



Challenges et stratégies du lancement d'un médicament en oncologie, qui n'est pas first in class, sur un marché compétitif

Émeline Labbé

► To cite this version:

Émeline Labbé. Challenges et stratégies du lancement d'un médicament en oncologie, qui n'est pas first in class, sur un marché compétitif. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-03765531

HAL Id: dumas-03765531

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03765531>

Submitted on 31 Aug 2022

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives| 4.0 International License

THÈSE

PRÉSENTÉE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTÉ DE
PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 15 JUILLET 2022 à 16h

PAR

Mademoiselle Emeline LABBÉ

Né(e) le 30 décembre 1996 à Paris XVII^{ème} (75)

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

***« CHALLENGES ET STRATÉGIES DU LANCEMENT
D'UN MÉDICAMENT EN ONCOLOGIE, QUI N'EST
PAS FIRST IN CLASS, SUR UN MARCHÉ
COMPÉTITIF »***

JURY :

Président et Directeur :

Professeur Joseph CICCOLINI, Laboratoire de Toxicocinétique- Pharmacocinétique, Faculté de Pharmacie, Marseille

Membres :

Docteur Véronique ANDRIEU, Laboratoire de Pharmacie Galénique, Faculté de Pharmacie, Marseille

Docteur Maxime RAYNAUD, Pharmacien, Responsable stratégie et efficacité en oncologie, Pierre FABRE

Madame Marion REBILLARD, Chef de Produit Mélanome, Pierre FABRE

Liste des enseignants de la faculté de pharmacie



Màj : 13.12.2021

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Chloé SIMON
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC M. François DEVRED
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pierre REBOUILLON M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE	M. Jérémy MAGALON Mme Carole SIANI Mme Muriel MASI

ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN
---------	-----------------------

A.H.U.

PHARMACOTECHNIE	Mme Mélanie VELIER
-----------------	--------------------

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN M. Romaric LACROIX
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN Mme Sandra GHAYAD
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Amandine BONIFAY
----------------------------	----------------------

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

PRATIQUE OFFICINALE	Mme Emmanuelle TONNEAU-PFUG
---------------------	-----------------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL M. Quentin ALBERT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER M. Mathieu CERINO
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC M. Pascal PRINDERRE
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Valérie MAHIOU-LEDDER Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN M. Elnur GARAYEV

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ETHIQUE	Mme Laurie PAHUS
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA
DISPOSITIFS MEDICAUX	Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

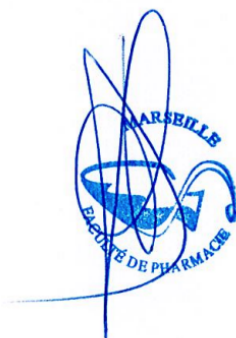
A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON M. Vincent NAIL
-----------------------------	------------------------------------

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire
Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie
Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 13 décembre 2021



LE DOYEN
F. DIGNAT-GEORGE

Remerciements

Au Professeur Joseph Ciccolini,

Qui a accepté d'être mon directeur et président de thèse. Je tenais à vous remercier pour vos précieux conseils et le temps que vous m'avez accordé dans la préparation de ma thèse.

Au Docteur Véronique Andrieu,

Pour votre présence dans le jury ainsi que pour votre encadrement et vos enseignements tout au long de mon cursus dans la filière industrie.

Au Docteur Maxime Raynaud,

Je te remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Merci pour ton aide précieuse lors de mon alternance et de ma prise de poste, mais aussi pour ta bonne humeur chez Pierre Fabre et tes nombreuses blagues.

A Marion Rebillard,

Qui a avant tout été ma manager pendant toute mon année d'alternance. Je te remercie pour ton accompagnement, ta bienveillance et tes conseils depuis mes débuts chez Pierre Fabre. Merci également pour ta gentillesse et nos nombreux échanges.

A mes parents, Delphine et Éric,

Merci d'avoir cru en moi et de m'avoir toujours fait confiance dans mes différents choix. Je peux dire que je suis fière d'en être là aujourd'hui et j'espère que vous le serez aussi.

A ma grand-mère Catherine et mon grand-père Baudouin,

Pour votre soutien sans failles et de nous avoir épaulés avec Maxence depuis notre enfance. Je peux vous dire que je n'aurais pas pu espérer de meilleurs grands-parents et je suis tellement fière que vous puissiez être avec moi dans ces moments si importants.

A mon frère Maxence,

Merci de m'avoir supportée pendant toutes ces années. Je suis fière d'avoir retrouvé mon petit maxou et de la relation que nous avons aujourd'hui.

A mon oncle Arnaud,

Que j'aurais aimé avoir à mes côtés en ce jour si important. Merci pour ces si belles années, tu resteras pour toujours mon cher parrain. Nos conversations me manquent énormément mais je sais que tu serais heureux de voir où j'en suis arrivée.

A mon arrière-grand-mère, Marie-Antoinette,

Qui n'a pas la chance d'être avec moi aujourd'hui. Mes pensées vont vers toi aujourd'hui car je sais à quel point tu serais fière de ta seule arrière-petite-fille.

A mon fidèle binôme Pauline,

Sans qui la PACES et les années de fac n'auraient pas été les mêmes. Merci d'être toujours à mes côtés aujourd'hui, je sais que le chemin ne fait que commencer.

A mes sanchos, Flora et Léa,

Pour ce trinôme diabolique, toujours infallible. Merci pour ces nombreux moments ensemble.

A Pauline et Laurie,

Mes fidèles copines, dans les meilleurs comme dans les pires moments. Merci d'avoir toujours été là et d'être là aujourd'hui, je sais que ce n'est que le début.

A mes amies de pharma, Léa et Marie,

Qui m'ont suivi à Paris dans cette nouvelle vie. Merci pour votre bonne humeur et pour nos soirées entre girls.

A ma team GEM, Margot, Victor, Amélie, Sarah-Julie, Suzy

Avec qui j'ai vécu une année riche en émotions, mais qui m'a permis de toujours garder la pêche. Merci pour ces nombreux fous-rires

A toi Floriane,

Qui a d'abord été ma tutrice puis une fidèle amie. Merci pour ton accompagnement depuis la PACES et pour nos nombreux moments passés ensemble.

A mes copines de Lycée, Lucile, Eva et Philippine,

A mes cousins, Louis et Olivier,

Pour votre soutien et nos nombreuses conversations. Merci pour ces nombreux moments en ardèche et ces randonnées au milieu de nulle part.

A Louis,

Merci pour ton support quotidien et pour le bonheur que tu m'apportes.

A toute l'équipe Pierre Fabre Oncologie, pour leur confiance et leur soutien quotidien.

L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

Table des matières

Introduction.....	12
Liste des abréviations.....	14
Table des figures.....	15
1. Figures	15
Partie 1 : Revue de la littérature	16
1. Cycle de vie du médicament.....	16
a. Recherche et développement.....	16
b. Autorisation de mise sur le marché	19
c. Taux de remboursement.....	24
d. Fixation du prix.....	25
e. Commercialisation du médicament	26
f. Le Product Lifecycle Management	26
2. Les enjeux de l'industrie pharmaceutique	27
a. La quête de l'innovation	27
b. Blockbusters & expiration des brevets	29
c. Retour sur investissement (ROI)	30
d. Contraintes réglementaires et d'accès au marché	31
3. Lancement sur le marché d'un médicament.....	32
a. Un modèle de lancement obsolète ?	32
b. Stratégies marketing	33
c. Stratégies de communication.....	36
4. L'oncologie : un département spécifique de l'industrie pharmaceutique	39
a. Dépenses en oncologie	39
b. Lancement de produit en oncologie	40
5. Focus sur le cancer de la peau et le mélanome.....	41
a. Le cancer de la peau.....	41
b. Le mélanome.....	43
Partie 2 - Analyse d'un lancement de produit : Braftovi® + Mektovi® dans le mélanome	52
1. Contexte.....	52
a. Mécanisme d'action.....	52
b. État des lieux du marché au moment du lancement	53
c. Autorisation de mise sur le marché de l'association.....	54
2. Réalisation d'interviews	54
3. Challenges à relever	55
4. Préparation des équipes	60
5. Fixation des objectifs.....	62
6. Stratégies de communication	63
a. Communication des équipes.....	63
b. Campagnes de communication.....	64
c. Place de Braftovi® + Mektovi® sur le marché des thérapies ciblées dans le mélanome	69
d. Points d'optimisation sur le lancement	71

<i>e. Best practices = bonnes pratiques.....</i>	<i>73</i>
<i>Partie 3 - Analyse du questionnaire sur le lancement d'un produit en oncologie.....</i>	<i>74</i>
<i>1. Contexte.....</i>	<i>74</i>
<i>2. Résultats et retour d'expérience de l'enquête.....</i>	<i>74</i>
a. Profils des répondants	74
b. Résultats.....	75
<i>Discussions & actions</i>	<i>82</i>
1. Les principaux challenges	82
2. Les best practices du lancement d'un produit en oncologie	82
3. Stratégies de communication	84
<i>Limites de la thèse</i>	<i>86</i>
<i>Conclusion</i>	<i>87</i>
<i>Bibliographie</i>	<i>88</i>
<i>Annexes</i>	<i>98</i>
<i>1. Annexe 1 : entretiens.....</i>	<i>98</i>
<i>2. Annexe 2 : questionnaire posté sur LinkedIn</i>	<i>99</i>
<i>Serment de Galien</i>	<i>103</i>

Introduction

L'industrie pharmaceutique est un acteur économique mondial majeur qui a notamment généré près de mille deux cent trois milliards de dollars de chiffre d'affaires en 2020¹. Ce secteur se caractérise par une forte activité de recherche et développement, dans laquelle les laboratoires investissent en permanence. On estime que cet investissement atteindra deux cent cinquante-quatre milliards de dollars américains en 2026.² C'est notamment ce financement majeur qui permet à l'industrie pharmaceutique d'être experte dans de nombreux domaines thérapeutiques tels que l'oncologie, les maladies infectieuses, la neurologie, l'hématologie ou les maladies respiratoires. Parmi ces différents domaines, l'oncologie occupe aujourd'hui une place très importante au sein des entreprises pharmaceutiques, que ce soit en termes d'image, d'innovation ou d'investissement. En effet, le cancer est l'une des premières causes de décès dans le monde, avec près de dix millions de décès en 2020.³ Si certains cancers semblent être moins meurtriers que d'autres, il n'en demeure pas moins que le cancer continue de tuer de nombreuses personnes chaque jour. L'oncologie, aussi connue sous le nom de cancérologie correspond à la spécialité médicale étudiant les tumeurs cancéreuses⁴. Cette dernière a connu une dynamique particulière ces dernières années et semble être de plus en plus attractive pour les investisseurs. Ainsi, de nombreuses sociétés pharmaceutiques et biotechnologiques ont décidé de développer leur pipeline en oncologie. Environ un quart des essais cliniques initiés en 2020 l'ont été en oncologie, ce qui en fait le domaine thérapeutique avec le plus gros pipeline en développement.⁵ En effet, l'arrivée de nombreuses innovations sur le marché, telles que les thérapies ciblées et les nouvelles générations d'immunothérapies, a complètement remodelé ce marché et changé la façon dont les patients peuvent être traités.⁶ Cela est particulièrement vrai pour le mélanome, qui est un type spécifique de cancer de la peau. En effet, ces dernières années, l'arrivée de nouvelles molécules sur le marché a complètement révolutionné la prise en charge de ce cancer. Malgré des avancées majeures en termes d'innovation et d'accès aux traitements, il n'en demeure pas moins que le cancer continue de progresser. La crise sanitaire du COVID-19, en particulier, a perturbé la prise en charge des patients dans le monde et a de surcroît entraîné un retard dans le diagnostic de nombreux cancers. Si la prise en charge du cancer a toujours été une priorité, il semble qu'elle deviendra encore plus importante dans les mois et les années à venir, en raison de

¹ (LEEM, 2021)

² (Evaluate Pharma, 2021)

³ (World Health Organization, 2022)

⁴ (République Française / INCA, 2022)

⁵ (EFPIA, 2018)

⁶ (LEEM, 2018)

l'absence de diagnostic ou de diagnostic trop tardif de certains cancers.⁷ Bien que l'industrie pharmaceutique soit déjà confrontée à de nombreux défis au quotidien, il semblerait que de nouveaux challenges apparaîtront dans les années à venir. En raison de l'investissement considérable, la pression de réussite des lancements de produits en oncologie est aujourd'hui plus forte que jamais pour les laboratoires. C'est notamment le cas du lancement de Braftovi® (encorafenib) + Mektovi® (binimetinib) dans le mélanome.

L'objectif principal de cette thèse est d'étudier les challenges et les stratégies permettant la réussite du lancement d'un produit en oncologie et plus particulièrement le cas d'un médicament n'étant pas first in class, sur un marché compétitif. La première partie de cette thèse se concentrera sur une revue de la littérature scientifique afin de comprendre le contexte auquel l'industrie pharmaceutique fait face lors du lancement d'un produit et plus particulièrement en oncologie. Afin d'avoir une vision plus concrète d'un lancement de produit, la deuxième partie de cette thèse étudiera plus précisément le lancement d'une association de thérapies ciblées (Braftovi® + Mektovi®) dans le mélanome. Enfin, cette thèse tentera de définir les bonnes pratiques à suivre pour lancer ce type de produit sur le marché, et notamment en France.

⁷ (Chaffin Z. , 2021)

Liste des abréviations

AAC: Autorisation d'accès compassionnel
AAP: Autorisation d'accès précoce
AMM : Autorisation de mise sur le marché
ANSM: Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ATU : Autorisation temporaire d'utilisation
B+M : Braftovi[®] (encorafenib) + Mektovi[®] (binimetinib)
CCP: Certificat Complémentaire de Protection
CEPS : Comité Économique des Produits de Santé
CMS : Concerned Member State = État membre concerné
CPC: Cadre de prescription compassionnel
CPP : Comité de Protection des Personnes
CRC: Cancer Colorectal
CRO : Contract Research Organization = société de recherche contractuelle
DCP : procédure décentralisée
ER: Rapport d'évaluation
HAS: Haute Autorité de Santé
MRP : Mutual Recognition Procedure = Procédure de reconnaissance mutuelle
NOEL : No Observable Effect Level
NOAEL: No Observable Adverse Effect Level
OECD: Organisation de coopération et de développement économique
MSL: Medical Science Liaison = RMR : responsable médical en région
PET: Tomographie par émission de positons
PFO: Pierre Fabre Oncologie
PLM: Product life cycle Management = cycle de vie du produit
R&D : Recherche et développement
RMR: Responsable médical en région
RMS : Reference Member State = État membre de référence
ROI: Retour sur investissement
RMS: Etat membre de référence
RTU: Recommandation temporaire d'utilisation
T+M: Tafinlar[®] (trametinib) + Mekinist[®] (dabrafenib)
UV: Rayons ultraviolets

Table des figures

1. Figures

Figure 1- Cycle de vie du médicament (European Commission, 2019).....	16
Figure 2- Les différentes phases de recherche et développement en Europe (EFPIA, 2018)	17
Figure 3 – Triangle d’organisation du CTD (ICH, 2021)	20
Figure 4 - Réforme de l'accès dérogatoire aux médicaments (Omedit, 2022).....	23
Figure 5 - Circuit du médicament : accès au remboursement et fixation du prix.....	25
Figure 6 – Matrice d’Ansoff Growth (Carlson, 2021)	33
Figure 7- Les quatre types de segmentation du marché (Yesbeck, 2020).....	34
Figure 8- Ossature de la plateforme de communication (Minoff, 2021)	36
Figure 9- Préférences des Médecins en termes de canaux de communication et de contenu (Arafat M’lika, 2020)	38
Figure 10- Dépenses et croissance mondiales en oncologie entre 2011 et 2025 (IQVIA Institute, 2021)	40
Figure 11 - Anatomie de la peau (Terese Winslow illustrator, 2008).....	42
Figure 12 - Types de cancers de la peau (The Bowman Institute, 2021).....	43
Figure 13- Taux d’incidence et de mortalité du mélanome dans le monde en 2020 (Globocan, 2020)	44
Figure 14- Biopsie excisionnelle ((Mayo Clinic, 2020)	46
Figure 15 - Stades TNM pour les mélanomes cutanés (Kevin P Wevers, 2013)	47
Figure 16 - Classification des stades du mélanome selon l’AJCC (Dr. M.Gormally, 2017)	48
Figure 17 - Recommandations pour la prise en charge du mélanome ((Vidal, 2021)).....	49
Figure 18 - Mécanisme d’action de Braftovi [®] + Mektovi [®]	53
Figure 19- Traitements pour la prise en charge du mélanome (Pierre Fabre Staff, 2021).....	54
Figure 20- Points de différenciation par rapport aux concurrents	60
Figure 21- Points clés d’une communication produit réussie (Annexe).....	65
Figure 22 - Messages clés de B+M après un recall test (Adliva, 2021).....	68
Figure 23- Chronologie de l’enquête menée par le GERS (GERSDATA, 2021)	69
Figure 24- Questionnaire du GERSdata (GERSDATA, 2021)	70

Partie 1 : Revue de la littérature

1. Cycle de vie du médicament

Le cycle de vie du médicament correspond à toutes les étapes qui existent entre la conception du produit et sa mise à disposition finale sur le marché (lancement).⁸ Le cycle de vie du produit peut être décrit selon la figure ci-dessous. Il comporte plusieurs phases : la recherche et le développement (R&D), puis la commercialisation et l'arrivée de la concurrence générique avec la fin du brevet d'exclusivité.

