prise en charge des mélanomes cutanés ». Ce remis a été écrit en collaboration avec un expert (Pr. Emile), il s'adresse à tous les acteurs de la prise en charge et il est présenté par les ASH et les CSB. Il explique le rôle de la protéine BRAF dans la survenue des mélanomes métastatiques, informe de la fréquence de cette mutation et démontre son probable facteur de mauvais pronostic. Ce remis a pour but d'informer les différents acteurs sur l'intérêt de tester rapidement les patients avec un mélanome métastatique.

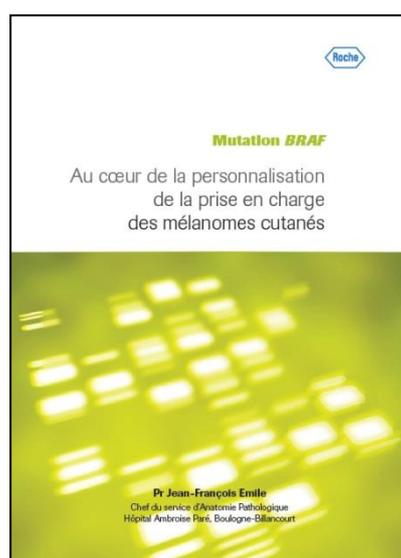


Figure 31 : Remis mutation BRAF [48]

- Un deuxième remis, « La recherche de la mutation BRAF, de l'épidémiologie à la technologie » est, lui, uniquement présenté par les CSB aux anapathologistes et aux biologistes.

Il comporte des informations chiffrées sur l'épidémiologie et sur l'aspect technique de la détection de la mutation.

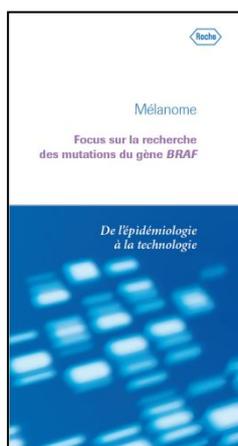


Figure 32 : Remis « recherche de la mutation » [48]

Le laboratoire Roche a mis en place un service, l'Information Médicale des Professionnels (IMP), qui permet d'envoyer aux professionnels de santé qui le désirent les dernières publications concernant les indications des produits du laboratoire. Ainsi, les ASH, CSB et MR proposent, lors de leur visite aux médecins de renvoyer via l'IMP deux publications internationales d'importance car traitant du pronostic péjoratif de la mutation BRAF [86] [87]

### ***Axe 2 : Traiter***

L'objectif de cet axe 2 est de faire de Zelboraf<sup>®</sup> le traitement de référence pour les patients atteints d'un mélanome métastatique muté  $BRAF^{V600}$ , et ce, dès la première ligne de traitement. Le laboratoire Roche devra donc informer le médecin sur l'efficacité du traitement qu'il propose.

Ainsi les messages clés seront :

- Zelboraf<sup>®</sup> est un traitement multi-ligne actif sur les 1<sup>ères</sup> et 2<sup>èmes</sup> lignes de traitements.
- Zelboraf<sup>®</sup> :
  - apporte une amélioration de la survie globale avec une médiane de 13,2 mois en 1<sup>ère</sup> ligne
  - une SSP plus que triplée (5,3 mois vs 1,6 mois avec DTIC)
  - un taux de réponse inégalé de près de 50%
  - un bénéfice clinique (RC + RP + MS) pour 85% des patients

## Opérations pré-AMM :

- Un remis « mélanome cutané » (figure 30) est présenté aux dermatologues et oncologues. Il informe sur l'urgence de traiter car le mélanome métastatique est une maladie d'évolution rapide et que la fréquence de la mutation BRAF est importante chez ces patients.

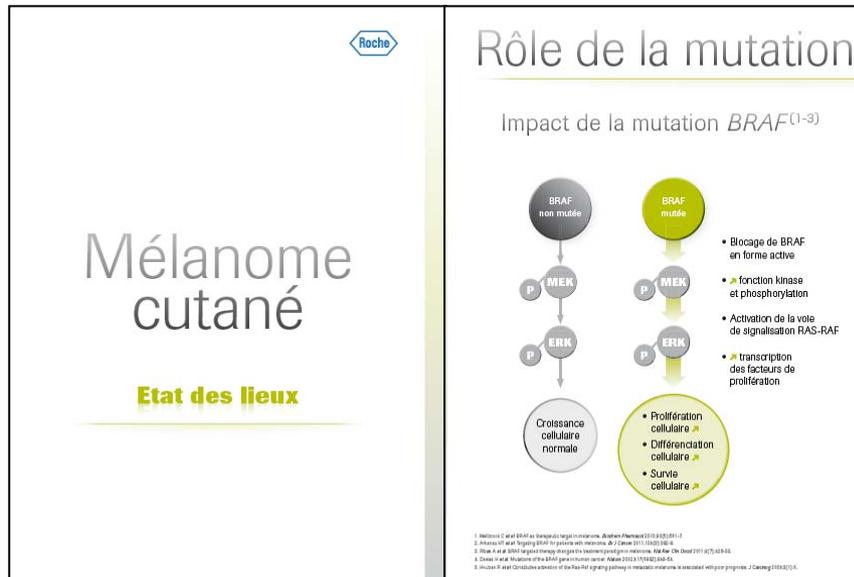


Figure 33 : Remis « mélanome cutané » [48]

- La classification TNM pour Tumeur, adéNopathies à distance et Métastases est un système international de classement des cancers selon leurs extensions anatomiques. Roche a donc créé un outil pratique (format règlette), appelé fiche TNM pour aider le médecin à classifier le type de cancer cutané.

Classification TNM du mélanome (7 <sup>ème</sup> édition)			
<b>Tumeur primitive (T)</b>			
T1	≤ 1 mm	≤ 0,5 mm de profondeur	≤ 1 mm de diamètre
T2	1,1-2 mm	≤ 0,5 mm de profondeur	≤ 2 mm de diamètre
T3	2,1-3 mm	≤ 0,5 mm de profondeur	≤ 3 mm de diamètre
T4	> 3 mm	≤ 0,5 mm de profondeur	≤ 4 mm de diamètre
<b>Extension lymphatique régionale (N)</b>			
N1	1 ganglion	≤ 0,5 mm de diamètre	≤ 1 mm de diamètre
N2	2 à 3 ganglions	≤ 0,5 mm de diamètre	≤ 2 mm de diamètre
N3	> 3 ganglions	≤ 0,5 mm de diamètre	≤ 3 mm de diamètre
N4	> 4 ganglions	≤ 0,5 mm de diamètre	≤ 4 mm de diamètre
<b>Métastases à distance (M)</b>			
M1a	Métastases cutanées, muqueuses, ganglionnaires et nodales		solitaires
M1b	Métastases cutanées, muqueuses, ganglionnaires et nodales		multiples
M1c	Chaque autre métastase		solitaire
M1d	Chaque autre métastase		multiple
<b>TNM combinés (TNM) et Stades</b>			
IA	T1 N0 M0		IA
IB	T2 N0 M0		IB
IC	T3 N0 M0		IC
IIA	T1 N1 M0		IIA
IIB	T2 N1 M0		IIB
IIC	T3 N1 M0		IIC
IIIA	T4 N0 M0		IIIA
IIIB	T4 N1 M0		IIIB
IIIC	T4 N2 M0		IIIC
IIID	T4 N3 M0		IIID
IIIE	T4 N4 M0		IIIE
IIIF	T4 N1 M1a		IIIF
IIIG	T4 N1 M1b		IIIG
IIIH	T4 N1 M1c		IIIH
IIII	T4 N1 M1d		IIII
IIIA	T4 N2 M1a		IIIA
IIIB	T4 N2 M1b		IIIB
IIIC	T4 N2 M1c		IIIC
IIID </td <td>T4 N2 M1d</td> <td></td> <td>IIID</td>	T4 N2 M1d		IIID
IIIE	T4 N3 M1a		IIIE
IIIF	T4 N3 M1b		IIIF
IIIG	T4 N3 M1c		IIIG
IIIH	T4 N3 M1d		IIIH
IIIE	T4 N4 M1a		IIIE
IIIF	T4 N4 M1b		IIIF
IIIG	T4 N4 M1c		IIIG
IIIH	T4 N4 M1d		IIIH