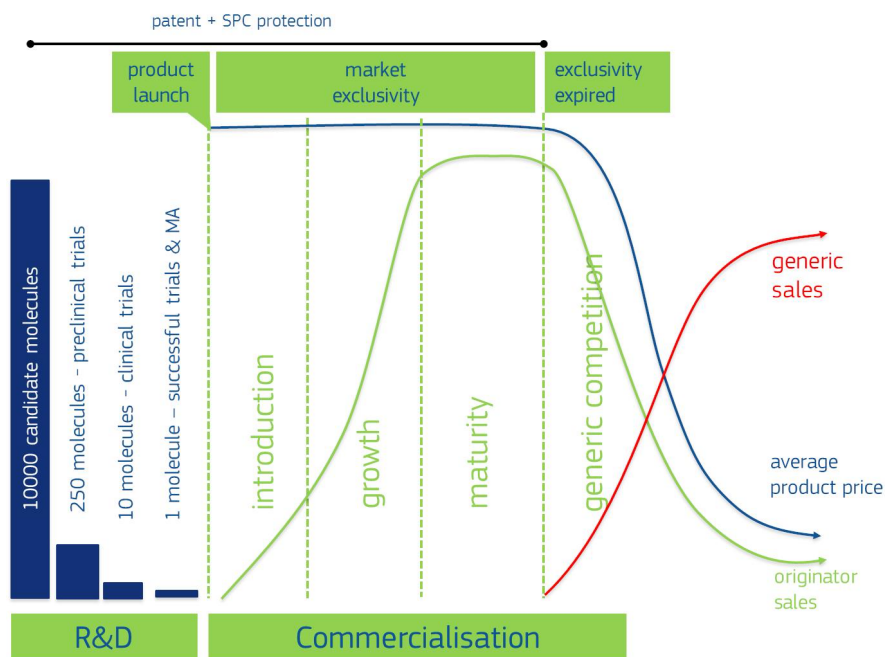


Figure 1- Cycle de vie du médicament (European Commission, 2019)

a. Recherche et développement

Le cycle de vie d'un médicament est particulièrement long et compliqué. Il est notamment soumis à divers organismes de régulation afin de garantir sa qualité, sa sécurité et son efficacité.⁹ On considère qu'il faut environ dix ans de recherche et développement avant qu'un médicament puisse être mis sur le marché. Sur dix mille molécules criblées, seulement cent seront testées et dix seront finalement des candidats potentiels pour devenir des médicaments (demande de brevet). Finalement, une seule molécule passera les différents tests et les essais cliniques afin de devenir un médicament. Celui-ci

⁸ (Qualtrics, 2021)

⁹ (Labtoo team, 2020)

sera ensuite potentiellement commercialisé. Néanmoins, cette commercialisation reste sous réserve du succès et de la validation de toutes les étapes précédentes.¹⁰

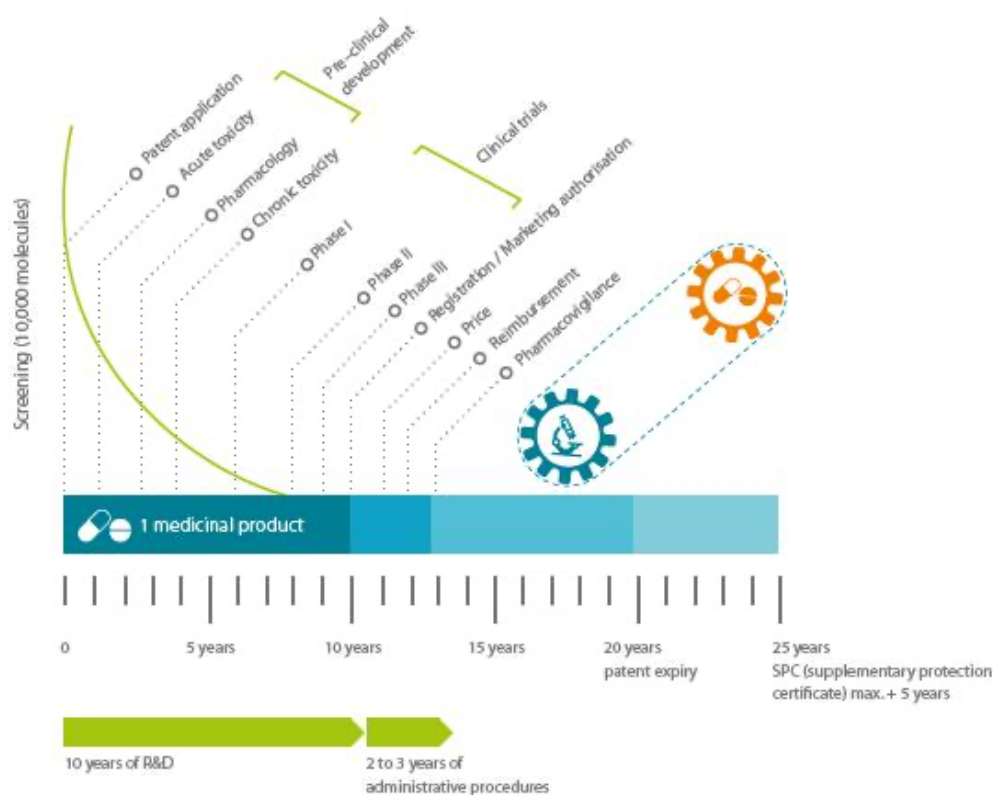


Figure 2- Les différentes phases de recherche et développement en Europe (EFPIA, 2018)

Dans le cas d'un produit pharmaceutique, la phase de développement est divisée en plusieurs sous-phases différentes que sont : les études pré-cliniques, les phases I, II et III.

Les études pré-cliniques correspondent à tous les tests effectués avant les premiers tests humains. Les tests sont tout d'abord réalisés in vitro (cellules de culture), puis in vivo (sur des animaux de laboratoire). Ces tests permettent non seulement d'évaluer l'efficacité, mais aussi l'innocuité, la toxicité et la pharmacocinétique du médicament. Ils comprennent :

- La pharmacologie expérimentale, qui permet de définir la structure de la molécule
- La toxicologie, qui permet de déterminer les principaux effets secondaires sur la reproduction, le potentiel cancérigène et le potentiel mutagène
- La pharmacocinétique, qui comprend notamment l'étude des différentes étapes d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'élimination.¹¹

¹⁰ (LEEM, 2021)

¹¹ (Pharmacomédicale, 2021)

La toxicité aiguë et chronique des médicaments est donc déterminée selon ces procédés. La toxicité est également utilisée pour déterminer dose létale, la valeur NOEL et la valeur NOAEL. La dose létale, aussi appelée DL50 correspond à la dose « susceptible d'entraîner la mort de cinquante pourcents des animaux lorsqu'elle est administrée par voie orale »¹². La dose NOEL (No Observable Effect Level) permet quant à elle d'estimer la dose sans effet toxique pour l'animal, et la dose NOAEL (No Observable Adverse Effect Level)¹³.

Les essais cliniques sont composés de trois phases différentes : phase I, II et III. Ils correspondent aux essais menés sur des humains ayant accepté de se porter volontaire pour participer aux études. En France notamment, les essais sont particulièrement réglementés et nécessitent une autorisation préalable de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé) et du CPP (Comité de Protection des Personnes).¹⁴ Ces derniers sont indemnisés mais en aucun cas rémunérés.

La phase I correspond à la première phase qui est réalisée chez l'homme et donc à la première fois que le médicament est testé sur le corps humain. La cohorte de cette première phase se compose d'un petit groupe de volontaires sains qui sont habituellement en bon état général. Le nombre de volontaires pour cette phase peut varier entre vingt et cent personnes. Cette phase peut durer plusieurs mois et permet d'évaluer l'innocuité du médicament ainsi que d'estimer la dose maximale à utiliser.

La phase II est la deuxième étape des essais chez l'homme. L'objectif de cette phase est de déterminer la tolérance et l'efficacité à court terme du médicament. Elle permet d'évaluer la dose optimale, qui correspond à la dose pour laquelle le meilleur effet thérapeutique est obtenu tout en ayant le moins d'effets secondaires possibles pour le patient. Ces essais seront réalisés sur un groupe de cent à deux cents volontaires et pourront durer de plusieurs mois à deux ans.¹⁵

La phase III correspond aux études dites « pivots ». Au cours de cette dernière phase de la recherche clinique, l'objectif est d'avoir une population proche de la population réelle à laquelle le médicament sera administré.¹⁶ Les principaux objectifs sont d'évaluer et de comparer les avantages du

¹² (Règlement REACH, 2019)

¹³ (Claire Peltier, 2020)

¹⁴ (Labtoo team, 2020)

¹⁵ (LEEM, 2018)

¹⁶ (LEEM, 2021)

médicament. Elle permet de déterminer les risques existants lors de l'utilisation du nouveau médicament par rapport au standard utilisé dans la pathologie indiquée, ou par rapport à un placebo. Ces tests sont réalisés sur un large groupe : entre cinq cents et mille personnes, pendant un à quatre ans. Une fois que la phase III est validée et que le produit a reçu son autorisation de mise sur le marché, il peut ensuite être lancé sur le marché.

Après les études cliniques, on retrouve la phase IV qui commence à partir de la commercialisation du médicament. Ces essais permettent d'évaluer l'efficacité et la toxicité du médicament dans les conditions réelles d'utilisation. Ils comprennent notamment une partie de pharmacovigilance qui permet de mettre en lumière les effets indésirables rares (qui n'étaient pas visibles dans les essais cliniques).¹⁷ Ces essais sont réalisés sur plusieurs milliers de patients et peuvent durer entre un et quatre ans. Ils permettent donc de contrôler la sécurité du médicament après sa mise sur le marché.¹⁸

b. Autorisation de mise sur le marché

AMM

Après la phase de recherche et développement, les procédures administratives y compris l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché, la fixation du prix et l'accès au remboursement prennent environ deux à trois ans.¹⁹

Avant de pouvoir être commercialisé en France, un médicament doit avoir obtenu son AMM (autorisation de mise sur le marché). L'AMM garantit la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit. Son dossier réglementaire, appelé CTD (Common Technical Document) est un format international permettant de déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché. Il est notamment utilisé en Europe, au Japon et aux Etats-Unis. Ce dossier est divisé en cinq modules : Module 1 (qui correspond aux informations administratives), Module 2 (qui correspond aux études non cliniques, cliniques et aux résumés de qualité), Module 3 (qualité), Module 4 (rapports non cliniques) et Module 5 (rapports cliniques).²⁰ Le premier module est spécifique à chaque pays alors que les autres modules sont communs aux différents pays.

¹⁷ (FAD Université de Lorraine, 2011)

¹⁸ (Novartis Belgium, 2021)

¹⁹ (LEEM, 2021)

²⁰ (Feroyard, 2014)

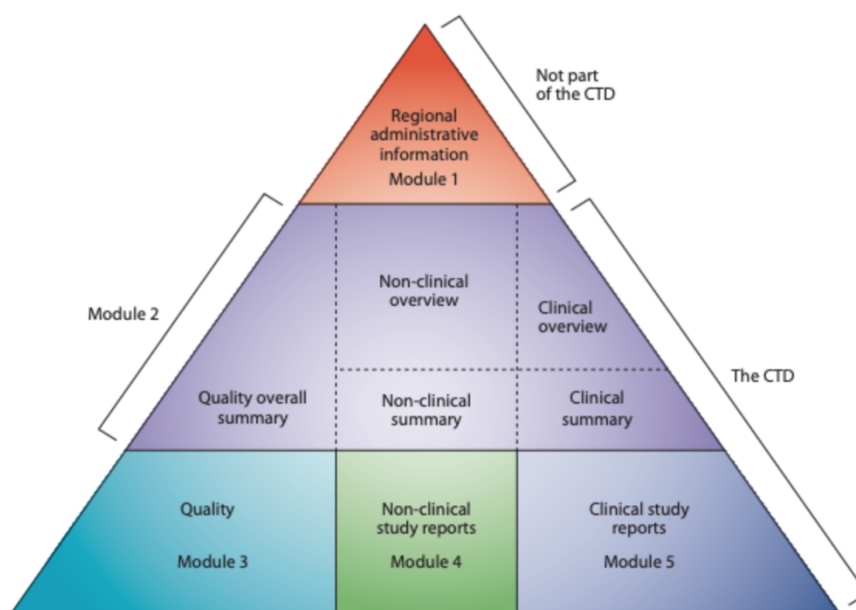


Figure 3 – Triangle d'organisation du CTD (ICH, 2021)

L'AMM peut être émise après l'évaluation du rapport bénéfice-risque, s'il est favorable. Ce rapport CTD doit être au moins égal à celui des produits déjà commercialisés dans cette indication. L'AMM sera alors délivrée par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) ou par l'EMA (Agence Européenne du Médicament). Cette autorisation sera accompagnée d'un résumé des caractéristiques du produit (RCP), d'une notice pour le patient et de l'étiquetage du médicament.²¹

Il existe actuellement un partenariat entre l'EMA, la Commission Européenne (CE) et les autorités responsables de la réglementation des produits de santé dans les États membres de l'EEE (Espace Économique Européen). L'EMA est une agence fondée en 1995. En travaillant avec l'Union Européenne, elle contribue à "protéger la santé publique animale en évaluant les médicaments selon des normes scientifiques rigoureuses et en fournissant aux partenaires et aux parties prenantes des informations scientifiques indépendantes sur les médicaments ».²²

Il existe plusieurs types de procédures d'autorisation avant la mise sur le marché d'un médicament : procédure centralisée, procédure décentralisée et procédure de reconnaissance mutuelle.

La procédure centralisée est définie par le règlement n°2309/93/CEE et a été modifiée par le règlement n°726/2004/CEE. Cette procédure permet d'avoir une évaluation unique au sein de

²¹ (Ministère des Solidarités et de la Santé, 2020)

²² (EMA, 2014)

l'Union Européenne et de faciliter les démarches. Cela permet donc d'avoir une autorisation de mise sur le marché (AMM) unique qui sera valable dans toute l'Union Européenne. L'entreprise pharmaceutique déposera donc une demande auprès de l'EMA par le biais de cette procédure. Ensuite, le CHMP (Comité des Médicaments à Usage Humain) ou CVMP (Comité des Médicaments à Usage Vétérinaire) évaluera scientifiquement la demande et rendra un avis à la Commission Européenne. Cette dernière pourra alors décider d'octroyer ou non une autorisation de mise sur le marché. Cette procédure est obligatoire pour certains types de médicaments tels que les médicaments pour les maladies orphelines et certains types de médicaments innovants (notamment les médicaments biotechnologiques et les médicaments innovants à usage vétérinaire).²³

La procédure de reconnaissance mutuelle (MRP) est prévue par la Directive 2001/83/CE et modifiée par la Directive 2004/27/EC. Cette procédure est utilisée lorsqu'un laboratoire souhaite commercialiser son produit dans plusieurs états membres. La demande doit au préalable avoir été déposée dans un État choisi comme référence, aussi appelé RMS : « État membre de référence ». Les autres États membres sont appelés « États membres concernés » (CMS). Le RMS analysera ensuite la demande et fournira un rapport d'évaluation appelé ER (rapport d'évaluation). C'est sur la base de ce rapport que les autres États membres analyseront la demande (pendant quatre-vingt-dix jours). Il faudra ensuite trente jours après leur accord pour que l'AMM soit délivrée.²⁴

La procédure décentralisée (DCP) est précisée dans la Directive 2004/27/EC. Cette procédure est relativement proche de la procédure de reconnaissance mutuelle. Cependant, aucune autorisation de mise sur le marché n'a été accordée au sein de l'Union Européenne. Le dossier est donc soumis en même temps à tous les États membres. Le RMS évaluera donc la demande et établira un ER dans les cent-vingt jours. Si l'autorisation est accordée, elle sera valable dans tous les États membres en même temps.²⁵

Il existe également une procédure nationale propre à chaque pays, avec un dossier à déposer auprès de l'agence nationale du pays concerné (exemple de l'ANSM en France). Cependant, cette procédure est de moins en moins utilisée puisqu'elle est applicable uniquement dans un seul pays. Elle concerne donc les médicaments qui ne seront commercialisés que sur un pays précis.²⁶

²³ (EMA Agency, 2016)

²⁴ (LEEM, 2021)

²⁵ (LEEM, 2021)

²⁶ (LEEM, 2017)

Réforme de l'accès dérogatoire aux médicaments en France

L'accès dérogatoire aux médicaments est autorisé sous plusieurs conditions. En France, "les patients en impasse thérapeutique peuvent bénéficier, à titre exceptionnel et temporaire, de certains médicaments innovants n'ayant pas encore leur AMM (autorisation de mise sur le marché) dans l'indication concernée".²⁷ Afin de bénéficier de cet accès privilégié, plusieurs critères doivent être remplis :

- "Maladie grave, rare ou invalidante
- Absence de traitement adapté
- Le traitement ne peut être différé
- Forte présomption d'efficacité et d'innocuité du médicament".²⁸

Jusqu'à la refonte du système dérogatoire d'accès aux médicaments du 1^{er} juillet 2021, il existait six programmes différents :

- ATU dite nominative (ATUn) depuis 1992
- ATU dite de cohorte (ATUc) depuis 1992
- Post-ATU, existant depuis 2014
- ATU en extension d'indication, disponible depuis 2019
- Accès direct post AMM, disponible depuis 2019
- Recommandation temporaire d'utilisation (RTU), disponible depuis 2014.

Afin de faciliter la compréhension du système d'accès, l'article 78 de la LFSS (Loi de Financement de la Sécurité Sociale) a proposé une nouvelle procédure dérogatoire d'accès aux médicaments. Cet accès précoce est accordé par la HAS après avis de l'ANSM.

La nouvelle réforme propose donc 2 régimes d'autorisation : l'autorisation d'accès précoce (AAP) et l'autorisation d'accès compassionnel (AAC).