Figure 34 : Fiche TNM [48]

## Opérations post-AMM :

Dès l'obtention de l'AMM, les délégués vont pouvoir présenter le traitement. Pour ce faire, ils vont se servir d'un aide de visite (ADV) (figure 32), document qui regroupe des informations sur le mécanisme d'action de la molécule, et en démontre l'efficacité avec les deux études cliniques BRIM 2 et BRIM 3. Il comporte aussi des informations pratiques pour les médecins, telles que la posologie, et le bon usage.

The image shows a two-page document for Zelboraf® (vemurafenib). The left page features the Roche logo at the top, followed by the headline 'Pour une prise en charge personnalisée de vos patients (1)'. Below this is a photograph of a woman sitting on a bench in a museum-like setting with mannequins, with the text 'NOUVELLE AMM' and 'la 1<sup>ère</sup> ligne (2)'. At the bottom left, it states: 'Zelboraf® est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résectable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF<sup>V600E</sup>.' The right page also has the Roche logo and contact information. It features the headline 'NOUVELLE AMM' and 'la 1<sup>ère</sup> ligne (2)'. The main text reads: 'Zelboraf® est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résectable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF<sup>V600E</sup>.' Below this is a box stating: 'Traiter jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable.' and 'Zelboraf® 960 mg 2 fois par jour'. A list of key points follows: '• Une recherche de mutation BRAF<sup>V600E</sup> nécessaire avant d'initier le traitement.', '• Un traitement personnalisé permettant d'optimiser la prise en charge.', '• Une efficacité dès la 1<sup>ère</sup> ligne sur la survie globale, la survie sans progression et le taux de réponse.', '• Un profil de tolérance spécifique : les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les arthralgies, la fatigue, les éruptions cutanées, les réactions de photosensibilité, les rashées, l'alopecie et le prurit ainsi que des carcinomes épidermoïdes.' The Zelboraf® logo is at the bottom right.

Figure 35 : Aide de visite Zelboraf® [48]

Cet outil est accompagné d'une fiche posologique qui est un ADV en format poche comportant les mentions légales et qui doit obligatoirement être remis au médecin.

De plus, un diaporama, conçu à partir des images de l'ADV est destiné à la présentation du traitement à l'hôpital en staff pluridisciplinaire.

### Axe 3 : Se différencier

L'objectif de cet axe est de permettre à l'innovation de se différencier par rapport aux traitements existants. Zelboraf® est la première thérapie ciblée en onco-dermatologie permettant à chaque patient présentant une mutation Braf d'avoir un traitement personnalisé pour plus d'efficacité.

Les messages clés délivrés sont :

- Zelboraf<sup>®</sup> est aujourd'hui la 1<sup>ère</sup> et seule thérapie ciblée qui améliore la survie globale des patients dès la 1<sup>ère</sup> ligne,
- Zelboraf<sup>®</sup> est une thérapie ciblée par voie orale,
- le laboratoire Roche, pionnier de la médecine personnalisée.

### **Opérations pré-AMM :**

Ces messages clés vont pouvoir être délivrés par différents moyens.

Le recto du remis « mélanome cutané » va contenir des informations sur l'intérêt prioritaire du laboratoire Roche d'innover en permanence ainsi que sur son expertise dans la médecine personnalisée.

Ces informations sont reprises dans un diaporama destiné à être présenté à des dermatologues qui connaissent moins le laboratoire Roche, car Zelboraf<sup>®</sup> est le premier traitement faisant partie de leur spécialité.

### **Opérations post AMM :**

Le remis patient « mon traitement et moi » (figure 33) est un autre service proposé par le laboratoire Roche. Il s'agit d'un carnet de correspondance entre les acteurs de la prise en charge de la maladie et le patient.

Il comporte des informations sur les professionnels de santé qui sont en relation avec le patient. Il donne des conseils pratiques au patient sur la prise en charge de son traitement et ses effets indésirables et permet au patient d'y indiquer la survenue d'effets indésirables ainsi que son état de santé entre chaque consultation avec le médecin. Il s'agit donc d'un outil différenciant qui a valeur de service permettant au patient de mieux gérer sa maladie.



Figure 36 : Remis patient "mon traitement et moi" [48]

### **Les Réunions Pluridisciplinaires (RP) Tempo (TEsting BRAF & Mélanome métastatique : pour une Prise en charge Optimale)**

Ces RP Tempo représentent le service le plus différenciant mis en place par le laboratoire Roche. Il s'agit de réunions pluridisciplinaires qui ont pour objectif d'améliorer le diagnostique mutationnel (ou « testing ») de communiquer sur l'arrivée de Zelboraf<sup>®</sup> et surtout de permettre un partage d'expériences locorégionales.

Ces RP ont différents thèmes, choisis par un comité de 6 experts reconnus, mélangeant oncologues, dermatologues et biologistes. Elles ont lieu dans plus d'une vingtaine de villes et permettent de réunir tous les acteurs de la prise en charge, de la France entière, et ainsi faire communiquer des experts ayant utilisé Zelboraf<sup>®</sup> en essais cliniques ou en ATU afin qu'ils échangent leur expérience avec des médecins ne l'ayant pas encore utilisé. Il s'agit aussi de communiquer grâce à des experts reconnus sur l'importance de diagnostiquer rapidement la mutation et trouver des solutions pour améliorer le testing.

#### **3.2.6.3 Relais de la communication**

En plus de ces RP Tempo qui permettent de relayer la communication sur Zelboraf<sup>®</sup> dans de nombreuses villes, d'autres relais de communication sont mis en place.

- ***Conférence de presse et réunion de lancement internationale***

L'AMM européenne de Zelboraf<sup>®</sup> obtenue en février 2012, le 8 mars une conférence de presse a été organisée pour annoncer le lancement de Zelboraf<sup>®</sup> et informer sur ce nouveau traitement et sur la révolution qu'elle apporte pour les patients atteints de mélanome métastatique.

Au moment du lancement commercial, une réunion de lancement international a été organisée à Paris les 24 et 25 avril. Etaient présents 350 médecins dont 50 français et des orateurs prestigieux de renommée internationale.

Cet évènement a permis de profiter d'une aura d'expertise internationale pour communiquer sur le lancement de Zelboraf<sup>®</sup> avec des informations de grande valeur scientifique.

- ***Les congrès scientifiques***

Les experts français de cette pathologie peuvent participer à des congrès internationaux où des communications ont lieu sur le sujet, ce qui augmente leur niveau de connaissances sur la maladie et le traitement et, de rester en France, experts de la maladie, afin de pouvoir faire améliorer les pratiques dans notre pays.

De plus, l'organisation de symposium en France où des experts reconnus prennent la parole devant d'autres médecins permet de communiquer sur l'efficacité de l'innovation thérapeutique en présentant les dernières études mais aussi en abordant des sujets différenciant tels que les dernières données sur la maladie et les perspectives des années à venir.



Figure 37 : Récapitulatif des congrès en 2012 [48]

Ce lancement a été une réussite car le laboratoire a dépassé ses objectifs fixés pour le diagnostic de la maladie et la pénétration du marché du mélanome métastatique. Néanmoins, le laboratoire doit continuer cette dynamique pour gérer l'après lancement et établir Zelboraf<sup>®</sup> comme traitement de référence permettant de faciliter le lancement des futures innovations au bénéfice des patients.

Ainsi, le laboratoire Roche a pris en compte les facteurs clés de succès analysés dans la partie 2 dans sa stratégie de lancement de Zelboraf<sup>®</sup>. En effet, en mettant en place une stratégie globalisée avec de la transversalité et en prenant en compte tous les acteurs de la prise en charge, le laboratoire a su apporter de la cohérence au lancement de Zelboraf<sup>®</sup> lui permettant de bénéficier d'une évaluation favorable des autorités de santé et de mettre rapidement à disposition des médecins l'innovation thérapeutique dans l'intérêt des patients.

## DISCUSSION

Ce travail apporte la démonstration que le marketing pharmaceutique n'est pas un marketing comme les autres bien qu'il puisse faire appel aux bases théoriques du marketing pour faire passer des messages clés en rapport avec le traitement promu par un laboratoire. En effet, le produit final est le médicament et le consommateur est un patient. Ainsi, le laboratoire a un devoir d'efficacité vis-à-vis du patient et doit être irréprochable. C'est pour cette raison que de nombreuses mesures ont été prises pour encadrer la promotion d'une nouvelle molécule thérapeutique et pour contrôler la valeur scientifique et donc la significativité des informations sur la maladie et le traitement présentés aux médecins et aux patients. Le durcissement de la réglementation et la mise en place de nouvelles lois avaient commencé bien avant les scandales médiatiques récents qui portent sur des molécules anciennes, justement retirées du marché. Ainsi, depuis l'affaire retentissante du Médiator<sup>®</sup>, il y a eu une telle augmentation des standards réglementaires que même si un laboratoire avait des intentions néfastes, il ne pourrait agir cela rejallirait sur sa notoriété. Or, la notoriété ou crédibilité d'un laboratoire devient une valeur extrêmement précieuse dans un environnement médiatique difficile.

L'industrie pharmaceutique est donc à un tournant où le marketing tel qu'on peut le concevoir dans un autre domaine disparaît au profit d'une information médicale.

Il s'agit d'une relation gagnant-gagnant, où les outils « promotionnels » s'inscrivent dans une stratégie de services qui doit apporter une valeur ajoutée au médecin et l'aider dans la prise en charge de son patient, dans la mise à jour de ses connaissances et dans le bon usage du médicament. Ainsi, l'industrie pharmaceutique emprunte aux théories du marketing, des techniques de communication qui permettent par une stratégie globale de mettre en avant des messages clés, contrôlés par des organismes indépendants, pour aider le médecin à différencier une thérapeutique d'une autre et associer à un type de patient, une thérapeutique qui lui correspond. Ainsi, le laboratoire Roche, de par sa stratégie de niche et de médecine personnalisée, facilite la dispensation de ces messages car le médicament correspond à un patient bien identifié et cible une faible population de médecins. Il est donc possible de répondre concrètement aux besoins des médecins pour les aider dans la prise en charge de leur patient et dans la compréhension de la maladie afin de faire évoluer les pratiques et ceci au bénéfice du patient.

Néanmoins, de nouveaux modèles vont émerger et remettre en cause le lancement d'une nouvelle thérapeutique car la réglementation sur la visite médicale évolue. Actuellement, elle ne touche pas les médicaments à prescription initiale hospitalière, mais il est possible que dans le futur, la visite médicale ne soit plus permise aux laboratoires innovants et il faudra trouver d'autres relais de

communication pour informer les médecins des nouveaux traitements. Ainsi, il semble important d'intégrer les praticiens dès le développement clinique d'une nouvelle molécule pour qu'ils acquièrent une expérience du traitement et que ces experts deviennent ensuite les relais majeurs de l'information médicale dès la mise sur le marché de l'innovation afin de diminuer le besoin en délégués médicaux. De même, les sociétés savantes et associations de patients peuvent être le relais d'une information scientifique et peuvent nécessiter des services mis en place par les laboratoires dans l'intérêt du patient.

C'est ainsi que cette stratégie gagnant-gagnant où le patient y gagne en prise en charge et en efficacité de traitement, où le médecin y gagne en information médicale et en expérience avec l'innovation et où le laboratoire y gagne en notoriété, crédibilité et en différenciation de ces traitements avec d'autres présents sur le marché permettra la réussite du lancement d'une innovation thérapeutique.