²⁷ (Digisanté, 2021)

²⁸ (ANSM, 2021)

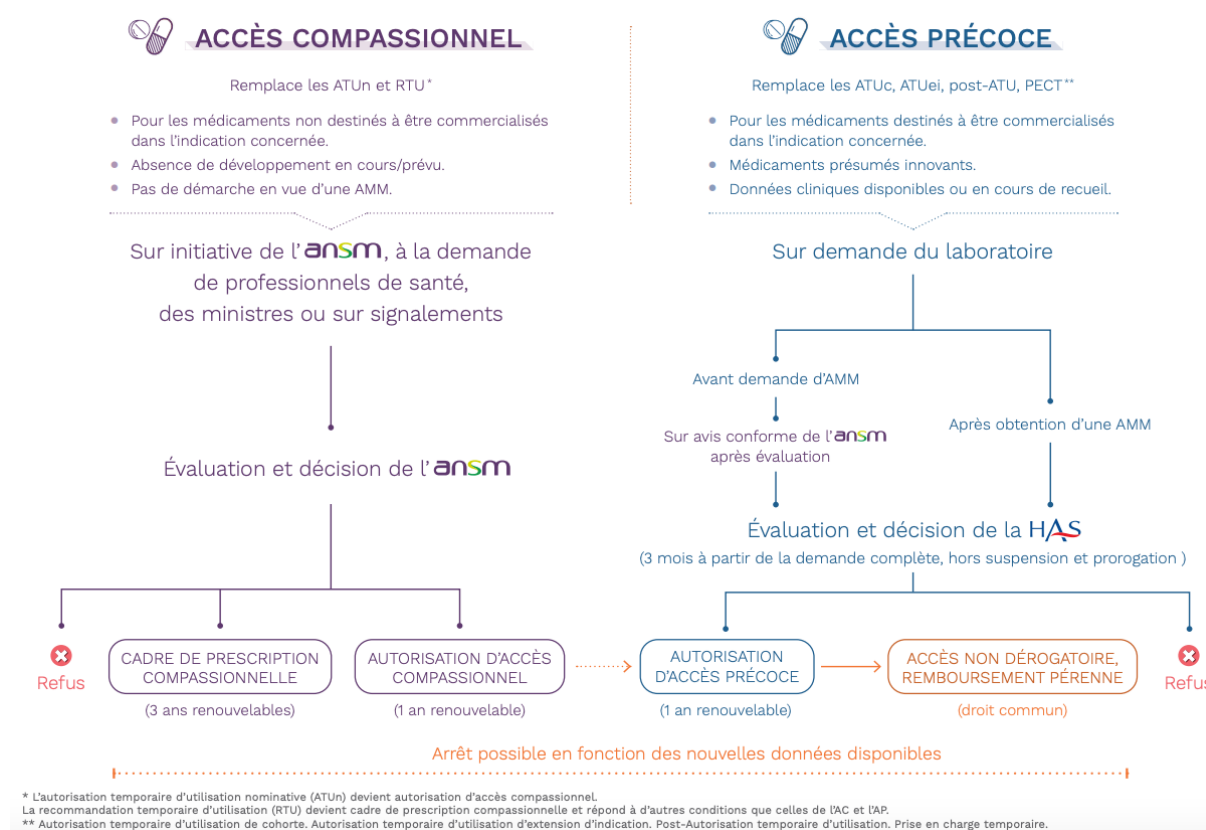


Figure 4 - Réforme de l'accès dérogatoire aux médicaments (Omedit, 2022)

L'accès compassionnel comprend deux types de programmes : l'autorisation d'accès compassionnel (AAC) et le cadre de prescription compassionnel (CPC). Ces derniers permettent l'utilisation d'un médicament qui n'est pas nécessairement innovant, ou initialement destiné à obtenir une AMM mais qui répond à un besoin thérapeutique (Article L. 5121-12-1 I. PHC). L'AAC remplace l'ATUn et le CPC remplace la RTU.²⁹

L'autorisation d'accès précoce « permet l'utilisation d'un médicament innovant pour lequel le fabricant s'engage à demander une AMM ou, s'il est déjà autorisé, à introduire une demande de remboursement (Article L. 5121-12 I. du Code de la Santé Publique). L'autorisation d'accès précoce pré-AMM remplace donc l'ATU de cohorte, et l'APP post-AMM remplace le dispositif post-ATU. »³⁰

²⁹ (Beley, Van Vooren, & Bogaert, 2021)

³⁰ (Solidarite sante gouv, 2022)

c. Taux de remboursement

L'un des principaux défis pour un médicament est d'avoir accès au remboursement. Afin d'obtenir le remboursement de son produit, le laboratoire pharmaceutique doit introduire une demande auprès de la HAS (Haute Autorité de Santé) pour qu'elle soit examinée auprès de la Commission de la Transparence. Il existe deux critères d'évaluation pour déterminer le remboursement des médicaments : l'ASMR (Amélioration du Service Médical Rendu) et le SMR (Service Médical Rendu). Le SMR est évalué selon quatre niveaux : important, modéré, faible ou insuffisant. Ce critère permet de déterminer si le remboursement sera accordé ou non. L'ASMR quant à elle, est évaluée selon cinq niveaux : majeur, important, modéré, faible ou insuffisant. L'ASMR évalue la valeur ajoutée du médicament (en termes d'efficacité et de tolérance) par rapport aux produits du marché. Elle servira à déterminer le prix du médicament.³¹ La détermination du niveau d'ASMR influencera notamment la stratégie de négociation des prix et la stratégie marketing qui en découle. Le niveau d'ASMR V ne peut être inscrit au remboursement uniquement en cas d'économie sur les frais de transport par rapport au comparateur.³² Il existe un circuit particulier pour les médicaments dits innovants, qui ont potentiellement un impact important sur les dépenses de l'Assurance Maladie. Ils seront ensuite évalués par la CEESP (Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique) de la HAS.³³

Enfin, l'UNCAM (Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie) définit le taux de remboursement par le système de sécurité sociale, selon le SMR et la gravité de l'affection concernée. On distingue alors plusieurs types de remboursement : ³⁴

- Total (100%) pour les “médicaments reconnus comme irremplaçables et particulièrement coûteux”
- À 65% pour les médicaments avec un SMR important
- À 30% pour les médicaments avec un SMR modéré
- À 15% pour les médicaments avec un SMR faible
- À 0% pour les médicaments avec un SMR insuffisant ³⁵

³¹ (Ministères des solidarités de l'autonomie et des personnes handicapées , 2022)

³² (HAS, 2017)

³³ (HAS, 2021)

³⁴ (Ministères des solidarités de l'autonomie et des personnes handicapées , 2022)

³⁵ (Solidarité Sante Gouv, 2015)

d. Fixation du prix

Une fois que la Commission de la Transparence a donné son avis sur le remboursement et qu'elle a fixé l'ASMR et le SMR du médicament, le dossier est ensuite transmis au CEPS (Comité économique des produits de santé) pour fixer son prix. Le CEPS va donc négocier la fixation du prix du médicament avec l'industrie pharmaceutique concernée.³⁶ La décision de prix est basée sur différents critères : « l'ASMR, le prix des médicaments à même visée thérapeutique, les volumes de vente envisagés, la population cible et les prix pratiqués à l'étranger ».³⁷ Les quatre premiers niveaux d'ASMR correspondent à une avancée thérapeutique, tandis que le dernier niveau est accordé pour les médicaments sans avancée particulière. Ainsi, pour les niveaux d'ASMR I à IV, le médicament peut obtenir un prix plus élevé que son comparateur.³⁸ La décision finale du prix et du remboursement est alors prise par le Ministre. Le schéma ci-dessous résume donc les différentes procédures permettant l'accès au remboursement et la fixation du prix des médicaments, ainsi que les différents organismes impliqués dans celles-ci.

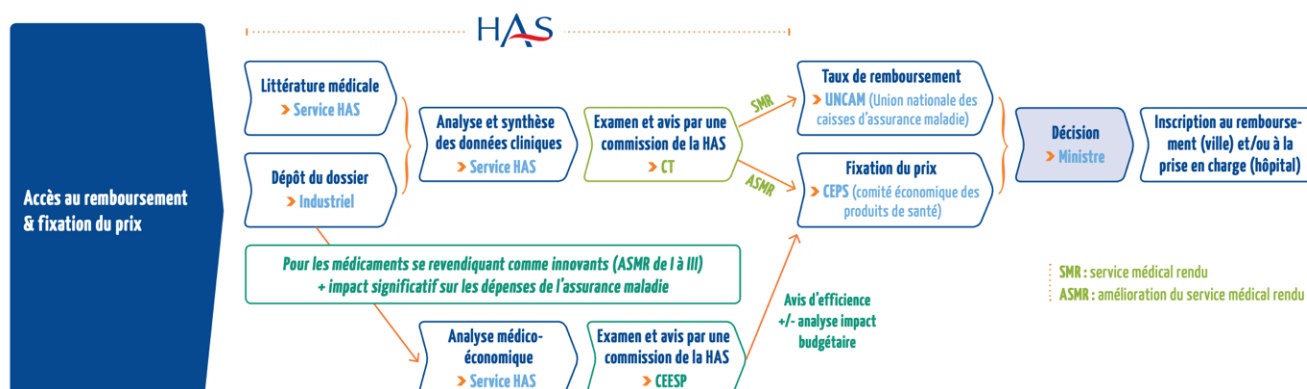


Figure 5 - Circuit du médicament : accès au remboursement et fixation du prix

Un nouvel accord-cadre a été signé entre le LEEM et le CEPS entre 2021 et 2024 autour de cinq piliers principaux : « accélérer les délais, favoriser l'accès des patients à l'innovation, stimuler les investissements et les exportations, favoriser l'offre des médicaments répondant à un besoin de santé publique, et renforcer la transparence ». D'après ce nouvel accord-cadre, il existe une procédure particulière pour obtenir plus rapidement la fixation du prix d'un médicament. Il s'agit de la stratégie « Fast-track ».³⁹ Pour pouvoir bénéficier de cette procédure accélérée, les laboratoires doivent

³⁶ (Ministères des solidarités de l'autonomie et des personnes handicapées, 2022)

³⁷ (Ministères des solidarités de l'autonomie et des personnes handicapées, 2022)

³⁸ (HAS, 2017)

³⁹ (Solidarité santé gouv, 2021)

répondent à certaines conditions. Cette procédure permet donc d'avoir la fixation du prix en deux semaines pour les ASMR I, II ou III dominants en termes d'efficacité, les ASMR IV dominants en termes d'efficacité et permettant une économie et les ASMR V ayant un prix inférieur à leur comparateur.⁴⁰

e. Commercialisation du médicament

À partir du moment où le produit est lancé sur le marché, comme le montre la Figure 1, il y a quatre étapes dans le cycle de vie du produit : introduction, croissance, maturité et déclin. La première étape du cycle de vie du médicament sur le marché correspond à la phase d'introduction. Elle est déterminée par les premières ventes du médicament sur le marché. Durant cette phase, l'industrie pharmaceutique a généralement un profit négatif à la suite de son investissement massif avant le lancement du produit. Cet investissement a notamment été fait dans les campagnes de communication et de marketing, qui sont indispensables à la réussite du lancement. Après cette phase d'introduction, on trouve la phase de croissance, qui correspond notamment à une augmentation des ventes, donc du bénéfice et du chiffre d'affaires de l'entreprise. Cette phase de croissance est généralement marquée par l'arrivée de nouveaux entrants sur le marché et donc de concurrents potentiels pour le produit, qu'ils soient directs ou indirects. C'est au cours de cette phase que la stratégie produit peut être adaptée afin de continuer à gagner des parts de marché et permettre d'augmenter le profit. La phase de maturité correspond alors à la période pendant laquelle le médicament est généralement le plus vendu et le plus utilisé. C'est aussi une période marquée par une forte concurrence et compétition sur le marché qui nécessite donc de se démarquer des autres compétiteurs. Cette période doit donc être marquée par une forte différenciation par rapport aux autres acteurs du marché afin de démarquer son produit. La dernière phase correspond à la phase de déclin. Elle marque la fin du cycle de vie du produit. Les ventes du médicament sont alors largement ralenties, ou stagnent à un niveau très bas.⁴¹

f. Le Product Lifecycle Management

Le Product Lifecycle Management (PLM) est aussi appelé « gestion du cycle de vie du produit ». Cet outil est utilisé par de nombreuses compagnies pour optimiser la gestion du cycle de vie de leurs produits. En effet, ce concept réunit l'utilisation de différentes méthodes et technologies pour simplifier la gestion du cycle de vie du produit, de la R&D (recherche et développement) à la fin de

⁴⁰ (LEEM, 2021)

⁴¹ (Qualtrics, 2021)

son exploitation commerciale. Il est utilisé par différents départements, tels que le marketing, la réglementation ou la R&D, et permet donc d'homogénéiser les méthodes entre les différents départements. Cela permet non seulement de partager des informations entre différents départements, mais aussi d'améliorer la communication et d'organiser les informations sur les produits.⁴² Il existe différents types de stratégies qui peuvent être mises en place pour optimiser le cycle de vie du produit. Par exemple, la combinaison à dose fixe (aussi appelée « fixed-dose combination » FDC) correspond à la combinaison de plusieurs molécules (deux ingrédients actifs ou plus) qui sont associées plutôt que de les prescrire individuellement. Il a été démontré que cette combinaison permet de réduire considérablement le risque de non-observance du traitement et ainsi le risque de perte de chance pour le patient.⁴³ Ce type de stratégie peut être utilisé par les laboratoires pour minimiser la perte d'un brevet par exemple. C'est le cas de Fosamax® (alendronate monosodique trihydrate), qui a été combiné avec de la vitamine D, sous un nouveau nom Fosavance® (acide alendronique 70 mg + cholecalciferol 2900 UI). Cette stratégie a permis de minimiser l'impact de l'arrivée des génériques en France notamment. Une autre stratégie régulièrement utilisée par les laboratoires consiste en la production de son propre générique par le laboratoire afin de limiter l'impact de l'arrivée des autres génériques sur le marché. C'est le cas de Novartis, qui a créé une entité dédiée à la commercialisation de ses molécules matures sous forme de générique. Cette dernière est plus connue sous le nom de Sandoz. Enfin, une autre stratégie consiste à proposer une nouvelle formulation pour contrer l'arrivée des concurrents génériques. L'utilisation des nanotechnologies en particulier, peut être une solution pour proposer une nouvelle forme d'administration (exemple : création d'un patch). Ces différentes stratégies visent non seulement à augmenter le chiffre d'affaires de l'entreprise tout au long du cycle de vie du produit, mais aussi à prolonger la durée de l'exclusivité du brevet par le laboratoire.⁴⁴

2. Les enjeux de l'industrie pharmaceutique

a. La quête de l'innovation

L'innovation au sein de l'industrie pharmaceutique

Selon de Manuel d'OSLO 2018, l'OCDE (Organisation Européenne de Coopération et de Développement Économique) définit l'innovation comme suit : « un produit ou un processus

⁴² (Troy, 2021)

⁴³ (Godman, 2020)

⁴⁴ (Arsia & A.-L., 2010)

d'affaires nouveau ou amélioré (ou une combinaison de ces deux éléments) qui diffère sensiblement des produits ou processus précédents de l'entreprise et a été commercialisé ou mis en œuvre par celle-ci ».⁴⁵ Il existe quatre types d'innovation selon la définition de l'OCDE :

- L'innovation de processus, qui correspond à l'utilisation d'une nouvelle technologie de production par exemple
- L'innovation produit, qui correspond à la mise en œuvre d'un nouveau produit ou service
- L'innovation marketing, qui correspond à l'utilisation d'une nouvelle méthode marketing
- L'innovation organisationnelle, qui correspond à l'utilisation d'une nouvelle méthode d'organisation, tant à l'intérieur qu'à l'extérieur de l'industrie pharmaceutique.⁴⁶

L'industrie pharmaceutique est donc aujourd'hui confrontée à une quête croissante en termes d'innovation.

Le concept de l'Open Innovation

La recherche constante de nouvelles innovations a conduit les Big Pharma à collaborer avec des entités externes pour développer de nouveaux médicaments. Ce concept appelé "open innovation" permet aux entreprises pharmaceutiques de collaborer avec de plus petites entreprises, telles que les start-ups ou les universités.⁴⁷ La théorie de l'Open Innovation est définie comme suit "a distributed innovation process based on purposively managed knowledge flows across organizational boundaries, using pecuniary and nonpecuniary mechanisms in line with the organization's business model"⁴⁸ selon Chesbrough and Bogers. Autrement dit, c'est « un concept collaboratif qui se définit comme l'entrée et la sortie de connaissances au sein d'une entité, entreprise ou start-up, dans un objectif d'accélération de l'innovation et d'élargissement du marché ».⁴⁹ Henry Chesbrough a popularisé ce terme en distinguant deux types d'approches : le « modèle fermé » et le « modèle ouvert ». Il existe trois processus d'innovation ouverte selon cette théorie :

- Le "inside-out" : l'entreprise offre sa technologie et son savoir-faire à d'autres entreprises. C'est le cas par exemple d'une start-up qui cherche à obtenir une licence pour son produit.
- The outside-in : qui permet à l'entreprise d'utiliser les connaissances et le savoir-faire d'autres acteurs. L'entreprise peut par exemple externaliser une partie de sa R&D ou faire du licensing avec l'achat d'un brevet.

⁴⁵ (OCDE, 2018)

⁴⁶ (OECD, 2021)

⁴⁷ (LEEM, 2021)

⁴⁸ (Chesbrough, 2014)

⁴⁹ (Wikicrea, 2022)

- Le processus couplé, aussi appelé « the coupled process ». Il combine les deux premiers processus et favorise ainsi la collaboration et l'échange entre les différents acteurs.⁵⁰

Ce concept permet à l'entreprise d'utiliser son savoir-faire et de collaborer avec d'autres entreprises pour unir leurs forces respectives. Ce concept a été adopté dès le début par l'industrie pharmaceutique, en particulier dans les phases de recherche et développement pour optimiser les investissements effectués au cours de cette partie du cycle de vie des médicaments.⁵¹

b. Blockbusters & expiration des brevets

Les brevets

Chaque médicament est protégé par un brevet qui fait partie de la propriété intellectuelle de l'entreprise. Selon le Journal of. Advanced Pharmaceutical technology & Research, un brevet est accordé pour une invention qui satisfait aux critères de « nouveauté », de « non-évidence » et « d'application industrielle ou commerciale ». Les brevets peuvent être accordés pour des produits et des procédés.⁵² Dans le cas de l'industrie pharmaceutique, le brevet permet de protéger le médicament et, en particulier, d'assurer l'exclusivité de son utilisation pendant une période définie. Le brevet est délivré pour une période de vingt ans, pendant laquelle le laboratoire détenteur du brevet peut exploiter la molécule. Cependant, compte tenu de la durée des études cliniques d'un médicament, l'exploitation ne sera que de courte durée. Pour compenser les études supplémentaires qui doivent être réalisées après le dépôt du brevet de la molécule, il existe un certificat complémentaire de protection appelé "CCP" permettant de protéger la molécule pendant cinq années supplémentaires (extension du brevet).⁵³

Blockbusters

Un médicament blockbuster est « un médicament très populaire qui génère des ventes annuelles d'un milliard de dollars ou plus pour la société qui le vend ».⁵⁴ Les blockbusters sont donc des produits à fort potentiel de vente, et qui rapportent par conséquent beaucoup d'argent à l'industrie pharmaceutique. Le Lipitor® (atorvastatine), par exemple, est l'un d'entre eux. Aujourd'hui, le modèle du blockbuster est plus que jamais remis en question, non seulement avec l'expiration

⁵⁰ (Théorie de l'Open Innovation: données ouvertes, co-crédation de valeur, coopétition – H. Chesbrough, 2021)

⁵¹ (LEEM, 2021)

⁵² (Saha, 2011)

⁵³ (INPI, 2021)

⁵⁴ (Chen, 2020)

des brevets de nombreux de ces médicaments, mais aussi avec l'arrivée de nouveaux concurrents.⁵⁵

c. Retour sur investissement (ROI)

Compte tenu des sommes investies par l'industrie pharmaceutique pour mettre un médicament sur le marché, il semble logique que le lancement soit un énorme défi économique.

Le concept du ROI

Le retour sur investissement (ROI) est « une métrique utilisée pour comprendre la rentabilité d'un investissement. Le ROI compare le montant que vous avez payé pour un investissement à celui que vous avez gagné pour évaluer son efficacité ».⁵⁶ Si les innovations permettent d'énormes progrès thérapeutiques, elles représentent également un enjeu économique majeur. Le budget investi par les industries pharmaceutiques dans la recherche et le développement est considérable, puisqu'il représente environ 10% de leur chiffre d'affaires (étude réalisée en 2017). Le montant investi en R&D par les industries pharmaceutiques dans le monde n'a cessé d'augmenter ces dernières années, passant de cent trente-sept milliards de dollars américains en 2012 à deux cent douze milliards de dollars américains en 2021. On estime même que ce montant atteindra deux cent cinquante-quatre milliards en 2026.⁵⁷

L'investissement dans la recherche et le développement est tel qu'il est nécessaire que la commercialisation du produit permette un retour sur investissement. L'un des principaux enjeux pour l'industrie pharmaceutique est donc d'avoir un retour sur investissement pour ses actionnaires.⁵⁸ Une étude menée par Deloitte montre notamment que sur douze entreprises pharmaceutiques analysées, le rendement est passé "d'un peu plus de 10 % en 2010 à moins de 4 % en 2016 et 2017."⁵⁹

Réduction des coûts

Face à l'augmentation du coût de la recherche et du développement, de nombreuses entreprises pharmaceutiques ont décidé d'externaliser une partie de leur R&D. La sous-traitance d'une partie de la R&D est donc confiée à des CRO (Contract Research Organization). Une CRO aussi appelée

⁵⁵ (Enjeux Les Echos, 2003)

⁵⁶ (Emily Guy Birken, 2021)

⁵⁷ (Statista, 2021)

⁵⁸ (LEEM, 2021)

⁵⁹ (Deloitte., 2018)

société de recherche contractuelle correspond à une entreprise qui « fournit sur une base contractuelle, des services dans le domaine de la recherche biomédicale pour l'industrie pharmaceutique »⁶⁰. Cette méthode d'externalisation est de plus en plus utilisée par l'industrie pharmaceutique pour réduire les coûts. La part de la R&D externalisée dans le monde est en effet passée de 34% en 2011 à 43% en 2016, selon un rapport publié par le Crédit Suisse.⁶¹ Ce système permet non seulement de réduire les coûts mais aussi de bénéficier des dernières technologies en confiant les tâches à des entreprises spécialisées.

d. Contraintes réglementaires et d'accès au marché

Les médicaments sont de loin la catégorie de produits de santé qui est soumise aux contraintes légales les plus fortes en matière de commercialisation et de marketing, conditionnant largement les approches marketing des entreprises.⁶² Avant d'obtenir leur autorisation de mise sur le marché, les médicaments sont soumis à un long processus de vérification pour garantir la sécurité sanitaire du produit. Cependant, la législation des médicaments se poursuit également lors de la mise sur le marché. D'autre part, la réglementation évolue rapidement et diffère d'un pays à l'autre. En France, par exemple, l'ANSM a mis en place une nouvelle réglementation en matière de pharmacovigilance en 2021.⁶³ La pharmacovigilance correspond à « la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments ».⁶⁴ Ce dispositif est basé sur le fait que les professionnels de santé doivent déclarer spontanément les effets indésirables qu'ils pourraient remarquer chez leurs patients à la suite de l'utilisation d'un médicament. Ce nouveau dispositif répond notamment à une volonté de renforcer la sécurité du médicament et fait suite à différents scandales sanitaires. C'est notamment le cas de l'affaire du Médiateur des laboratoires Servier, médicament qui avait été retiré du marché en 2009.

Ainsi, il apparaît crucial d'identifier les aspects réglementaires spécifiques à chaque pays dans lequel le laboratoire souhaite lancer son médicament. L'un des plus grands défis pour l'industrie pharmaceutique est donc de réussir à comprendre et à naviguer entre les différentes réglementations lors d'un lancement dans différents pays.⁶⁵ Une étude menée par McKinsey montre qu'entre février

⁶⁰ (AFCROs, 2022)

⁶¹ (Wilson, Willoughby, & Wallach, 2016)

⁶² (Serre, 2014)

⁶³ (ANSM, 2021)

⁶⁴ (ANSM, 2020)

⁶⁵ (Evendon-Challis, 2018)

et août 2020, 40% des lancements de produits prévus ont été affectés par des retards dus à des problèmes réglementaires.⁶⁶

D'autre part, le déremboursement est un phénomène qui peut avoir un impact considérable sur le laboratoire commercialisant le médicament. Il existe en effet des procédures d'évaluation et de réévaluation du remboursement du médicament par la Commission de la Transparence de la HAS. Cette dernière peut alors octroyer un SMR insuffisant, ce qui peut entraîner le déremboursement du médicament concerné. Ce processus permet en outre de limiter les dépenses de santé et donc d'octroyer le remboursement de nouvelles spécialités.⁶⁷

3. Lancement sur le marché d'un médicament

a. Un modèle de lancement obsolète ?

Il semble que les lancements classiques de produits perdent progressivement leur impact et doivent être repensés. En particulier, la pandémie de COVID-19 a complètement changé la façon dont les entreprises pharmaceutiques ont lancé leurs produits au cours de cette période. Les visites en face à face ayant été très limitées, cela a donc considérablement remodelé le modèle traditionnel de lancement de produit.⁶⁸ En théorie, les médias sociaux et les canaux en ligne offrent un moyen peu coûteux d'atteindre les médecins, mais seules des approches très spécifiques fonctionnent dans la pratique. Les nouvelles lois sur la protection des données et les nouvelles législations en général compliquent l'identification et la communication des entreprises pharmaceutiques. Les lancements de produits ont par conséquent de plus en plus de mal à atteindre les objectifs fixés. Au cours des huit dernières années, près d'un produit sur deux n'a pas atteint ses objectifs. Selon un rapport récent, "un quart des produits n'atteignent même pas la moitié de leur objectif de vente". Compte tenu de la difficulté croissante de réussir le lancement d'un produit, il semble que les campagnes de marketing pré et post-lancement soient plus essentielles que jamais.⁶⁹ Il s'avère donc que les défis auxquels l'industrie pharmaceutique est confrontée l'obligent à repenser son modèle actuel de lancement de produits afin de répondre aux attentes des patients et des professionnels de la santé.⁷⁰

⁶⁶ (Arafat M'lika, 2020)

⁶⁷ (HAS, 2011)

⁶⁸ (Arafat M'lika, 2020)

⁶⁹ (Skipta, November 2019)

⁷⁰ (Deloitte., 2018)

b. Stratégies marketing

Stratégie de développement produit

Avant même de développer ou d'acheter un médicament, l'entreprise examine généralement les différentes possibilités qui s'offrent à elle. Pour décrire les différentes stratégies qui peuvent être utilisées, on applique généralement un outil spécialisé : la matrice d'Ansoff. Cette matrice, développée par Igor Ansoff, permet de modéliser les secteurs de croissance possibles pour une entreprise. Selon la Matrice d'Ansoff, il existe quatre types de stratégies : la stratégie de pénétration marketing, la stratégie de développement de marché, la stratégie de développement de produit et la stratégie de diversification. Chaque stratégie correspond donc à un produit nouveau ou existant, sur un marché nouveau ou existant. Une fois que l'entreprise a choisi sa stratégie, elle doit ensuite déterminer sa cible.⁷¹



Figure 6 – Matrice d'Ansoff Growth (Carlson, 2021)

Définition de la cible

L'une des principales conditions préalables à la mise sur le marché d'un médicament est de comprendre et de définir la cible. L'identification de la cible finale concernée par notre produit se fait notamment grâce à la décomposition du marché en différents segments, afin d'identifier la cible la plus adaptée à notre médicament.⁷²

⁷¹ (Carlson, 2021)

⁷² (The Economic Times, 2021)

Lors de la segmentation du marché, quatre critères principaux sont généralement pris en compte : démographique, psychographique, comportemental et géographique.⁷³

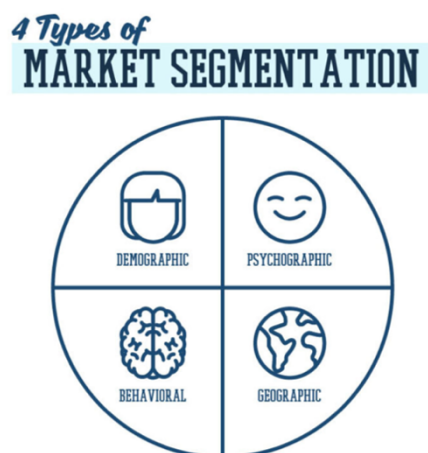


Figure 7- Les quatre types de segmentation du marché (Yesbeck, 2020)

La segmentation du marché nous permet de définir les groupes les plus appropriés pour notre produit et de ne sélectionner que les patients les plus pertinents à traiter avec notre médicament. Elle nous permet également d'adapter notre stratégie en fonction du type de population concernée. Le succès de l'identification de la cible résulte donc de la précision avec laquelle les segments sont définis. La définition de la cible permet également de comprendre à quel problème spécifique le médicament répond.⁷⁴ En plus de définir la population la plus susceptible de se voir prescrire notre médicament, il est également important de définir les médecins les plus susceptibles de prescrire notre médicament. Pour ce faire, il existe des bases de données spécifiques, comme IQVIA, qui permettent de comprendre la cible des médecins prescripteurs. L'utilisation de ces algorithmes permet d'identifier les professionnels de santé afin d'augmenter l'engagement. Ce type de plateforme permet également d'identifier le type de communication et les meilleurs moments pour communiquer avec sa cible.⁷⁵ Outre les médecins cibles, il est également nécessaire de déterminer les patients susceptibles de recevoir le médicament et donc le futur consommateur.

Positionnement de la marque – Brand positioning

Selon Kotler, le positionnement de la marque est "l'acte de concevoir l'offre et l'image de l'entreprise pour occuper une place distinctive dans l'esprit du marché cible".⁷⁶ Après avoir

⁷³ (Yesbeck, 2020)

⁷⁴ (Roberts, 2020)

⁷⁵ (IQVIA, s.d.)

⁷⁶ (Marion, 2016)

déterminé la cible, il est nécessaire de recueillir ses besoins pour savoir ce que le produit peut lui apporter. Le positionnement peut se faire selon quatre critères principaux : " la qualité du produit, la qualité du service, le prix et le délai de réalisation ". Ce positionnement permet de mettre en avant les avantages du produit et les bénéfices à mettre en avant. Pour se démarquer de la concurrence, le positionnement de la marque est particulièrement important. Le choix de la marque fait également partie des stratégies marketing et notamment son nom, son identité visuelle, son symbole et son slogan. Ce sera donc la première image qui sera envoyée au client et au consommateur.⁷⁷ Selon un rapport de Mc Kinsey, "un bon positionnement de marque spécifie une cible claire, définit ce qu'est et ce que fait le produit, et fournit une raison distinctive de croire que l'avantage est vrai".⁷⁸ Le capital de la marque est également important car il correspond à la valeur de la marque. Le capital de la marque est composé de la notoriété de la marque, de la valeur perçue de la marque, de l'association à la marque et de la fidélité à la marque. L'identification de la marque comprend le choix d'un nom de marque, qui est le reflet direct du médicament et doit donc être particulièrement bien défini. Ensuite, la création du logo va donner une image à la marque et est donc un élément clé.⁷⁹

Comprendre les dynamiques du marché

Il est également important de connaître nos concurrents, qu'ils soient directs ou indirects, afin de connaître le marché sur lequel notre médicament sera positionné. Il existe sept façons principales de comprendre les concurrents :

- Parler avec les patients
- Parler directement avec les clients
- Parler avec les fournisseurs
- Être présent dans les différents événements organisés : les congrès en particulier
- Effectuer des recherches en ligne
- Enquêter sur les médias sociaux
- Identifier les nouvelles embauches chez les concurrents et les types de postes ⁸⁰

Dans ce contexte, la veille concurrentielle est importante pour comprendre l'environnement auquel le laboratoire sera confronté lors du lancement d'un produit.

⁷⁷ (Lawson, Pharmaceutical marketing strategies, 2020)

⁷⁸ (McKinsey & Company, 2008)

⁷⁹ (Minoff, 2021)

⁸⁰ (Michigan State University , 2019)

c. Stratégies de communication

Messages clés

Une fois le positionnement de la marque établi, il est nécessaire de définir les messages clés qui seront transmis aux médecins et aux patients. Chaque message identifié doit être soutenu par des données scientifiques pour apporter de la valeur au message. Dans le cas de l'industrie pharmaceutique, il existe plusieurs types de messages tels que l'efficacité ou la sécurité.

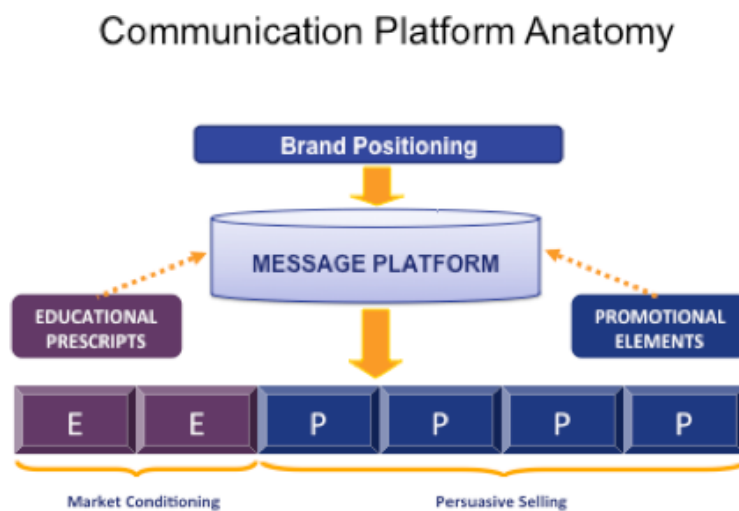


Figure 8- Ossature de la plateforme de communication (Minoff, 2021)

Selon la figure ci-dessus, les messages clés seront de deux types : les messages promotionnels et les messages éducatifs clés. Les messages peuvent ensuite être classés par type de consommateur si nécessaire, afin d'adapter la communication à un type spécifique de médecin ou de patient.⁸¹

Un contenu personnalisé

Il apparaît que les messages clés utilisés occupent une place relativement importante dans la communication qui doit être adoptée par le laboratoire. Le lancement de nouveaux produits est un défi pour la stratégie de communication des entreprises pharmaceutiques. En effet, le défi est double : il s'agit de répondre non seulement aux besoins des patients mais aussi à ceux des médecins. Les attentes des médecins et des patients n'étant pas toujours les mêmes, il est important de les comprendre. Une étude a révélé que "les patients considéraient séquentiellement la SG (survie

⁸¹ (Minoff, 2021)

globale), les effets indésirables (EI) et le TRO (taux de réponse objective) comme les attributs les plus importants pour prendre une décision de traitement, tandis que les oncologues considéraient les effets indésirables comme les plus importants, suivis de la SG et du TRO. En comparaison, les patients différaient significativement des oncologues quant à l'importance du TRO, des EI et de la SSP (survie sans progression) mais étaient cohérents en ce qui concerne la SG et les autres attributs".⁸² L'un des facteurs de réussite est la création de contenus personnalisés en fonction des préférences des professionnels de la santé. Il est par conséquent nécessaire d'adapter le contenu des messages en fonction des besoins de chaque expert. L'un des points forts des laboratoires qui utilisent les bonnes pratiques est de pouvoir proposer un large éventail de documents de communication à leur cible, et de pouvoir ensuite déterminer ceux qui sont les plus proches des besoins des médecins. Il peut également être intéressant d'impliquer les médecins dans la création de ces contenus afin qu'ils soient plus personnalisés. La clé du succès réside également dans la rapidité avec laquelle les documents sont rédigés et modifiés, que ce soit d'un point de vue médical ou marketing.⁸³ La communication personnalisée consiste également à comprendre les besoins des patients et à proposer des solutions adaptées à leurs exigences, notamment pour améliorer leur parcours de soins.⁸⁴

L'utilisation du digital

La stratégie multicanale correspond à l'utilisation de plusieurs niveaux de communication pour parler de son produit. Cette stratégie utilise plusieurs moyens de communication, qu'ils soient numériques (courriel, réseaux sociaux, sites web, publicité) ou en face à face (documents papier, visites chez le médecin) afin d'engager les principaux leaders d'opinion et les patients.⁸⁵ Trois grands prérequis peuvent être analysés :

- La compréhension de l'audience. C'est un élément clé d'une bonne communication.
- Les moments clés pour envoyer les messages. Ce concept permet de délivrer le message à un moment opportun pour le professionnel afin d'avoir une meilleure compréhension et une meilleure attention
- L'utilisation de l'automatisation des campagnes et des différents canaux, tels que les médias sociaux, plateformes, communication avec les professionnels de la santé par le visiteur médical.⁸⁶

⁸² (Xiaoqing Liu, et al., 2017)

⁸³ (Arafat M'lika, 2020)

⁸⁴ (Deloitte., 2018)

⁸⁵ (Lawson, Pharmaceutical marketing strategies, 2020)

⁸⁶ (Saasquatch, 2017)

Afin d'anticiper les retards de diagnostic et de faciliter les traitements, les entreprises pharmaceutiques peuvent mettre en place des plateformes de télémédecine, par exemple, pour faciliter les échanges entre les médecins et les patients.⁸⁷

Le type de communication doit être adapté à l'audience et aux besoins des experts. En effet, certains d'entre eux préfèrent les interactions en face à face alors que d'autres préfèrent les interactions à distance.⁸⁸ Les chiffres ci-dessous montrent les préférences des professionnels de santé européens quant à leur sentiment à l'égard du type de canal utilisé, de l'engagement et du contenu lors des campagnes de communication. Selon cette étude, "16% souhaitent davantage d'interactions avec les entreprises pharmaceutiques par e-mail" tandis que "18% ne veulent pas recevoir d'e-mails des entreprises pharmaceutiques". Il semble que l'opinion sur l'utilisation de la technologie numérique diffère d'un médecin à l'autre.