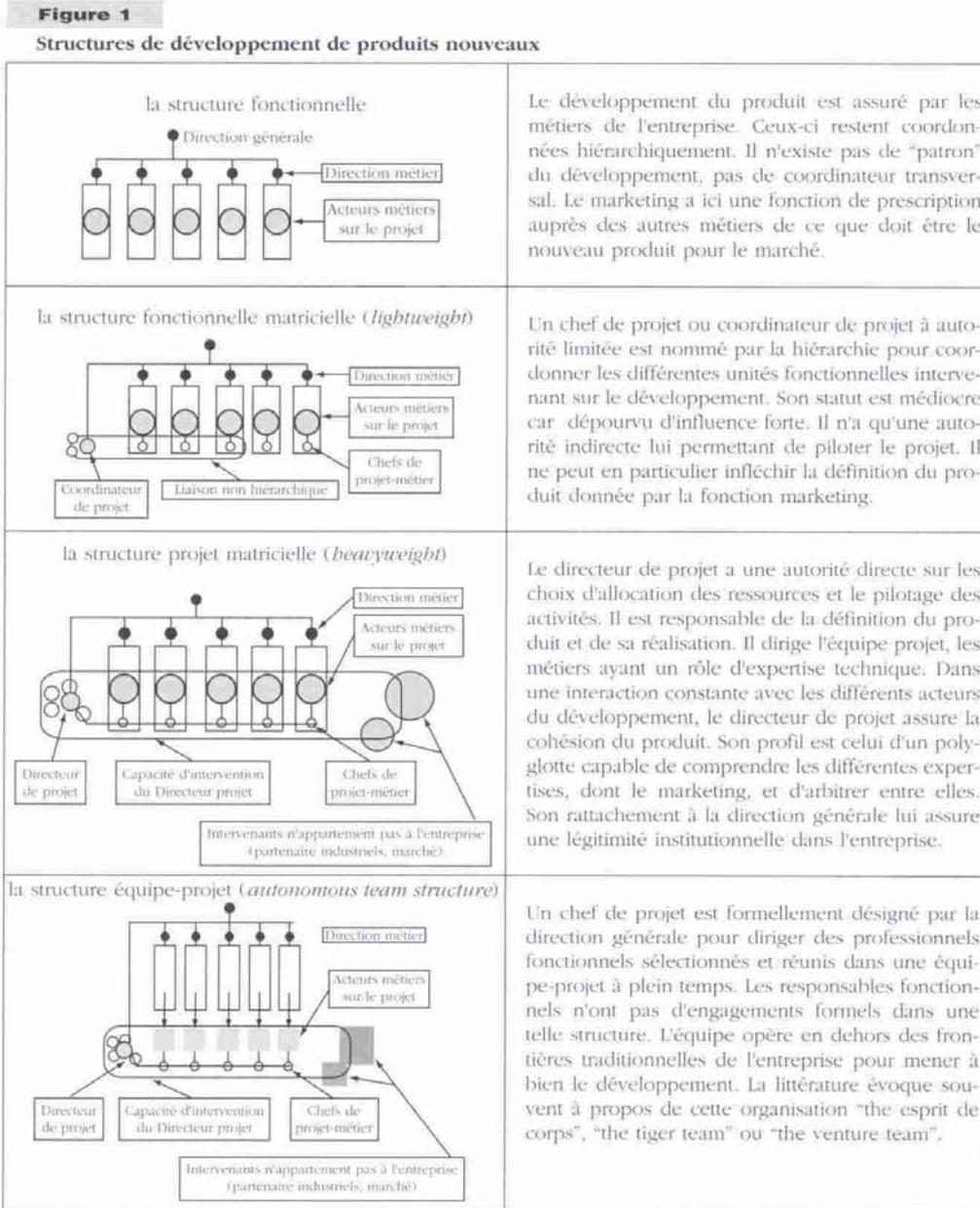
## CONCLUSION

L'environnement de l'industrie pharmaceutique est en pleine mutation. Il se complexifie et devient plus restrictif vis-à-vis des laboratoires pharmaceutiques. Ceux-ci doivent donc s'adapter à ces changements et c'est pour cela que nous avons proposé des éléments de stratégies à appliquer lors du lancement d'une innovation thérapeutique pour répondre à ces nouvelles exigences réglementaires tout en accélérant l'accès d'une nouvelle thérapeutique aux patients. Ces éléments de stratégies ont démontré leur potentiel à travers le succès récent du lancement du vémurafénib. Ainsi, dans le cadre d'une réelle innovation thérapeutique, nous avons démontré qu'un positionnement cohérent (choix d'une stratégie de niche), et un accès rapide au marché à travers un développement clinique performant avec la mise en place de programmes d'accès rapides aux traitements (ATU) sont deux facteurs indispensables au succès du lancement d'une innovation thérapeutique.

De plus, la mise en place d'une stratégie globalisée autour de services transverses et prenant en compte tous les acteurs de la prise en charge avec un message adapté pour chacun est aussi un élément concourant à la réussite du lancement. Cette stratégie apporte une différenciation par rapport à un marketing promotionnel classique en améliorant la réceptivité du message et en permettant d'éduquer efficacement les acteurs à ces nouveaux traitements complexes.

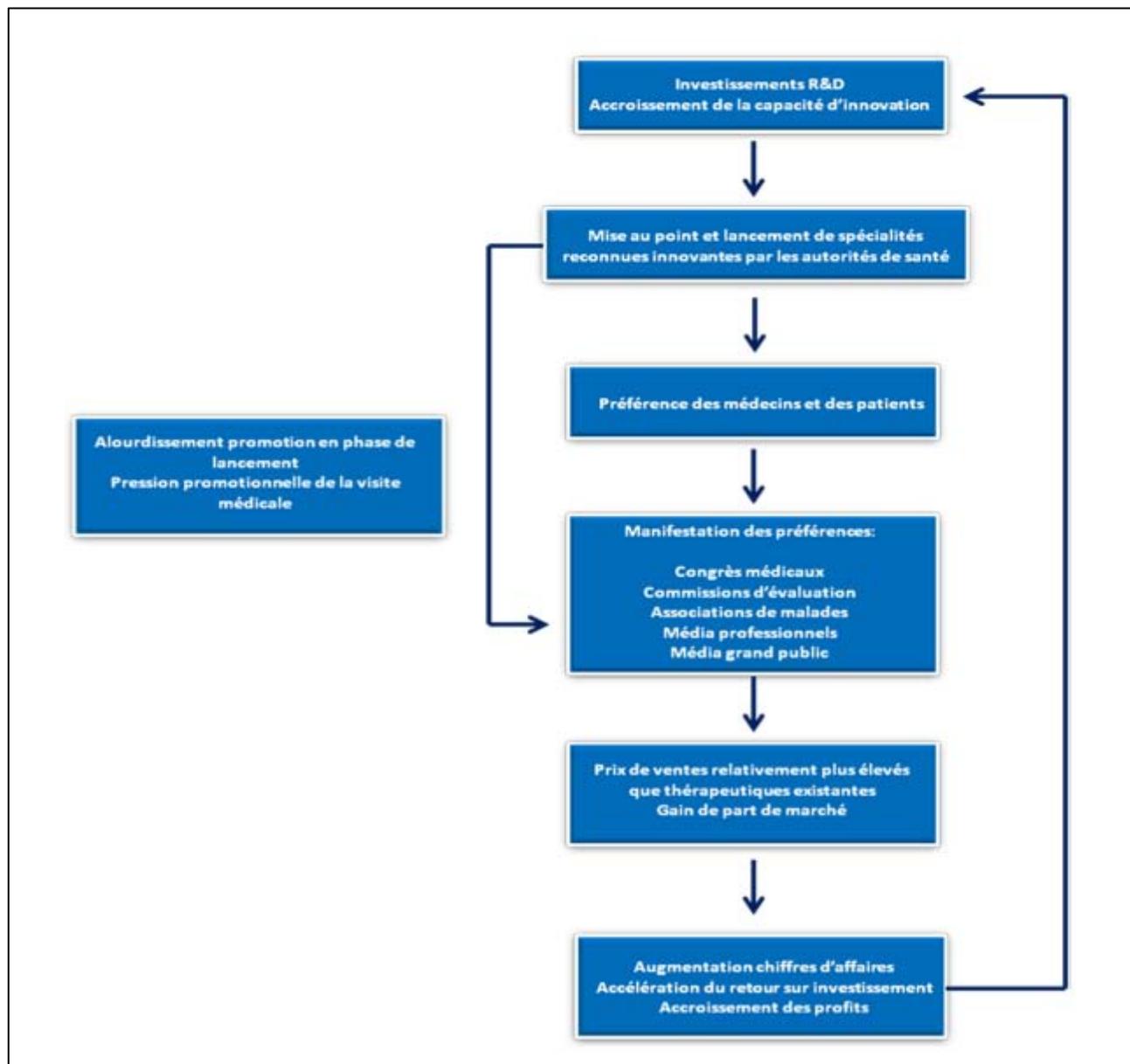
Néanmoins, ces stratégies ne seront vraiment efficaces que si l'innovation thérapeutique possède à la base des caractéristiques réellement différenciantes apportant une plus-value permettant de combler un besoin médical non satisfait, d'où le choix, dès le développement, de se diriger vers une stratégie de niche. Ainsi, ces facteurs clés de succès rentrent dans une stratégie gagnant-gagnant car la réussite du lancement de l'innovation thérapeutique va profiter en premier lieu aux patients et aux médecins en permettant un accès rapide et sûr à l'innovation thérapeutique comblant des besoins médicaux importants.