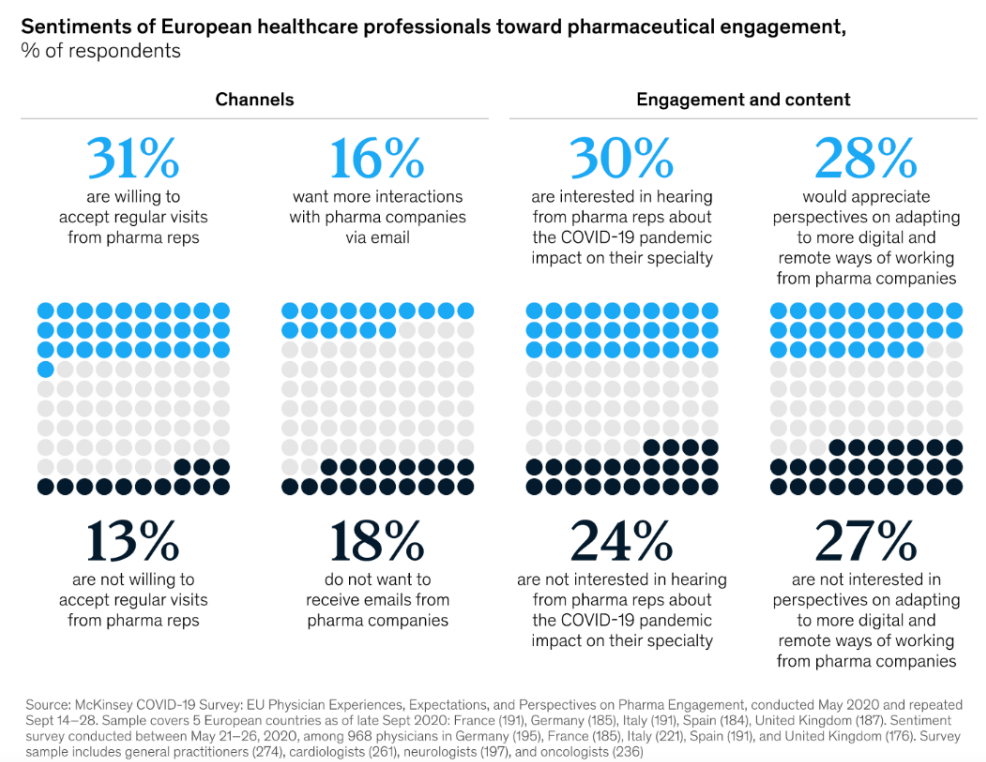


Figure 9- Préférences des Médecins en termes de canaux de communication et de contenu (Arafat M’lika, 2020)

⁸⁷ (Arafat M’lika, 2020)

⁸⁸ (Arafat M’lika, 2020)

Comme dans d'autres secteurs, le numérique prend de plus en plus d'importance dans le domaine de la santé. La transformation numérique amène l'industrie pharmaceutique à se réinventer et à développer de nouveaux outils numériques. Afin de fournir aux patients des informations complètes sur leur maladie et de faciliter la gestion des traitements, de plus en plus de laboratoires créent des applications mobiles. C'est le cas des Laboratoires Pierre Fabre, qui ont lancé une application pour les patients atteints de mélanome, appelée " TAVIE Skin ".⁸⁹ En plus de communiquer sur son produit, le laboratoire peut également axer la communication en tant que support pour les patients. Afin de se démarquer des concurrents, il peut également être intéressant de proposer des projets innovants aux professionnels de santé. Toujours dans le but de soutenir les patients et les médecins, Roche Italie et PatchAI ont signé un accord pour la création d'une plateforme pour les patients en oncologie.⁹⁰

4. L'oncologie : un département spécifique de l'industrie pharmaceutique

a. Dépenses en oncologie

Le nombre de cancers dans le monde a considérablement augmenté ces dernières années, malgré les grandes avancées et l'arrivée de nombreux nouveaux traitements. Il semble que ce nombre va continuer à augmenter dans les années à venir, puisqu'on estime que le nombre de nouveaux cas de cancers passera de 19 292 789 cas en 2020 à 30 226 151 en 2040.⁹¹ Outre le nombre de décès, l'oncologie est un domaine où les dépenses ont considérablement augmenté ces dernières années, dans le monde entier. Un rapport d'IQVIA montre que les dépenses sont passées de 56 milliards de dollars américains en 2011 à 187 milliards en 2021, comme le montre la figure ci-dessous. L'oncologie est l'un des principaux domaines thérapeutiques dans le monde, avec l'immunologie. Entre 2021 et 2025, le taux de croissance annuel composé (CAGR) devrait se situer entre 9 et 12 %. Il semblerait que les dépenses vont continuer à augmenter dans ce domaine, car une centaine de nouveaux traitements sont attendus au cours des cinq prochaines années.⁹²

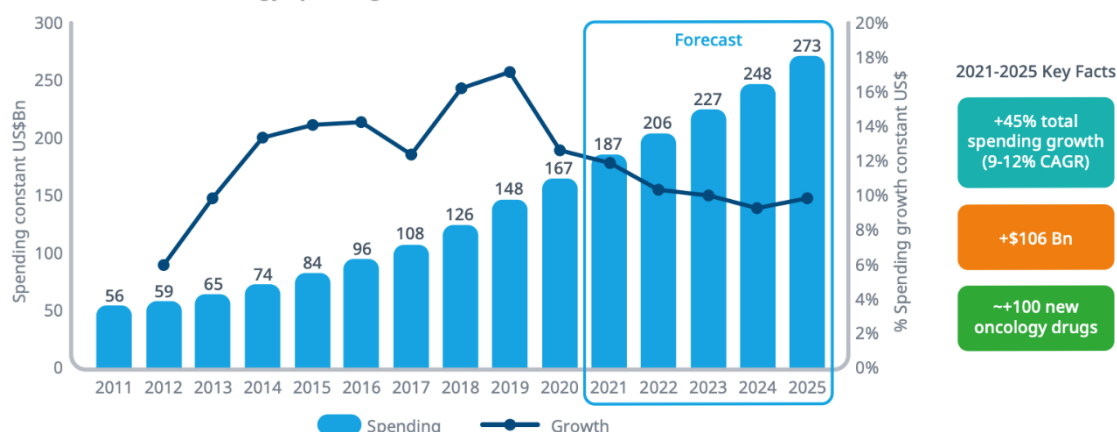
⁸⁹ (Pierre Fabre , 2021)

⁹⁰ (Editorial Team digital Health Global, 2021)

⁹¹ (WHO; International Agency for Research on Cancer, 2021)

⁹² (IQVIA Institute, 2021)

Exhibit 34: Global Oncology Spending and Growth



Source: IQVIA Institute, Feb 2021

Figure 10- Dépenses et croissance mondiales en oncologie entre 2011 et 2025 (IQVIA Institute, 2021)

L'oncologie est un domaine qui a beaucoup évolué ces dernières années grâce à l'arrivée de nombreuses innovations. Il semblerait que ce domaine ait une dynamique d'évolution particulièrement rapide qui nous oblige à être constamment attentifs aux changements du marché.⁹³

b. Lancement de produit en oncologie

La recherche clinique est particulièrement importante pour les investisseurs. La France, par exemple, se classe au deuxième rang européen pour le nombre d'essais cliniques réalisés en oncologie. L'oncologie est donc un domaine dans lequel la France, comme d'autres pays, investit fortement, avec 19% des essais cliniques dans ce domaine.⁹⁴ Ce domaine thérapeutique, qui a considérablement évolué ces dernières années, connaîtra probablement de nombreux changements dans les années à venir. En effet, on estime actuellement que 39% du pipeline oncologique est encore en phase 1 ou phase 1b et 43% en phase 2 ou 2b. Par conséquent, les innovations majeures se produiront en oncologie dans les années à venir.⁹⁵ L'oncologie est un domaine qui évolue rapidement, avec un nombre important de nouveaux lancements chaque année. En 2019, par exemple, sur trente substances approuvées par l'EMA, cinq relevaient du domaine de l'oncologie (soit environ 16,7 %). De même en 2020, sur cinquante-cinq substances approuvées par l'EMA, douze l'ont été dans le domaine de l'oncologie (soit environ 21,8 %). Il

⁹³ (Eaves, 2018)

⁹⁴ (LEEM, 2021)

⁹⁵ (IQVIA, 2021)

semblerait donc que l'oncologie prenne de plus en plus d'importance et qu'elle nécessite un processus particulier pour le lancement d'un produit.⁹⁶ Selon une étude menée par le McKinsey Cancer Center, quatre éléments permettent de réussir un lancement de produit en oncologie :

- "Agilité, rapidité et esprit de compétition
- Stratégie produit distinctive
- Maîtrise de l'accès au marché
- Modèles de mise sur le marché"

Il apparaît que les lancements de médicaments en oncologie sont de plus en plus spécifiques et axés sur des sous-populations très précises. C'est le cas du cancer du poumon, par exemple, qui contient de nombreuses sous-populations en fonction des différents types de mutations (par exemple ALK-1, EGFR, BRAF, RAS). D'autre part, les entreprises sont de plus en plus confrontées à un nombre croissant de concurrents.⁹⁷

5. Focus sur le cancer de la peau et le mélanome

a. Le cancer de la peau

La peau est l'organe le plus lourd et le plus étendu du corps humain puisqu'elle représente environ un septième du poids corporel total.⁹⁸ Organe essentiel à la vie, la peau exerce de nombreuses fonctions puisqu'elle protège notamment le corps humain contre les multiples agressions extérieures. Elle est notamment équipée de récepteurs nerveux qui lui permettent de détecter différentes informations externes telles que les changements de température, ce qui lui permet d'être qualifiée comme un organe sensoriel. Cette dernière joue également un rôle essentiel dans la régulation de la température corporelle, qui n'est pas seulement régulée par la transpiration mais aussi par la circulation sanguine à la surface de la peau. Enfin, la peau permet la production de vitamine D lorsque le corps est exposé au soleil. La vitamine D est essentielle à l'organisme puisqu'elle augmente la capacité de l'intestin à absorber le calcium et le phosphore. L'architecture de la peau est constituée par différentes couches : l'épiderme, le derme et l'hypoderme, qui constituent la structure normale.⁹⁹

⁹⁶ (IQVIA, 2021)

⁹⁷ (By Björn Albrecht, 2018)

⁹⁸ ((IQWiG), Institute for Quality and Efficiency in Health Care, 2019)

⁹⁹ (Institut National du Cancer, 2016)

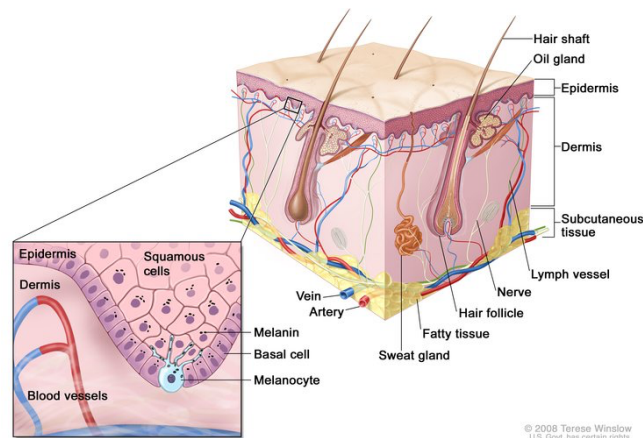


Figure 11 - Anatomie de la peau (Terese Winslow illustrateur, 2008)

L'épiderme, qui correspond à la couche la plus externe de la peau, est un tissu épithélial de couverture semi perméable. Il contient différents types de cellules, dont les mélanocytes. Ces derniers constituent les cellules de la peau produisant le pigment de mélanine, qui donne sa couleur à la peau, aux yeux et aux cheveux.¹⁰⁰ L'épiderme n'ayant pas de vaisseaux sanguins, il ne peut pas assurer ses besoins par lui-même et a donc besoin du derme pour se nourrir.¹⁰¹ Le derme correspond quant à lui à la couche intermédiaire de la peau. C'est un tissu conjonctif qui soutient notamment l'épiderme. Le derme est principalement composé de fibroblastes, cellules responsables de la production de collagène et des fibres élastiques. Le derme contient également des vaisseaux lymphatiques et des petits vaisseaux sanguins, plus connus sous le nom de capillaires. L'hypoderme est la couche la plus profonde de la peau. Ce tissu situé sous le derme est constitué de cellules graisseuses : les adipocytes. Il est traversé par les vaisseaux et les nerfs arrivant dans le derme. Il exerce non seulement un rôle énergétique en stockant les graisses, mais aussi un rôle isolant qui participe au maintien de la température corporelle. L'hypoderme protège également l'os en jouant un rôle amortisseur.¹⁰² Parfois, il arrive que des cellules normales se multiplient et produisent des cellules anormales qui prolifèrent de manière incontrôlée. Ce processus correspond à ce qu'on appelle le « cancer ». Les cellules cancéreuses peuvent alors envahir d'autres parties du corps.¹⁰³

Le cancer de la peau est l'un des types de cancers les plus répandus dans le monde qui soulève donc un problème socio-économique important. Il existe différents types de cancers au niveau de la peau,

¹⁰⁰ (Mayo Clinic Staff, 2020)

¹⁰¹ (James D.Douketis, 2020)

¹⁰² ((IQWiG), Institute for Quality and Efficiency in Health Care, 2019)

¹⁰³ (National Cancer Institute, 2021)

qui sont notamment déterminés par l'endroit de la peau à partir duquel le cancer débute son développement. On différencie donc : le carcinome épidermoïde, le carcinome basocellulaire et le mélanome.¹⁰⁴

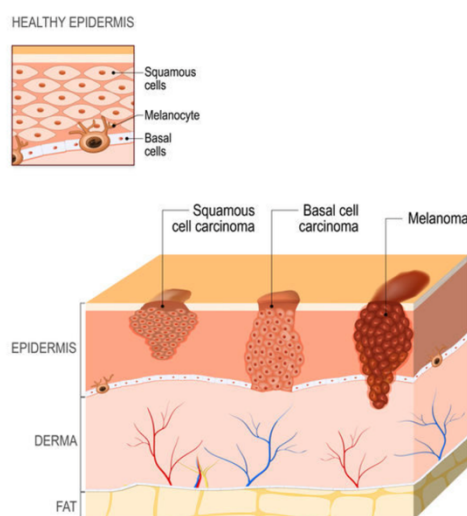


Figure 12 - Types de cancers de la peau (The Bowman Institute, 2021)

b. Le mélanome

Épidémiologie

Le mélanome est le type de cancer de la peau le plus sévère puisqu'il représente environ soixante-quinze pourcents des décès par cancer de la peau.¹⁰⁵ Ce cancer se forme dans les mélanocytes, qui sont les cellules qui produisent la mélanine, un pigment colorant. On retrouve ces cellules au niveau de la peau, des yeux, de l'oreille interne, des méninges, des os et du cœur.¹⁰⁶ La structure de la peau est représentée sur la Figure 12, avec les mélanocytes qui sont situés dans la couche basale de l'épiderme. L'incidence, qui correspond au « nombre de cas apparus pendant une année au sein d'une population »¹⁰⁷ est notamment très élevée dans la population âgée. Selon *Globocan 2020*, l'incidence a augmenté au cours des dernières décennies avec 324 635 nouveaux cas en 2020 dans le monde. Dans la figure ci-dessous, on peut voir que l'Océanie, l'Europe et l'Amérique du Nord étaient les continents les plus touchés par le mélanome en 2020. L'Océanie était le continent avec les taux d'incidence et de mortalité les plus élevés.

¹⁰⁴ (The Bowman Institute, 2021)

¹⁰⁵ (Raimondi, 2020)

¹⁰⁶ (Mayo Clinic Staff, 2020)

¹⁰⁷ (Institut National d'Etudes Démographiques (INED), 2022)

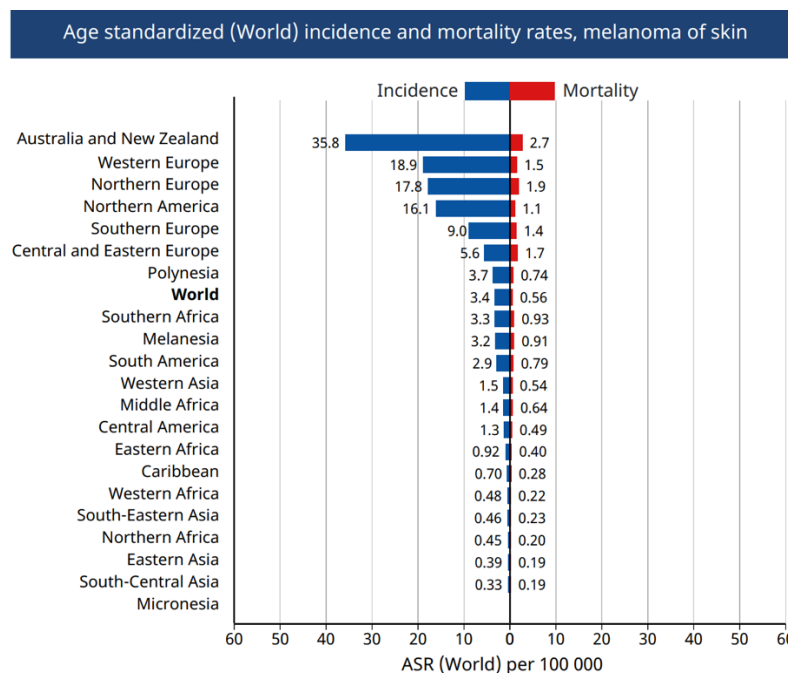


Figure 13- Taux d'incidence et de mortalité du mélanome dans le monde en 2020 (Globocan, 2020)

Facteurs de risque et prévention

Il apparaît que de nombreux facteurs peuvent contribuer au développement du mélanome, et que ce cancer soit donc multifactoriel. Il existe non seulement des facteurs de risque externes (environnementaux), mais aussi des facteurs de risque internes (comme le phototype).

Les facteurs externes comprennent l'exposition aux rayons UV (solaires ou artificiels) et les coups de soleil. Le risque le plus important est donc environnemental, avec l'exposition aux rayons ultraviolets (UV). L'exposition au soleil a des potentiels cancérogènes et génotoxiques qui semblent augmenter le risque de formation de mélanomes. L'utilisation de rayonnements ultraviolets artificiels, notamment les cabines de bronzage, augmente aussi considérablement le risque de développer un mélanome. Il semble également que la survenue de coups de soleil, notamment pendant l'enfance, ait tendance à augmenter le risque de survenue d'un mélanome.

Les facteurs internes regroupent le phototype, la sensibilité au soleil, la présence d'un nombre élevé de nævi ou de nævi atypiques, les antécédents familiaux de mélanome et les problèmes d'immunosuppression. Le phototype correspond à la présence de taches de rousseur, à la couleur de la peau, des cheveux et des yeux.¹⁰⁸ Les personnes à la peau et aux cheveux clairs, par exemple, auront plus de risques de développer ce type de cancer. Ainsi, le taux d'incidence et de mortalité

¹⁰⁸ (e Cancer, 2021)

élevé en Océanie (Figure 13) peut s'expliquer par l'exposition aux rayons ultraviolets et la couleur de peau des Australiens. En effet, les personnes à la peau claire ont environ dix fois plus de risque de développer un mélanome cutané que les autres types de peau (asiatique, hispanique ou noire).¹⁰⁹ Face à ces différents facteurs de risque, la prévention reste importante pour limiter les facteurs externes. Le principe de la prévention repose donc sur la limitation de l'exposition au soleil, l'utilisation d'une protection solaire avec une crème mais aussi un t-shirt et un chapeau. D'autre part, un contrôle annuel des grains de beauté chez un dermatologue est également recommandé.¹¹⁰

Diagnostic

Comme pour tout type de cancer, le diagnostic du mélanome doit être posé le plus tôt possible car il va influencer le pronostic. La gravité du mélanome est corrélée à la profondeur de la tumeur et donc au développement potentiel de métastases. L'auto-examen est la première forme de diagnostic qui se base sur la "règle ABCDE" : Asymétrie, Irrégularité de la bordure, Variation de couleur, Diamètre supérieur à 6mm et Évolutif". En outre, il est également possible d'utiliser le "signe du vilain petit canard" qui correspond au fait qu'un grain de beauté qui ne ressemble pas aux autres est susceptible d'être malin.¹¹¹ A partir du moment où une lésion suspecte est observée, un certain nombre d'examens doivent être réalisés afin d'établir un diagnostic précis et notamment le stade d'évolution du mélanome. Le dermatologue va d'abord réaliser un examen clinique pour examiner précisément la lésion et ses caractéristiques avec la " règle ABCDE ". Il recherche ensuite la présence de lésions sur d'autres parties du corps et vérifie les ganglions lymphatiques pour voir s'il n'y a pas une propagation du cancer. Le dermatologue pratique alors une excision diagnostique sous anesthésie locale pour enlever la lésion et l'analyser. La biopsie de cet échantillon de tissu est le seul moyen de confirmer le diagnostic et le stade d'évolution du cancer. Le médecin prélèvera également une marge autour de la lésion, comme le montre la Figure 14, afin d'être certain de retirer toutes les cellules potentiellement cancéreuses.

¹⁰⁹ (Rastrelli, 2014)

¹¹⁰ (Raimondi, 2020)

¹¹¹ (Daniel Jensen, 2015)

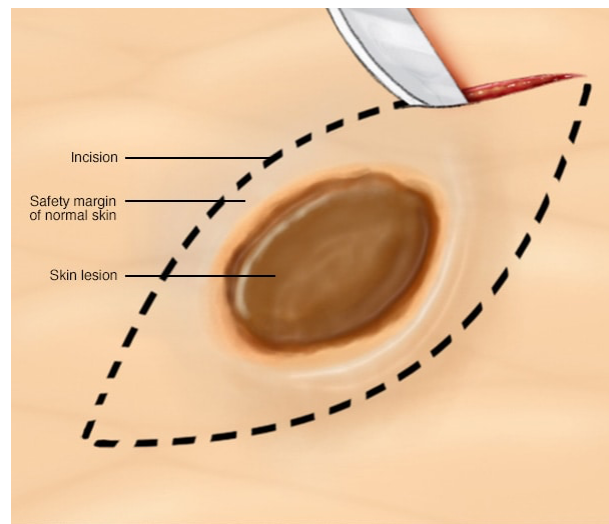


Figure 14- Biopsie excisionnelle ((Mayo Clinic, 2020)

En fonction de l'épaisseur de la lésion, qui sera déterminée à l'aide de l'indice de Breslow, il peut être nécessaire d'effectuer une seconde opération pour s'assurer que toutes les cellules cancéreuses aient bien été éliminées. En fonction de l'épaisseur et de l'évolution du mélanome, il sera nécessaire de réaliser des examens complémentaires. Il s'agit notamment d'une échographie des ganglions lymphatiques pour vérifier l'absence d'invasion, d'un scanner thoracique-abdominal-pelvien et d'une TEP (tomographie par émission de positons) pour vérifier la présence d'autres cellules cancéreuses. En cas d'envahissement du ganglion lymphatique sentinelle, il peut être nécessaire de procéder à une excision du ganglion concerné.¹¹²

Classification

Le mélanome se développe à partir d'une cellule initialement normale qui se déforme et se multiplie de manière incontrôlée pour former une lésion alors appelée tumeur maligne.¹¹³ L'un des principaux problèmes de ce cancer est le développement de métastases chez de nombreux patients. Le médecin détermine le stade du mélanome selon le système de classification TNM de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) : Tumeur (**T**umor), ganglion (**N**ode), métastase (**M**etastasis).¹¹⁴

¹¹² (e Cancer, 2021)

¹¹³ (Institut National du Cancer, 2016)

¹¹⁴ (HUG, 2020)

Tumor	Breslow thickness	Ulceration / mitotic rate
T1	≤1.0 mm	T1a: Without ulceration and mitosis <1/mm ² T1b: With ulceration and mitosis ≥1/mm ²
T2	1.01-2.0 mm	T2a: Without ulceration T2b: With ulceration
T3	2.01-4.0 mm	T3a: Without ulceration T3b: With ulceration
T4	>4.0 mm	T4a: Without ulceration T4b: With ulceration
Node	No. of metastatic nodes	Nodal metastatic burden*
N0	0	
N1	1	N1a: Micrometastasis N1b: Macrometastasis
N2	2-3	N2a: Micrometastases N2b: Macrometastases N2c: In transit metastases/satellites without metastatic nodes
N3	4+ metastatic nodes, matted nodes, or in transit metastases/satellites with metastatic nodes	
Metastasis	Site	Serum LDH
M0	No distant metastasis	
M1a	Distant skin, subcutaneous, or nodal metastases	Normal LDH
M1b	Lung metastases	Normal LDH
M1c	All other visceral metastases	Normal LDH
	Any distant metastasis	Elevated LDH

* Micrometastases are diagnosed through sentinel lymph node biopsy. Macrometastases are defined as clinically detectable nodal metastases confirmed pathologically.

Figure 15 - Stades TNM pour les mélanomes cutanés (Kevin P Wevers, 2013)

Cette classification TNM permet ensuite de déterminer les différents stades du mélanome selon les critères précisés dans le tableau ci-dessous. Il existe quatre stades pour le mélanome qui vont influencer le type de traitement utilisé :

- Les stades I et II sont utilisés pour les mélanomes localisés avec ou sans ulcération. Il n'y a pas d'atteinte ganglionnaire pour ces stades.
- Le stade III concerne les mélanomes avec des métastases cutanées ou ganglionnaires locorégionales, avec ou sans ulcération.
- Le stade IV fait référence aux mélanomes avec métastases à distance. Ce stade est également appelé mélanome métastatique.¹¹⁵

¹¹⁵ (Institut National du Cancer, 2021)

ANATOMIC STAGE/PROGNOSTIC GROUPS							
Clinical Staging ³				Pathologic Staging			
Stage 0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1a	N0	M0	IA	T1a	N0	M0
Stage IB	T1b	..	..	IB	T1b	..	..
	T2a	..	..		T2a	..	..
Stage IIA	T2b	N0	M0	IIA	T2b	M0	M0
	T3a	..	..		T2a	..	..
Stage IIB	T3b	..	..	IIB	T3b	..	..
	T4a	..	..		T4a	..	..
Stage IIC	T4b	..	..	IIC	T4b	..	..
Stage III	Any T	≥N1	M0	IIIA	T1-2a	N1a	M0
	..	..	..	IIIB	T1-2a	N2a	..
	..	..	..		T0	N1b-c	M0
	..	..	..		T1-2a	N1b-c	..
	..	..	..		T1-2a	N2b	..
	..	..	..	IIIC	T2b-3a	N1a-2b	..
	..	..	..		T0	N2b-c	M0
	..	..	..		T0	N3b-c	..
	..	..	..		T1a-3a	N2c-3c	..
	..	..	..		T3b-4a	Any N	..
	..	..	..		T4b	N1a-2c	..
	..	..	..	IIID	T4b	N3a-c	M0
	..	..	..	IV	Any T	Any N	M1
	..	..	..		..	..	..
Stage IV	Any N	Any N	M1	IV	Any T	Any N	M1

Figure 16 - Classification des stades du mélanome selon l'AJCC (Dr. M.Gormally, 2017)

Traitements

Le marché du mélanome a considérablement évolué ces dernières années. Au départ, les tumeurs étaient traitées par chirurgie essentiellement avec une exérèse large de la tumeur. Cette chirurgie pouvait être associée à un curage ganglionnaire en cas de score de Breslow élevé. Le premier traitement à avoir été utilisé en plus de la chirurgie correspond au melphalan, qui était une chimiothérapie pour les stades très avancés en raison de son profil de toxicité. C'est finalement en 1975 qu'une nouvelle chimiothérapie, la dacarbazine, est autorisée pour le traitement des mélanomes disséminés. Cette dernière devient alors le standard de traitement.¹¹⁶ A cette époque les traitements dans le mélanome étaient donc très limités et peu adaptés à la maladie. Les patients au stade métastatique avaient un pronostic de survie très défavorable et la moitié d'entre eux dépassait rarement les six mois de survie.¹¹⁷

Il existe différents types de traitement du mélanome : la chirurgie, la radiothérapie ou les traitements médicamenteux. Le traitement dépendra des caractéristiques du mélanome, et notamment de sa localisation, de son stade, de l'atteinte ou non des ganglions lymphatiques et du type de mutation.¹¹⁸. La chirurgie correspondant au premier traitement mis en place et permet l'ablation ainsi que l'analyse

¹¹⁶ (Briet, 2020)

¹¹⁷ (Hainaut, 2018)

¹¹⁸ (Institut National du Cancer, 2016)

du tissu cutané. La radiothérapie peut ensuite être utilisée en cas d'atteinte des ganglions lymphatiques afin de traiter les ganglions touchés. Elle n'est donc utilisée que pour traiter les métastases.¹¹⁹ On passe ensuite généralement à un traitement médicamenteux lorsque le mélanome est à un stade plus avancé. Avant de commencer un traitement médicamenteux, un test moléculaire des cellules cancéreuses est réalisé grâce au prélèvement qui avait été effectué lors de l'excision de la tumeur. Ce test permet de rechercher une mutation particulière, appelée BRAF V600, qui est un préalable indispensable à l'utilisation de certains traitements.¹²⁰

Parmi les traitements médicamenteux, on distingue la chimiothérapie, l'immunothérapie et les thérapies ciblées. Avant de commencer un traitement médicamenteux, le patient est testé pour la mutation BRAFV600, qui peut influencer le type de traitement à utiliser.¹²¹



Figure 17 - Recommandations pour la prise en charge du mélanome ((Vidal, 2021))

¹¹⁹ (HUG, 2020)

¹²⁰ (e Cancer, 2021)

¹²¹ (Dr Dahan, Negellen, Duperray, & Grosjean, 2018)

Selon le National Cancer Institute, l'immunothérapie est « un type de thérapie qui utilise des substances pour stimuler ou supprimer le système immunitaire afin d'aider l'organisme à combattre le cancer, les infections et d'autres maladies. Certains types d'immunothérapies ne ciblent que certaines cellules du système immunitaire. D'autres affectent le système immunitaire de manière générale. Les types d'immunothérapies comprennent les cytokines, les vaccins, le bacille de Calmette-Guérin (BCG) et certains anticorps monoclonaux ». ¹²² Ce type de traitement est utilisé pour traiter les mélanomes avancés (stade IV ou III pour l'essai clinique).

Selon les lignes directrices de l'ESMO 2019, " les traitements standard actuels de première ligne pour les stades III/IV non résécables sont le blocage de PD-1 (nivolumab, pembrolizumab), le blocage de PD-1 (nivolumab) associé au blocage de CTLA-4 (ipilimumab) et, en plus pour le mélanome muté BRAF V600 [II, B], l'inhibition de BRAF (vemurafenib, dabrafenib, encorafenib) combinée à l'inhibition de MEK (cobimetinib, trametinib, binimetinib)". ¹²³ Ainsi, dans le cas d'une mutation BRAF V600, un traitement par thérapie ciblée peut être envisagé.

Il existe différents types de thérapies ciblées : l'inhibiteur de BRAF, l'inhibiteur de MEK et les combinaisons de traitements. Selon le National Cancer Institute, une thérapie ciblée est « un type de traitement qui utilise des médicaments ou d'autres substances pour identifier et attaquer des types spécifiques de cellules cancéreuses en causant moins de dommages aux cellules normales. Certaines thérapies ciblées bloquent l'action de certaines enzymes, protéines ou autres molécules impliquées dans la croissance et la propagation des cellules cancéreuses. D'autres types de thérapies ciblées aident le système immunitaire à tuer les cellules cancéreuses ou délivrent des substances toxiques directement aux cellules cancéreuses et les tuent. La thérapie ciblée peut notamment avoir moins d'effets secondaires que les autres types de traitement du cancer. La plupart des thérapies ciblées sont des médicaments à petites molécules ou des anticorps monoclonaux ». ¹²⁴

Trois thérapies ciblées différentes sont utilisées aujourd'hui pour le mélanome : Braftovi[®] (binimétinib) + Mektovi[®] (encorafenib), Tafinlar[®] (trametinib) + Mekinist[®] (dabrafenib) et Cotellic[®] (cobimétinib) + Zelboraf[®] (vemurafenib). Ce traitement est pris par voie orale, contrairement à l'immunothérapie et à la chimiothérapie qui sont administrées par voie intraveineuse. Tafinlar[®] (trametinib) est approuvé par l'EMA en association avec Mekinist[®] (dabrafenib) depuis le 1^{er} septembre 2015 et par la FDA depuis le 10 janvier 2014. ¹²⁵ Zelboraf[®] + Cotellic[®] ont été approuvés

¹²² (NCI)

¹²³ (Michielin, et al., 2019)

¹²⁴ (National Cancer Institute, 2021; National Cancer Institute, 2021)

¹²⁵ (Novartis, 2015)

par l'EMA le 10 décembre 2015 et par la FDA le 10 novembre 2015. Braftovi®+Mektovi® est une combinaison de thérapies ciblées des Laboratoires Pierre Fabre, qui a reçu une autorisation temporaire d'utilisation le 26 juin 2018 et un avis positif de la Commission de Transparence le 12 juin 2019.

Il existe également un nouveau type d'immunothérapie qui donne de bons résultats pour les patients atteints de mélanome. En effet, le CRCT (Centre de Recherche en Cancérologie de Toulouse) a récemment publié un article sur une nouvelle possibilité de traitement. Le centre a mené des recherches sur la neutralisation du TNF-alpha, une cytokine inflammatoire, qui peut potentialiser la réponse aux anti-PD1 dans des modèles de souris. Cette étude appelée TICIMEL vise à évaluer l'effet d'un anti-TNF alpha (infliximab ou certolizumab) en combinaison avec un médicament anti-PD1 (nivolumab) et un médicament anti-CLA4 (ipilimumab) pour les mélanomes avancés. Jusqu'à présent, les premiers essais sont très prometteurs et une cohorte d'expansion est actuellement à l'étude pour confirmer ces résultats. ¹²⁶

¹²⁶ (Anne Montfort, Thomas Filleron, Mathieu Virazels, , 2021)

Partie 2 - Analyse d'un lancement de produit : Braftovi® + Mektovi® dans le mélanome

1. Contexte

a. Mécanisme d'action

Cette association de thérapies ciblées est constituée de deux spécialités différentes : l'encorafenib, qui est un inhibiteur de BRAF et le binimetinib qui est un inhibiteur de MEK. On considère que la mutation BRAF est retrouvée dans près de quarante pour cent des mélanomes (38,5%).¹²⁷ Ces deux spécialités sont basées sur un mécanisme d'action particulier puisqu'elles agissent au niveau de la voie de signalisation MAPK (mitogen-activated protein kinase) en inhibant des enzymes clés. Cette voie de signalisation intervient dans de très nombreux cancers, comme celui du mélanome ou bien du cancer colorectal, pathologie pour laquelle l'encorafenib est aussi commercialisé.