Annexe 1 : Différents modèles de structures d'équipes

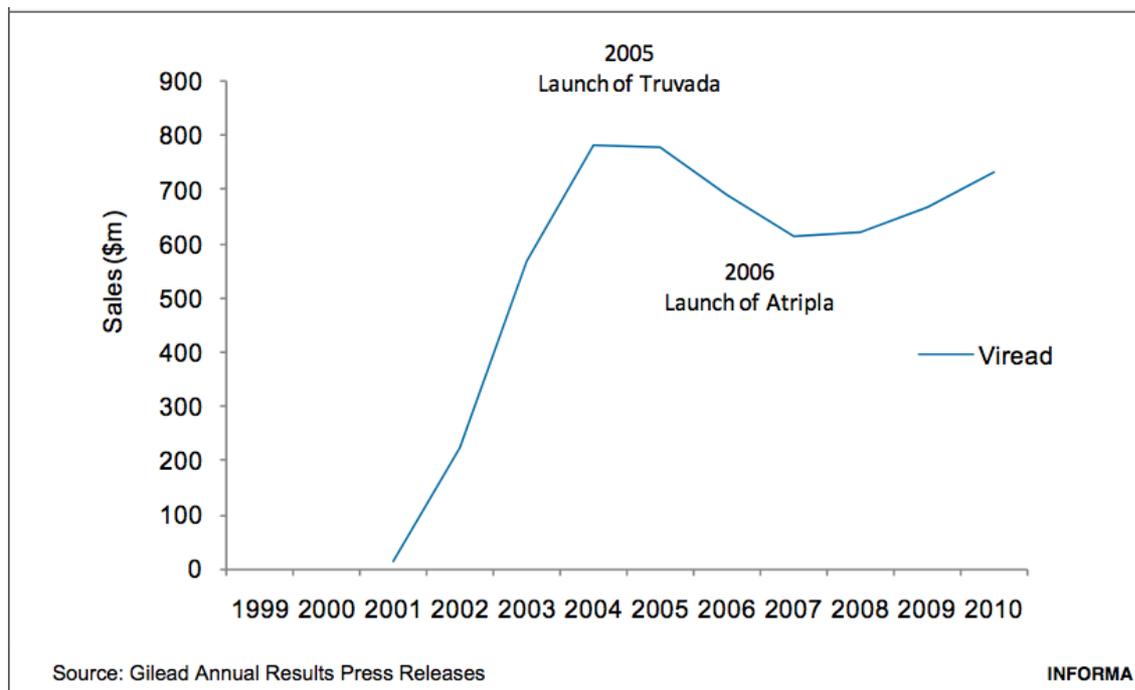


Source : Garel (1999)

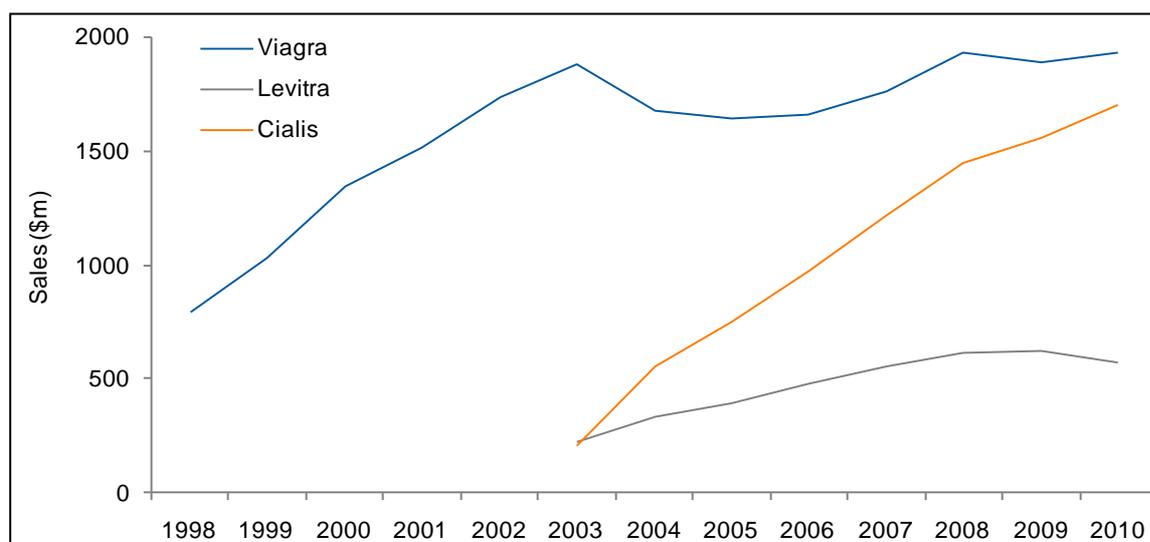
## Annexe 2 : Le cercle vertueux de l'innovation thérapeutique



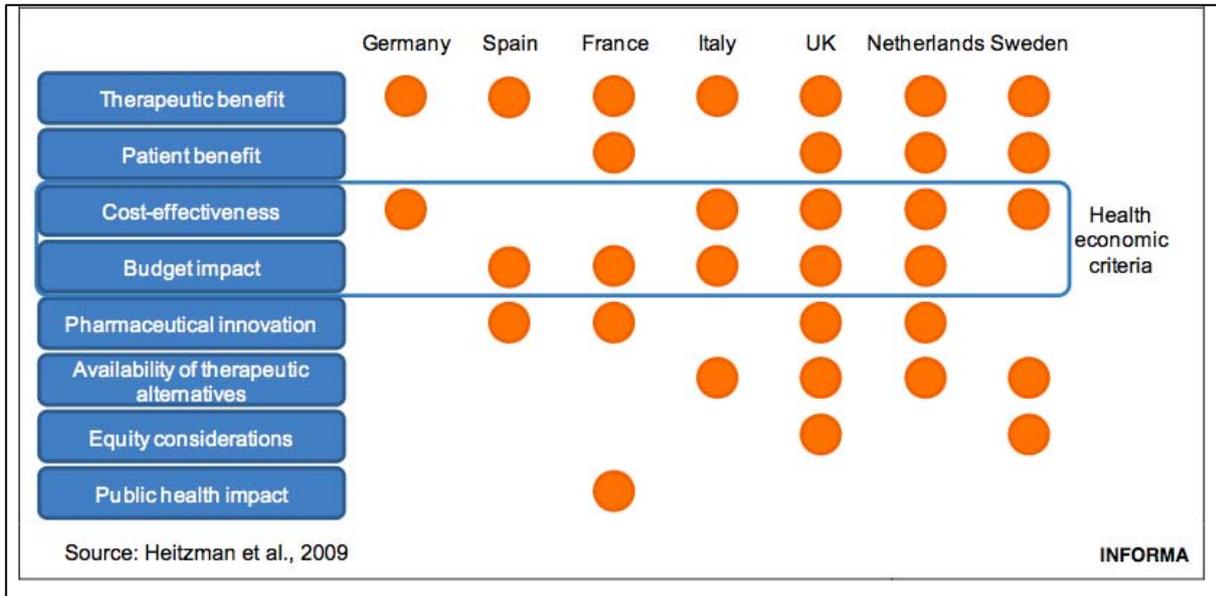
### Annexe 3 : Ventes globales de Viread en millions de dollars de 2001 à 2010