La mutation du gène BRAF produit une protéine mutée sur laquelle l'inhibiteur BRAF (encorafenib) agira. En effet, les médicaments anti-BRAF inhibent la phosphorylation et donc l'activation de MEK, ce qui bloque la cascade d'activation et empêche la prolifération des cellules tumorales. L'inhibiteur de MEK, en l'occurrence le binimetinib, agit sur la protéine MEK, qui est présente un peu plus loin dans la cascade d'activation. Les agents anti-MEK agissent donc en synergie avec les agents anti-BRAF pour inhiber efficacement la voie MAPK. Ils améliorent également la tolérance et retardent le développement des mécanismes de résistance.^{128,129}

¹²⁷ (Desmedt, 2020)

¹²⁸ (EMA, 2020)

¹²⁹ (EMA, 2021)

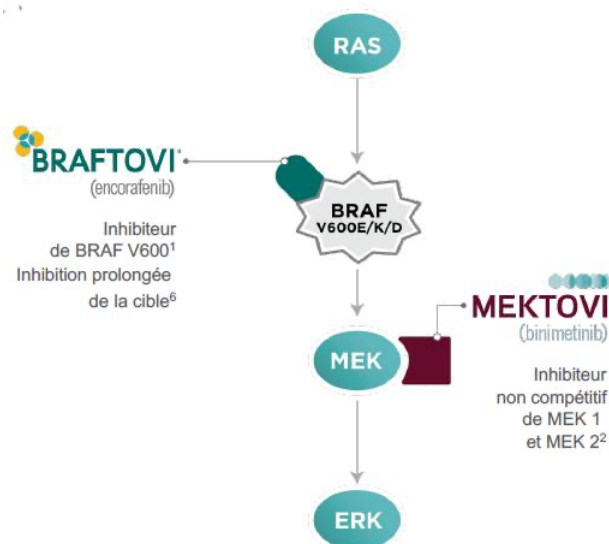


Figure 18 - Mécanisme d'action de Braftovi® + Mektovi® ¹³⁰

b. État des lieux du marché au moment du lancement

Au moment où Braftovi® (encorafenib) + Mektovi® (binimetinib) a été lancé sur le marché, il existait déjà un arsenal thérapeutique beaucoup plus large que dans les années quatre-vingt-dix pour traiter le mélanome métastatique. Deux catégories principales de médicaments se distinguent donc aujourd'hui : les immunothérapies et les thérapies ciblées. Le laboratoire Novartis a été le premier entrant sur le marché des thérapies ciblées dans le mélanome avec Tafinlar® (dabrafenib) + Mekinist® (trametinib). Ensuite, le laboratoire Roche a également commercialisé une association de thérapies ciblées avec Zelboraf® (vemurafenib) + Cotellic® (cobimetinib). Ces deux thérapies ciblées sont donc des concurrents directs pour les Laboratoires Pierre Fabre au moment du lancement de leur association. En plus de l'approbation dans le mélanome métastatique, le dabrafenib + trametinib dispose également d'une approbation en adjuvant depuis 2018. Sur la Figure ci-dessous, les traitements approuvés pour un usage en adjuvant sont donc indiqués en vert. On distingue également d'autres concurrents sur le marché, avec notamment les immunothérapies, représentées en rouge sur le schéma ci-dessous. Il semblerait donc que le marché soit assez dynamique au moment de l'arrivée de B+M, et que plusieurs traitements soient déjà utilisés en routine pour traiter le mélanome.¹²³

¹³⁰ (Pierre Fabre staff, 2021)

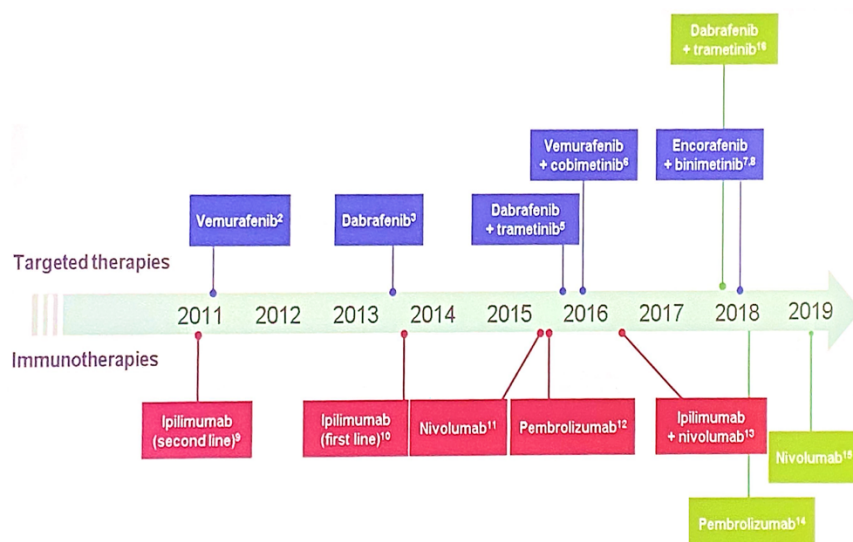


Figure 19- Traitements pour la prise en charge du mélanome (Pierre Fabre Staff, 2021)

c. Autorisation de mise sur le marché de l'association

Avant son autorisation de mise sur le marché, B+M avait déjà reçu une ATU (autorisation temporaire d'utilisation) depuis le 26 juin 2018. L'avis de la Commission de la Transparence de l'association Braftovi® (encorafenib) + Mektovi® (binimetinib) a finalement été obtenu le 12 juin 2019. D'après cet avis, « l'association encorafenib-binimetinib est une option thérapeutique en première ligne de traitement de patients adultes atteints de mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600 ». ¹³¹ Cette AMM a été obtenue sur la base de l'analyse des données de l'étude COLUMBUS, « étude de phase III, multicentrique, internationale, en ouvert et randomisée », qui incluait 577 patients. B+M a finalement obtenu un SMR modéré ainsi qu'un ASMR de niveau V, soit une absence d'ASMR dans la stratégie thérapeutique actuelle. ¹³²

2. Réalisation d'interviews

Afin de comprendre les challenges à relever pour le lancement de Braftovi® (encorafenib) + Mektovi® (binimetinib) dans le mélanome, différentes interviews ont été conduites. Dans le but d'avoir un échantillon le plus représentatif possible, les personnes interrogées ont été sélectionnées en fonction de leur profil, de leur parcours et de leur expérience dans le lancement d'un produit en oncologie. Des profils ont également été sélectionnés dans différents laboratoires (ou avec une

¹³¹ (HAS, 2019)

¹³² (HAS, 2019)

expérience dans plusieurs laboratoires). Au total, dix-sept entretiens ont été réalisés avec des personnes travaillant actuellement dans l'industrie pharmaceutique et ayant une expérience significative dans le domaine. Chaque entretien a été préparé à l'avance et adapté au type de personne interrogée, notamment à sa position au sein de l'industrie pharmaceutique. Une dizaine de questions ouvertes (entre dix et quinze) ont été posées lors de chaque entretien. L'objectif étant de recueillir des données qualitatives sur le lancement d'un produit en oncologie. Du côté médical, six personnes ont été interviewées : quatre MSL (dont deux d'entre eux étaient d'anciens medical advisor), un Medical Advisor et un directeur médical. Dans le département des ventes, cinq personnes ont été interrogées, dont trois visiteurs médicaux, un responsable du développement des ventes et un responsable de l'information promotionnelle. Au sein du département marketing, quatre chefs de produits, travaillant notamment sur le mélanome, le cancer colorectal et le cancer du sein, ont été interrogés. Un responsable de l'accès au marché et un directeur d'unité commerciale (en oncologie) ont également été interrogés. Des questions différentes ont été posées à chacun des profils interrogés. Ces questions ont été adaptées en fonction du département dans lequel les personnes travaillaient afin qu'elles puissent parler de leur expertise spécifique sur certains sujets. Les réponses obtenues à ces entretiens ont permis d'analyser notamment le lancement de produits en oncologie, et plus spécifiquement celui de B+M. Un résumé des interviews est présenté en Annexe.

3. Challenges à relever

Un design d'étude clinique peu avantageux

Avant même le lancement d'un produit, l'un des principaux défis est de disposer d'une étude clinique solide et bien conçue, avec des comparateurs pertinents. Ceci est particulièrement important dans le cas d'un entrant tardif sur le marché et lorsque le produit n'est pas en comparaison directe avec son concurrent. C'est notamment le cas de B+M qui était comparé au vemurafenib dans l'étude COLUMBUS.¹³³ Pourtant, lors du lancement de ces produits, le vemurafenib en monothérapie n'était plus du tout le standard de traitement dans le mélanome métastatique. La stratégie d'accès au marché est particulièrement importante pour l'avenir du produit et la méthodologie des études influencera largement l'avis de la Commission de la Transparence. De plus, d'après la manager Market Access, il semblerait que la Commission de la Transparence en France soit particulièrement stricte par rapport aux autres pays européens, Le niveau d'ASMR obtenu peut également être un

¹³³ (Dummer, et al., 2018)

obstacle, notamment l'ASMR de niveau V, qui correspond à une "absence de progrès thérapeutique". Le choix de la stratégie "fast-track" pour le CEPS, par exemple, qui correspond à une évaluation précoce par la Commission de la Transparence, permettra normalement d'aboutir plus rapidement à un accord sur le prix. C'est notamment le cas pour les médicaments ayant un niveau d'ASMR V, comme B+M. Les laboratoires Pierre Fabre ont donc opté pour cette stratégie pour le lancement de B+M. Ainsi, des conditions favorables en termes de méthodologie d'étude clinique participeront à l'obtention d'un bon prix et du remboursement du produit. L'entretien avec l'un des chefs de produit a mis en évidence que les stratégies d'accès au marché sont particulièrement compliquées en France. Pour faciliter les stratégies à ce niveau, il semblerait intéressant selon lui de générer des données de vraie vie (real world evidence data) permettant de relier la survie globale et la survie sans progression par exemple. Ceci pourrait donc par extrapolation faciliter les négociations de prix par la suite. Ce type de corrélation est déjà effectué aux Etats-Unis.

Une nécessité de connaître son environnement

Dans le cas de B+M qui était troisième entrant sur le marché des thérapies ciblées pour le mélanome métastatique, le défi était de taille. Les défis du lancement d'un produit tardif sont multiples et dépendent particulièrement des avantages que ce nouveau produit apportera par rapport aux produits existants. Les enjeux du lancement d'un produit varient donc en fonction des solutions thérapeutiques disponibles sur le marché. Si le médicament arrive sur un marché concurrentiel où il y a eu des innovations assez récentes, il n'aura pas le même impact que s'il arrive sur un marché où il n'y a pas eu d'innovations récentes. Le nombre de concurrents présents sur le marché peut être un obstacle pour le lancement du produit. Plus on arrive tard, plus les médecins ont leurs habitudes de prescription et plus la part de marché des concurrents est importante. Dans le cas du lancement de B+M, il était donc essentiel de démontrer au médecin la pertinence de changer ses habitudes pour un autre produit. En effet, le médecin a eu le temps de voir la transposition des données des études des autres produits dans la vie réelle et cela lui a permis de se faire sa propre expérience sur le produit. Ce n'est pas le cas avec un médicament qui vient d'arriver sur le marché. Avant de lancer un produit, il est donc important de comprendre le marché sur lequel on va se positionner et ses différents acteurs. Dans le cas du mélanome, par exemple, il est important de comprendre les raisons de prescription de l'immunothérapie afin d'argumenter en faveur de notre produit (qui est une thérapie ciblée).

Il est également nécessaire de comprendre l'environnement du produit et la logistique de l'hôpital. Cet aspect environnemental du produit est particulièrement important, non seulement pour comprendre le parcours de soins au sein de l'hôpital, mais aussi pour communiquer auprès des bons acteurs. Dans le cas de l'arrivée d'un médicament injectable dans un hôpital de jour, il est important de savoir qui va pouvoir réaliser les injections. Si les infirmières doivent être présentes pendant dix minutes pour injecter le produit (pas de seringue électronique), il est essentiel de connaître cet aspect logistique. Tous ces aspects doivent donc être pris en compte afin de répondre aux problèmes organisationnels qui peuvent se poser.

En plus des habitudes de prescription des médecins, ces derniers sont également habitués à interagir avec les représentants de différents laboratoires. Il faut donc réussir à créer un lien avec les nouveaux acteurs et une relation de confiance avec eux. Pour créer cette relation de confiance, l'expérience du laboratoire sera importante, notamment sa réputation dans le domaine concerné (par exemple l'oncologie). C'est notamment le cas des Laboratoires Pierre Fabre lors du lancement de Braftovi®+Mektovi®.

Ciblage et positionnement produit

Avant toute chose, la liste des potentiels prescripteurs doit être identifiée. Une analyse préalable des ventes en chiffre d'affaires et en volume des concurrents est effectuée pour connaître le potentiel de chaque établissement (exemple : CHU, clinique privée...). Cela se fait par l'achat de données de marché, via le GERS ou IQVIA, qui permettent aux équipes de cibler les principaux hôpitaux. La cible des professionnels de santé prescripteurs est donc déterminée grâce à la collecte de données (comme le site « expertscape ») qui vont permettre de définir les principaux acteurs de la prise en charge du cancer. C'est ce qu'on appelle communément le profiling. Le profiling est « une pratique marketing qui récolte et exploite les données (...) pour dresser des profils types ».¹³⁴ Selon les entretiens présentés en Annexe, la cible est généralement divisée en deux ou trois niveaux. Dans le cas du mélanome, les professionnels de santé sont donc classés en fonction de leur niveau d'influence en : MEL1, MEL2 et MEL3. La cible est ensuite affinée par les équipes médicales et commerciales sur le terrain. Du côté des forces de vente, il semble important d'identifier la chaîne de prescription, des leaders aux prescripteurs de base. Cela permet aux équipes de comprendre la hiérarchie et notamment d'identifier les leaders et les prescripteurs internationaux, nationaux et régionaux.

¹³⁴ (Info net, 2021)

Du côté des équipes médicales, les informations du profiling vont ensuite être vérifiées par le biais des publications scientifiques en recherchant notamment qui sont les principaux auteurs et donc qui sont les personnes les plus influentes dans la pathologie concernée. Les médecins influents sont généralement appelés KOL : key opinion leaders. D'autre part, la recherche des investigateurs principaux inclus dans les études cliniques en France permet également de confirmer ou d'infirmer les informations de ces bases de données. Cette sectorisation est particulièrement importante afin de comprendre la cible à informer pour le lancement du produit. D'autre part, cette cible peut aussi être affinée par la mise en place de réunions médicales et marketing, appelées boards, pour définir qui est en première ligne des soins. Les réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) au sein des établissements permettent d'identifier les professionnels de santé qui ont le plus d'influence sur la pathologie. En ce qui concerne les médecins cibles de B+M, les oncologues et plus particulièrement les onco-dermatologues ont été privilégiés car ils prescrivent ce type de traitement.

Le positionnement produit peut parfois être difficile à déterminer car la prise en charge en pratique ne reflète pas toujours l'AMM. Le positionnement est d'abord défini par les guidelines et est ensuite affiné sur le terrain par la pratique des médecins. Le mécanisme d'action du B+M étant très spécifique, les patients doivent présenter une mutation V600 pour pouvoir utiliser ce traitement. Au vu de l'autorisation de mise sur le marché, ce médicament est donc réservé aux "patients adultes atteints de mélanome non résecable ou métastatique avec une mutation BRAF V600".¹³⁵ Dans le cas du mélanome, par exemple, les thérapies ciblées ont une autorisation de mise sur le marché en première intention mais sont utilisées soit en première intention pour une maladie à progression rapide, soit en deuxième intention après une immunothérapie.

Différenciation par rapport aux autres traitements

La différenciation par rapport aux autres traitements existants est également importante, notamment d'un point de vue médical. Par exemple, si l'on compare plusieurs TKI (inhibiteurs de tyrosine kinase), on peut parler de la CI50 (concentration inhibitrice 50), qui est un facteur pharmacodynamique. Cela permet une comparaison directe qui devrait avoir un impact dans les essais cliniques. Si les critères médicaux sont assez proches, la différence peut se faire sur la rapidité d'accès au marché et la robustesse de l'étude clinique. La différenciation peut également se faire au niveau de l'impact sur la qualité de vie des patients. Il est donc nécessaire de faire comprendre aux

¹³⁵ (HAS, 2019)

médecins les spécificités du nouveau produit par rapport aux autres traitements existants. Il ne faut pas que le produit soit uniquement considéré comme un « me-too » dans la tête des médecins s'il arrive après d'autres traitements similaires. Cela nécessitera une communication de la part des laboratoires pharmaceutiques afin d'expliquer les principales caractéristiques du produit, par le biais de congrès notamment. Dans les pays anglo-saxons, par exemple, le prix du remboursement va également influencer le choix de prescription des médecins. L'un des chefs de produit a souligné que l'un des défis sera également de promouvoir son produit dans un environnement où la « share of voice » des concurrents est importante. La part de voix aussi appelée « share of voice » est un indicateur de performance pertinent qui permet de « mesurer la présence médiatique en la comparant avec celle des concurrents ».¹³⁶

La toxicité du produit peut également être un obstacle majeur, surtout lorsque les effets secondaires sont relativement difficilement à gérer. Enfin, le contexte sanitaire peut être un obstacle, comme dans le cas de la pandémie de COVID-19, qui a empêché les équipes terrain de rencontrer les professionnels de santé (exemple des hôpitaux fermés aux visiteurs médicaux).

D'après les différentes interviews réalisées, la différenciation vis-à-vis des concurrents peut se faire par différentes voies. Celles-ci sont regroupées dans le tableau ci-dessous par thèmes.