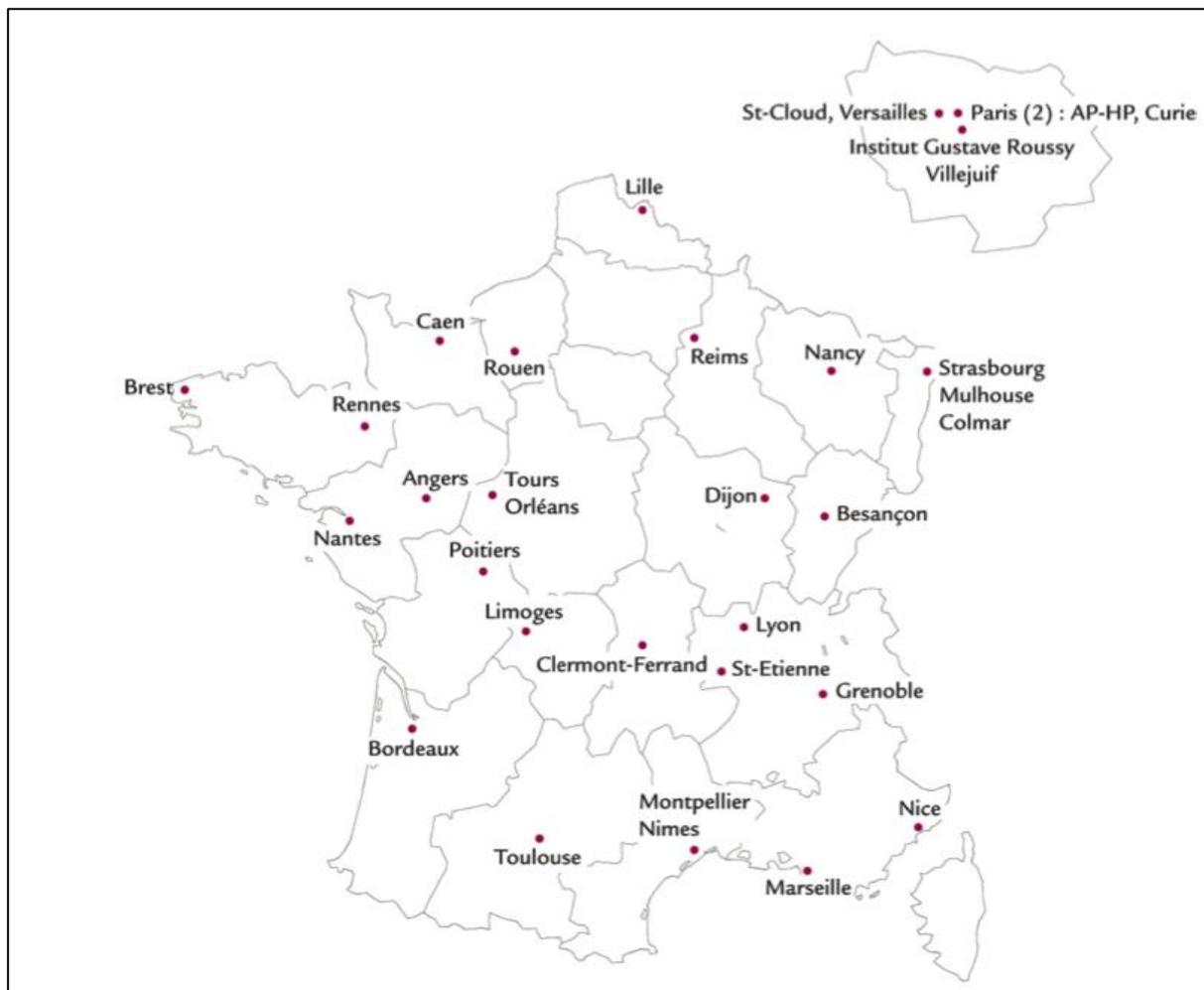
### Annexe 4 : Pénétration du marché des troubles érectiles par Cialis



## Annexe 5 : Les critères d'accès aux marchés requis par les agences nationales en Europe.



## Annexe 6 : Les plateformes de génétique moléculaire de l'INCA en 2012



## Recherche de la mutation BRAF V600

- Recherche de la mutation BRAF V600 chez les patients avec un mélanome de stade IV ou de stade III inopérables (n=64)

Q.37 Aujourd'hui, faites-vous la recherche de cette mutation chez les patients avec un mélanome de stade IV ou de stade III inopérables que vous prenez en charge ?

Q.38 A quel moment faites-vous cette recherche de mutation ?

➔ Par ailleurs, 16% des médecins font la recherche de la mutation chez les mélanomes non métastatiques.

Cas dans lesquels la recherche est envisagée :

- En rechute : n=2
- Patients jeunes / < 70 ans : n=2
- Mauvais pronostic : n=1



%V	Total (n=53)	Recherche réalisée dans certains cas (n=5)	Recherche réalisée systématiquement (n=48)
Dès le diagnostic	77%	-	85%
Après passage en RCP	23%	100%+++	15%---

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] Le Portail Microfinance. [Online].  
[www.lamicrofinance.org/resource\\_centers/diversification/etapes](http://www.lamicrofinance.org/resource_centers/diversification/etapes)
- [2] BOYER L., "Innovation et lancement de nouveaux produits," Mémoire 2007.
- [3] Alsace Agence Regionale de l'innovation. [Online]. <http://www.ari-alsace.eu/definition-de-l-innovation/>
- [4] LANDREVIE et LINDON, *Mercator.*: Dalloz, 2010.
- [5] COOPER G Robert, *Winning at new products : Accelerating the process from idea to launch.*, 2001.
- [6] MEDVETCHI DAHAN M. et al, "Les stratégies de lancement de nouveaux produits dans le secteur des télécommunications : le cas de l'iphone d'apple," *Revue française du marketing*, no. 222, pp. 1-5, Mai 2009.
- [7] NOAILLE P., "Notes pour les journées RRI (Réseau de Recherche sur l'Innovation1) du 2 et 3 septembre 2010," , 2010.
- [8] ABC-netmarketing. (2011) Definitions marketing. [Online]. <http://www.definitions-marketing.com/Definition-Lancement-produit>
- [9] Wikipedia. [Online] [http://fr.wikipedia.org/wiki/Cycle\\_de\\_vie\\_\(commerce\)](http://fr.wikipedia.org/wiki/Cycle_de_vie_(commerce))
- [10] DAROUX A., *Innovation Marketing*, HEC, Ed., 2012.
- [11] KAMANI C., "Analyse de la phase de lancement du nouveau produit Laicran au sein de la Camlait SA," ENSET, 2008.
- [12] SAVARY M. BANERJEE S., "How incumbent firms foster consumer expectations, delay launch but still win the markets for next generation products," vol. 7, pp. 445-481, 2009.
- [13] GIACHETTI C. et MARCHI G., "Evolution of firms' product strategy over the life cycle of technology-based industries: A case study of the global mobile phone industry, 1980-2009," *Business History*, vol. 52, no. 7, pp. 1123-1150, Dec. 2010.
- [14] KOTLER P. et KELLER K. MANCEAU D. DUBOIS B., *Marketing Management 12e édition.*, 2006.
- [15] MULLER J. P., "Stratégie d'innovation, concurrence et performance des nouveaux produits," *Revue française de gestion*, pp. 57-74, 2008.
- [16] KANDEL N., "Le lancement de produits innovants, quelques enseignements tirés de l'expérience de CM International," 2011.

- [17] FERREIRA P., Développement et lancement de produits, 2003.
- [18] BATAIS L., "Le marché test en conditions réelles, portées et limites pour l'étude du lancement de nouveaux produits," *Décisions Marketing*, vol. 47, pp. 97-100, July 2007.
- [19] (2011) Les cartes mentales comme méthode de réflexion alternative. [Online]. <http://www.neotrouve.com/?p=113>
- [20] BUZAN T. et GRIFFITHS C., *Mind Mapping au service du manager.*: Eyrolles, 2011.
- [21] Wikipedia, 2011. [Online]. [http://fr.wikipedia.org/wiki/Carte\\_heuristique](http://fr.wikipedia.org/wiki/Carte_heuristique)
- [22] Google. Google Image. [Online]. [www.google.fr](http://www.google.fr)
- [23] XIN J., "First to market: Is technological innovation in new product development profitable in health care industries?," no. 127, pp. 129-135, 2010.
- [24] BOWMAN et GATIGNON H., "Determinants of competitor response time to a new product introduction," *Journal of Marketing Research*, vol. 32, no. 1, pp. 42-53, 1995.
- [25] CORSTJENS M. et al.(INSEAD), "New Product Success in the Pharmaceutical Industry: How Many Bites at the Cherry?," *Economics of Innovation and New Technology*, vol. 14, pp. 319-31, June 2005.
- [26] POIGNOT J., "Processus de développement de l'innovation et des nouveaux produits," 2007.
- [27] SHANKAR V., "New Product Introduction and Incumbent Response Strategies: Their Interrelationship and the Role of Multimarket Contact," *Journal of Marketing Research*, vol. XXXVI, pp. 327-344, 1999.
- [28] YANHONG H. Jin LI Y., "Racing to market leadership: Product launch and upgrade decisions," *Int. J. Production Economics*, no. 119, pp. 284-297, 2009.
- [29] MANCEAU D., "Les effets d'annonce préalables de nouveaux produits sur le marché : état des connaissances et propositions théoriques," *Recherche et Applications en Marketing*, vol. 11, pp. 39-55, 2007.
- [30] LOUIS A., "Incumbent firm's response to entry: Price, advertising, and new product introduction," vol. 17, pp. 527-555, 1999.
- [31] JACKIE LUAN Y. et SUDHIR K., "Forecasting Marketing-Mix Responsiveness for New Products," vol. XLVII, pp. 444-457, June 2010.
- [32] AZAN W., "La gestion par projets et le développements de produits nouveaux : une analyse du cas actilight," *Revue Française du Marketing*, no. 195, pp. 1-5, Nov. 2003.
- [33] LEEM. (2012, June) [www.LEEM.org](http://www.LEEM.org).
- [34] LEEM, "L'industrie pharmaceutique en France - Faits et chiffres 2009," 2010.

- [35] LEEM, "Réalités économiques 2011," 2012.
- [36] IRDES. [www.irdes.fr](http://www.irdes.fr). [Online].  
<http://www.irdes.fr/EspaceDoc/DossiersBiblios/HistoriquePolitiqueMedicament.pdf>
- [37] H.A.S. [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr). [Online]. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/definition\\_smr.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/definition_smr.pdf)
- [38] PwC, "Pharma 2020, imposer le futur, Quelle voie prendrez vous?," 2007.
- [39] Smart Pharma Consulting, "Le système de santé et le marché pharmaceutique français, quels enseignements pour les laboratoires pharmaceutiques ?," 2012.
- [40] Xerfi, "Les groupes pharmaceutiques dans le monde - Quels nouveaux modèles économiques et stratégies de croissance?," 2009.
- [41] Pharmaceutiques, , no. 174, Février 2010.
- [42] Xerfi, "Laboratoires pharmaceutiques," 2011.
- [43] SAFON M. et al. (2012, Sep.) [www.irdes.fr](http://www.irdes.fr). [Online].  
[www.irdes.fr/EspaceDoc/DossiersBiblios/HistoriquePolitiqueMedicament.pdf](http://www.irdes.fr/EspaceDoc/DossiersBiblios/HistoriquePolitiqueMedicament.pdf)
- [44] GRUBERT N., "Market Access Tracker France," 2010.
- [45] Eursostaf, "Le secteur pharmaceutique en France et ses perspectives à l'horizon 2012," 2009.
- [46] Boston Consulting Group, "Estimates of the overall costs of drug discovery and development," 2011.
- [47] PhRMA. Infographics. N°14. [www.PhRMA.org](http://www.PhRMA.org). [Online]. "[www.PhRMA.org/infographics](http://www.PhRMA.org/infographics)"  
[www.PhRMA.org/infographics](http://www.PhRMA.org/infographics)
- [48] Roche, "Sources internes," 2012.
- [49] "Formation CEPS Transparence," Document interne 2012.
- [50] EPPIA, "Patients W.A.I.T. Indicator," 2010.
- [51] POINT A., "Quelle organisation pour l'industrie pharmaceutique face à la crise de l'innovation? Le développement des Alliances Stratégiques," 2010.
- [52] SCRIP Insight, "Winning Product Launch Strategies," 2012.
- [53] KYLE M., "The Role of Firm Characteristics in Pharmaceutical Product Launches," *The Rand Journal of Economic*, vol. 37, pp. 602-618, 2006.
- [54] H.A.S, "Résumé des caractéristiques produit vémurafenib," 2012.
- [55] GARBE C. et al., *Eur J Cancer*, no. 46, pp. 270-283, 2010.
- [56] Wikanatomie. [Online]. "<http://www.wikanatomie.com/peau.php>"  
<http://www.wikanatomie.com/peau.php>

- [57] GARBE C., *Clin Dermatol*, no. 27, pp. 3-9, 2009.
- [58] WOODMAN SE. et al, *Biochem Pharmacol.*, 2010.
- [59] UONG A. et al, *J Cell Physiol*, no. 222, pp. 38-41, 2010.
- [60] ABBASI NR. et al, *JAMA*, no. 292, pp. 2771-2776, 2004.
- [61] H.A.S, "Stratégie de diagnostic précoce du mélanome," 2006.
- [62] IGR. www.IGR.fr. [Online]. [http://www.igr.fr/fr/page/melanomes\\_2303](http://www.igr.fr/fr/page/melanomes_2303)
- [63] www.skincarephysicians.com.
- [64] SEETHARAMU N. et al, *Oncologist*, no. 15, pp. 772-781, 2010.
- [65] INCa, "Mélanomes de la peau," 2010.
- [66] GLOBOCAN. (2009) GLOBOCAN report 2009 : Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008. [Online]. <http://globocan.iarc.fr>
- [67] PARKIN DM. et al, *CA Cancer J Clin*, no. 55, pp. 74-108, 2005.
- [68] DUMMER R. et al, *Ann Oncol*, no. 21, pp. 194-7, 2010.
- [69] I.N.V.S, "Epidémiologie du mélanome en France," 2011.
- [70] RIGEL DS. et al, *CA Cancer J Clin*, no. 60, pp. 301-316, 2010.
- [71] MARKOVIC SN. et al, *Mayo Clin Proc*, no. 82, pp. 364-80, 2007.
- [72] GOGGINS WB., *Cancer*, no. 97, pp. 639-643, 2003.
- [73] www. creapharma.fr. [Online]. <http://www.creapharma.fr/N1745/definition-rayons-uv.html>
- [74] AFSSET, "Rayonnements ultraviolets et santé," 2007.
- [75] www.e-cancer.fr. [Online]. [www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/melanomes-de-la-peau/les-facteurs-de-risques/lexposition-au-soleil-et-aux-uv-artificiels](http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/melanomes-de-la-peau/les-facteurs-de-risques/lexposition-au-soleil-et-aux-uv-artificiels)
- [76] National Comprehensive Cancer Network, "Clinical Practice Guidelines in Oncology : Melanoma," 2010.
- [77] FLAHERTY K. et al, *Cancer*, no. 116, pp. 4902-4913, 2010.
- [78] Kantar Health, "Prise en charge des mélanomes de stade III non résécables et de stade IV," 2011.
- [79] www.arcagy.org. [Online]. <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/donnees-generales.html>
- [80] BHATIA S. et al, *Oncology*, no. 23, pp. 488-493, 2009.
- [81] European Medicines Agency. www.ema.europa.eu.
- [82] wikipedia. [Online]. [fr.wikipedia.org/wiki/](http://fr.wikipedia.org/wiki/)

- [83] WEBER JS et al, *J Clin Oncol*, no. 26, 2008.
- [84] Clinical Trials. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).
- [85] INCa. [www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr). [Online]. <http://www.e-cancer.fr/soins/plates-formes-hospitalières-de-génétique-moléculaire>
- [86] HOUBEN R et al, "Constitutive activation of the Ras-Raf signaling pathway in metastatic melanoma is associated with poor prognosis," *Journal Of Carcinology*, 2004.
- [87] LONG GV et al, "Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma.," *Journal of Clinical Oncology*, 2011.
- [88] BACCARELLA C. et al, "Advertising for high-Technology Products in the Product Launch Phase A," *International Journal of Engineering Management and Economics*, vol. 1, pp. 249-68, 2010.
- [89] GASTALD C., "Poids économique des SMRi," Fiche technique 2005.
- [90] Le Portail Microfinance. (2012, July) Quelles étapes de développement de nouveaux produits? [Online]. [http://www.lamicrofinance.org/resource\\_centers/diversification/etapes](http://www.lamicrofinance.org/resource_centers/diversification/etapes)
- [91] KYLE K., "Pharmaceutical price controls and entry strategies," no. 89, pp. 88-99, 2007.
- [92] SAFON M. (2012, Sep.) [www.irdes.fr](http://www.irdes.fr). [Online]. [www.irdes.fr/EspaceDoc/DossiersBiblios/HistoriquePolitiqueMedicament.pdf](http://www.irdes.fr/EspaceDoc/DossiersBiblios/HistoriquePolitiqueMedicament.pdf)
- [93] MEDVETCHI DAHAN M. et al, "Les stratégies de lancement de nouveaux produits dans le secteur des télécommunications : le cas de l'iphone d'apple," *Revue française du marketing* , no. 222, pp. 1-5, Mai 2009.
- [94] SAVARY M. BANERJEE S., "How incumbent firms foster consumer expectations, delay launch but still win the markets for next generation products," *Quant Mark Econ*, vol. 7, pp. 445-481, 2009.
- [95] LOUIS A., "Incumbent firm's response to entry: Price, advertising, and new product introduction," *International Journal of Industrial Organization*, vol. 17, pp. 527-555, 1999.
- [96] AZAN W., "La gestion par projets et le développements de produits nouveaux : une analyse du cas actilight," *Revue Française du Marketing*, no. 195, pp. 1-5, Nov. 2003.
- [97] JACKIE LUAN Y. et SUDHIR K., "Forecasting Marketing-Mix Responsiveness for New Products," *Journal of Marketing Research*, vol. XLVII, pp. 444-457, June 2010.
- [98] MULLER J. P., "Stratégie d'innovation, concurrence et performance des nouveaux produits," *Revue française de gestion*, pp. 57-74, 2008.
- [99] KYLE K., "Pharmaceutical price controls and entry strategies," *The Review of Economics and Statistics*, no. 89, pp. 88-99, 2007.

- [100] KYLE M., "The Role of Firm Characteristics in Pharmaceutical Product Launches," *The RAND Journal of Economics*, vol. 37, pp. 602-618, 2006.
- [101] XIN J. et al., "First to market: Is technological innovation in new product development profitable in health care industries?," *Int. J. Production Economics*, no. 127, pp. 129-135, 2010.
- [102] Communauté de l'agglomération havraise. [Online]. [http://delia.agglo-lehavre.fr/delia-CMS/version\\_texte/page/all-1/article\\_id-260/article\\_principal\\_id-/folder\\_id-/topic\\_id-97/soleil-mode-d-emploi.html](http://delia.agglo-lehavre.fr/delia-CMS/version_texte/page/all-1/article_id-260/article_principal_id-/folder_id-/topic_id-97/soleil-mode-d-emploi.html)



N° d'identification :

**TITRE**

**LANCEMENT D'UNE INNOVATION THERAPEUTIQUE DANS UN  
ENVIRONNEMENT EN PLEINE MUTATION :  
ETUDE DE CAS DU VEMURAFENIB (ZELBORAF®)  
DANS LE MELANOME METASTATIQUE**

Thèse soutenue le 12 juillet 2013

Par M. Paul BRAVETTI

**RESUME :**

Ce travail, en trois parties, a pour but d'étudier comment réussir le lancement d'une innovation thérapeutique dans un environnement économique-règlementaire complexe et changeant. La première partie permettra de comprendre quelles sont les bases théoriques d'un lancement produit tous domaines confondus. Une deuxième partie ressortira les facteurs clés de succès du lancement d'une innovation thérapeutique à travers l'étude contextuelle de l'environnement pharmaco-économique. Enfin, une troisième partie étudiera la mise en application de ces facteurs clés de succès bénéfice des patients à travers un exemple concret et récent, le lancement du vémurafénib dans le traitement du mélanome métastatique.

**MOTS CLES : Lancement, innovation thérapeutique, mélanome, vémurafénib, marketing pharmaceutique**

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mme Francine KEDZIEREWICZ	Vice-doyen de la Faculté de Pharmacie de Nancy	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème 6

Thèmes	1 – Sciences fondamentales 3 – Médicament 5 - Biologie	2 – Hygiène/Environnement 4 – Alimentation – Nutrition 6 – Pratique professionnelle
--------	--	---