<u>Différenciation</u>	<u>Thème</u>
- Efficacité, tolérance, dosage, mode d'administration - Amélioration de la qualité de vie du patient - Information scientifique : connaître les données des autres concurrents, les nouvelles données.	Différenciation produit
- Formation des pharmaciens - Développement d'applications numériques pour aider les patients	Offre de service
- Projets impliquant des oncologues : • L'événement "Journées Horizons Mélanome" organisé par les Laboratoires Pierre Fabre réunit des onco-dermatologues, des oncologues et d'autres membres de l'équipe soignante pour échanger autour des différentes actualités dans le mélanome • Partenariats scientifiques • Formats innovants	Projets innovants

¹³⁶ (Hivency, 2020)

- Proximité avec les professionnels de santé - Relation de confiance - Être utile auprès des professionnels de santé - Personnalisation des interactions	Lien avec les professionnels de santé
---	---------------------------------------

Figure 20 - Points de différenciation par rapport aux compétiteurs

Avoir un haut niveau de notoriété (awareness) au moment du lancement

L'awareness, aussi appelé notoriété « est un terme marketing qui décrit le degré de reconnaissance par le consommateur d'un produit par son nom ». ¹³⁷ Il semblerait qu'il existe plusieurs niveaux de notoriété : la notoriété de la marque, donc du laboratoire, et la notoriété du produit en lui-même. Le niveau de notoriété permet d'évaluer la connaissance du produit par les médecins. Il est particulièrement important de savoir s'ils connaissent ou non le produit en question avant même sa mise sur le marché. Par exemple, les médecins investigateurs qui ont participé aux études (c'est-à-dire à la phase III) connaissent déjà les caractéristiques du produit, alors que d'autres ne les connaissent pas. Une fois que le produit est connu des professionnels de santé, une étape supplémentaire est de le positionner en première place lorsque l'on parle de sa catégorie de médicaments. C'est ce qu'on appelle le concept du « top of mind ». ¹³⁸

4. Préparation des équipes

Équipes Médicales

Selon les entretiens réalisés, le rôle principal des équipes médicales est d'apporter une réponse médicale à un besoin donné. La formation des équipes médicales est donc essentielle. Cette formation doit se faire à plusieurs niveaux : environnement scientifique, pathologie, produit et concurrents. Les équipes reçoivent tout d'abord une formation en interne, mais celle-ci est souvent incomplète car elle n'approfondit pas assez les données. Ce n'est qu'au contact des praticiens, lors des discussions dans les services, que cette formation peut être véritablement enrichie. L'environnement scientifique est également important afin connaître le parcours de soins existant dans une pathologie donnée. De plus, il est nécessaire de connaître les sociétés savantes pour

¹³⁷ (KOPP & Estevez, 2022)

¹³⁸ (Spacey, 2017)

comprendre la façon dont les décisions sont prises, et les guidelines existantes. La formation produit est également un des piliers de la formation générale. Ces formations sont généralement dispensées par des personnes extérieures des laboratoires, telles que des oncologues et des cliniciens qui vont ainsi donner leur vision de la prise en charge mais aussi les principaux défis à relever. Ces derniers pourront également parler du parcours de soins et améliorer ou renforcer la formation produit si nécessaire.

Équipes Marketing & Ventes

Du côté des équipes de vente et de marketing, il semble que la formation soit assez large dans tous les laboratoires. Pour le personnel de terrain, la formation est dispensée à plusieurs niveaux. Tout d'abord, une formation approfondie sur le produit, la pathologie et l'environnement est réalisée afin d'avoir une vision complète de la prise en charge. Ensuite, une formation sur l'environnement hospitalier est dispensée afin de comprendre le diagnostic de la pathologie et l'orientation des patients. Il est important de comprendre la stratégie de traitement et les différentes lignes de traitement que le patient peut recevoir. Cette formation se déroule sur une période de trois à quatre mois afin de s'approprier les données. Des sessions de formation sont organisées en interne avec la direction, les chefs de produits et le personnel médical pour valider le discours scientifique et les informations délivrées par les visiteurs médicaux. Dans le cas des personnes interrogées chez Pierre Fabre, des séances d'atelier appelées " Training village " sont réalisées en externe avec des professionnels de santé (leaders dans la prise en charge de la pathologie). Pendant cette formation, environ quatre à cinq visites sont organisées en une journée avec six ou sept professionnels de santé. L'objectif est d'évaluer le bon usage des médicaments, les techniques de communication et le discours oral. Puis des "jeux stratégiques" sont organisés pour se mettre dans la peau du concurrent et générer des réponses aux objections. Selon la directrice de l'information promotionnelle, ces sessions sont l'occasion d'aborder les réponses aux objections soulevées par les médecins. Elle ajoute également que les équipes terrain reçoivent une formation à la "communication assertive". Les chefs de produits ont également ajouté qu'ils organisent des formations sur les outils marketing développés, notamment par la construction d'argumentaires standards pour chaque document. A l'issue de ces différentes formations, les visiteurs médicaux se voient remettre une certification.

5. Fixation des objectifs

D'après les entretiens, les objectifs sont vraiment différents selon les équipes et surtout entre le département médical et le département marketing. Du côté du marketing et des ventes, deux types d'objectifs apparaissent selon les réponses : les objectifs financiers et les objectifs de marché. Du côté financier, les prévisions sont déterminées avec la direction du laboratoire avant le lancement, en fonction de l'incidence et du flux de patients pour la pathologie. En particulier, les prévisions permettent de prévoir l'objectif de vente par mois et par an, ainsi que la date approximative d'atteinte du pic de vente. La réalisation de cet objectif se mesure notamment par l'atteinte du chiffre d'affaires (mensuel et cumulé) et l'objectif de rentabilité. Pour atteindre l'objectif financier, on peut regarder le nombre de boîtes vendues (analyse des ventes internes). L'objectif de marché est plus axé sur la place du produit par rapport aux autres concurrents. Cet objectif est mesuré par la part de marché. La directrice des ventes souligne que la part de marché permet de calculer un objectif pour chaque secteur (chaque visiteur médical) en fonction de son poids relatif (selon le quota du GERS). Pour mesurer la réalisation de cet objectif, on peut fixer des sous-objectifs tels que : le nombre de visites, la fréquence des visites, la couverture de la cible, la moyenne des contacts quotidiens. D'autres objectifs sont également fixés dans chaque département. Du côté du marketing, l'un des chefs de produit a souligné que la mesure de l'atteinte des objectifs peut aussi se faire par des études de marché et des tests de rappel (pour connaître les messages qui sont dans le top of mind des oncologues, si le discours est bien compris). Selon le directeur de la business unit, tous ces objectifs ne peuvent être atteints sans un système de motivation des employés, qui soit réalisable et attractif. Selon les équipes médicales, de leur côté, des objectifs de couverture des cibles sont fixés (ex : objectif d'avoir atteint 60% de sa cible après six mois, 95% après un an). Des KPI (Key Performance Indicator) quantitatifs sont également fixés comme le "temps passé sur le terrain" (au moins 50%). Quant aux KPI qualitatifs, on retrouve notamment la satisfaction des médecins, qui peut être mesurée par des questionnaires.

6. Stratégies de communication

a. Communication des équipes

Équipes Marketing & Ventes

Selon la directrice du développement des ventes, la connaissance préalable des acteurs du marché et de leurs parts de marché respectives est un indispensable. Cependant, un autre prérequis indispensable est de connaître les messages qu'ils mettent en avant et les actions qu'ils mettent en œuvre. Avant le lancement du produit, les équipes marketing ont préparé une campagne promotionnelle complète pour que les équipes terrain disposent de documents adaptés. C'est à cette période que les équipes terrain sont formées et commencent à parler de l'arrivée du produit, sans en faire la promotion. A partir de la publication au JO (journal officiel), les équipes commerciales peuvent communiquer sur le produit. En termes de recrutement, il semble pertinent d'avoir un chef de produit en place au moins un an et demi avant le lancement pour construire la campagne, mais aussi pour rencontrer les principaux acteurs dans la prise en charge et parler du laboratoire.

Les entretiens montrent qu'un séminaire de pré-lancement avec toutes les équipes est indispensable pour coordonner les actions mises en place et présenter les objectifs clés. Au sein du laboratoire Roche, par exemple, le séminaire de pré-lancement d'un des produits pour le cancer du sein a eu lieu quatre mois avant le lancement du produit. Il semblerait donc pertinent de mettre en place ce type de séminaire avant le lancement. D'autres techniques peuvent également être mises en place, telle que celle du 8-cube qui est utilisée chez Pierre Fabre. Elle consiste à déterminer ce qui devra être fait par chaque équipe pendant les huit premières heures, les huit premiers jours et les huit premières semaines. Durant chacune de ces périodes, chaque acteur du laboratoire a des actions spécifiques à mettre en œuvre. Par exemple, pendant les huit premières heures, les équipes marketing ont envoyé un courriel annonçant le lancement. Pendant les huit premiers jours, les équipes de terrain sont allées voir les oncologues de leurs secteurs respectifs pour leur parler du produit. Pendant les huit premières semaines, les équipes marketing ont réalisé une émission produit par le biais d'un éditeur.

Pour renforcer la stratégie sur le terrain, les différents entretiens ont souligné la mise en place de " plans d'action " par chaque visiteur médical afin d'identifier les actions qu'ils pourront mettre en place dans leurs secteurs respectifs. Les différents visiteurs médicaux interrogés ont précisé qu'il existait des plans d'actions mensuels (PAM) et des plans d'actions par établissement (PAE). Ces actions permettent ainsi de cibler les établissements ayant les plus gros quotas et donc potentiellement les

plus gros prescripteurs. D'autre part, le chef de produit en mélanome a souligné la mise en place d'une boîte à outils, par les équipes marketing, qui comprend tous les outils disponibles pour les équipes terrain. Selon un autre chef de produit, une des clés d'un lancement de produit est de mettre en place des actions différenciantes. Avant tout, il est important de comprendre les besoins des médecins afin de répondre à leurs attentes. Cela peut se faire par le biais de la participation du laboratoire au financement d'études ou d'équipements spécifiques pour l'hôpital (par exemple, une machine de recherche).

Équipes médicales

En combinant les réponses obtenues à cette question, il semblerait que les grandes lignes des stratégies soient assez similaires d'un point de vue médical. Les équipes médicales sur le terrain commencent généralement à parler du produit au moins deux ans avant le lancement. La stratégie de lancement du côté médical repose donc sur plusieurs piliers. Les équipes médicales ont tout d'abord un rôle de communication sur les études qui ont été menées sur le produit. Elles vont donc fournir des informations complémentaires sur l'étude clinique afin d'entrer dans les détails et expliquer les différents chiffres et résultats. Elles vont ainsi présenter le design de l'étude, mais aussi rappeler le comparateur utilisé dans celle-ci. L'éducation sur le produit est importante et comprend la transmission des principaux messages clés sur la molécule, comme l'efficacité et la tolérance. Il est particulièrement important de rassurer les médecins sur la gestion des effets secondaires. Cette éducation du produit est facilitée par le fait que les médecins ont besoin de nouveaux traitements pour leurs patients. C'est le cas par exemple pour le cancer colorectal, où les médecins étaient demandeurs de nouvelles données dès le lancement de l'essai de phase III Braftovi® + cetuximab. Ensuite, il y a une phase de communication produit afin de sensibiliser les médecins aux paramètres épidémiologiques. L'une des MSL a souligné le fait que dans le cas du cancer colorectal, le profil BRAF étant rare, il est important de sensibiliser l'oncologue au testing des patients. La communication peut se faire par le biais de différents canaux, qu'il s'agisse des MSL sur le terrain ou de symposiums lors de congrès.

b. Campagnes de communication

Points forts d'une communication produit réussie

Différents points forts sont apparus concernant le succès d'une communication produit. Ces points sont résumés dans le tableau ci-dessous et classés par thème.

<u>Forces</u>	<u>Thèmes</u>
- Approche omnicanale : digital et face à face - Communication par les équipes marketing : courriels d'information, communication congrès, symposium - Canaux transverses : émission produit par un rédacteur (agence de communication) - Visites face-face → Ne pas renoncer à la visite face-face que les médecins apprécient - La visite médicale à distance permet de faire une visite lorsque le médecin n'a pas assez de temps → Utilisée pendant le COVID-19 notamment - e-STAFF and e-RP → L'avenir pour avoir des médecins de différentes régions, ce qui évite de se déplacer d'une région à l'autre ou d'un pays à l'autre - Présence majeure sur les congrès - Plan de presse majeur	Canaux de communication
- Communication hautement personnalisée - Cibler la communication pour atteindre le bon public - Proposer des projets innovants, des thèmes d'intérêt pour les professionnels de la santé - Choisir le bon moment	Type de communication
- Disposer de nombreux documents et matériels permet de gagner du temps et permet la réactivité des équipes	Documents
- "clair" - "simple" - "complet" : détails sur les caractéristiques des produits, aller au-delà du produit - impactant - "différenciant"	Contenu
- Messages scientifiques fondés sur des études cliniques solides - Amélioration du parcours de vie du patient en cas d'impact - Gestion des toxicités (soutien aux professionnels de la santé).	Messages clés
- Actualisation des messages scientifiques	Actualisation

Figure 21- Points clés d'une communication produit réussie (Annexe)

Définition des messages clés

Les principaux critères de choix des médecins qui sont ressortis lors des entretiens sont d'abord l'efficacité, avec la survie globale (SG) et la survie sans progression (SSP), puis la tolérance avec les effets indésirables. Cependant, ces critères dépendent aussi du type de médecin interrogé et des autres médicaments disponibles sur le marché. Par exemple, à efficacité égale, le médecin cherchera une meilleure tolérance. Ensuite, d'autres aspects plus pratiques comme la voie d'administration, la taille des capsules seront pris en compte s'il existe déjà d'autres spécialités disponibles sur le marché. Il est donc important de prendre en compte toutes ces caractéristiques avant de définir les principaux messages clés.

Selon un chef de produit, les messages clés doivent être déterminés sur la base des attributs du produit, qui doivent être différenciants. Pour ce faire, il est nécessaire de connaître l'environnement et les messages communiqués par les concurrents. Cela nécessite des études de marché et des tests de rappel (recall test). Ces « recall-test » sont des études de marché qui consistent à rappeler les médecins à la suite de la visite d'un visiteur médical pour savoir ce qu'ils ont principalement retenu de la visite. Une fois les messages communiqués par les autres acteurs identifiés et les attributs de nos produits définis, nous pouvons déterminer les éléments de communication les plus intéressants. En parallèle, les messages clés communiqués doivent être en phase avec les pratiques des médecins. Par exemple, en France, un chef de produit a souligné que l'attribut qui pousse le plus à la prescription est l'efficacité. Les onco-dermatologues étant de purs scientifiques, ils considèrent l'efficacité comme la première raison de prescrire un médicament.

Focus sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie (PK/PD)

D'après toutes les réponses obtenues, c'est un paramètre qui peut être très intéressant s'il permet de se différencier des autres produits. Ce paramètre pourrait expliquer en partie les résultats d'efficacité et de tolérance des différentes thérapies. Le principal problème réside dans le fait qu'il s'agit d'une approche in vitro. Il convient donc d'aborder ce type d'approche avec des médecins qui ont déjà une appétence pour cette pratique et qui sont donc déjà convaincus de son efficacité. Selon les personnes interrogées, cela nécessiterait une étude plus approfondie afin de déterminer les modèles PK/PD types. Il semblerait cependant que cette approche soit à utiliser notamment pour effectuer des dosages et rester dans la fenêtre thérapeutique.

Communication hautement personnalisée

Les réponses sont majoritairement favorables à ce type de communication. Il semblerait soit clé à mettre en place car tous les médecins ne sont pas réceptifs aux mêmes canaux de communication ou aux mêmes sujets. Cependant, il apparaît que c'est plutôt le discours qui doit être adapté à l'oral que les documents. Plusieurs chefs de produit ont souligné qu'il est important de disposer de toutes les informations dans les documents car le médecin peut ensuite y revenir s'il a besoin de plus d'informations. Il est donc essentiel d'identifier les compétences et les besoins des médecins (par exemple, les KOL internationaux qui seront plus intéressés par des thèmes tels que la relation médecin/patient). L'un des chefs de produit chez Roche a parlé de l'utilisation d'un logiciel interne qui a été utilisé pour recueillir les intérêts des médecins. Il semble que les données soient importantes pour ce type de communication.

Création de plateformes de communication

Les réponses à cette question sont plus mitigées et les avis divergent entre les personnes interrogées. Ce type de plateforme suscite de nombreuses inquiétudes, notamment le risque de remplacer les équipes de terrain. Une plateforme avait été lancée chez Roche pour la prise de rendez-vous notamment et a été un véritable échec car les professionnels de santé ont indiqué qu'ils préféreraient voir les visiteurs médicaux et les MSL. Un chef de produit a également mis en avant le fait qu'il existe déjà beaucoup de sites disponibles pour les médecins, comme 360 medic ou le Vidal... En revanche, d'autres personnes interrogées sont plutôt favorables à ce type de plateforme si elle est bien structurée. Ils proposent donc de l'utiliser pour avoir des informations complémentaires, le résumé d'une conférence ou une fiche de synthèse sur une question donnée. Cela peut donc être intéressant si cela permet aux praticiens un gain de temps dans leur pratique. Dans le cas de laboratoires ayant de grands réseaux de délégués, il est également intéressant que le médecin puisse être mis directement en contact avec son correspondant médical grâce à cette plateforme (exemple d'une plateforme de chez BMS). Une chef de produit propose un type de plateforme plus axé sur le contenu intéressant la pratique quotidienne des médecins. Elle imagine ainsi la présentation des derniers résultats d'études cliniques et des podcasts sur des sujets d'intérêt. Le directeur de la business unit met notamment en garde contre le prix et l'investissement de ce type de plateforme. Il serait donc important de pouvoir calculer le retour sur investissement avant de la mettre en place.

Analyse d'une étude de marché : recall-test

Le “recall-test” a été réalisé du 4 janvier au 15 avril 2021 par Adliva afin de recueillir les messages retenus par les oncologues après la visite d'un visiteur médical. Il montre notamment que l'efficacité et la tolérance ont un impact particulier sur le choix de prescription. Dans le tableau ci-dessous, le score d'impact de l'efficacité est de 9,4 et celui de la tolérance de 9,6 dans le cas de B+M. Cela montre donc que ces deux critères sont particulièrement importants. D'autre part, parmi les praticiens interrogés, il apparaît que 67% retiennent la tolérance alors que 50% parlent de l'efficacité. Ainsi, il semblerait que les visites de B+M mettent en avant une meilleure tolérance ainsi que la supériorité du médicament en termes de survie globale (SG). En ce qui concerne la tolérance, l'analyse du rapport indique également que la meilleure tolérance de B+M est l'un des principaux messages retenus par les oncologues, et en particulier sa meilleure tolérance par rapport à l'immunothérapie et au dabrafenib + trametinib.

	Poids	Freq	Score
INDICATION	21%	33%	9.2
Indiqué dans le mélanome métastatique avec mutation BRAF en 1ère ligne	21%	33%	9.2
EFFICACITE	31%	50%	9.4
Efficacité supérieure au Vémurafénib sur la SG, médiane de >33 mois	31%	50%	9.4
TOLERANCE	41%	67%	9.6
Mieux toléré dans l'étude COLUMBUS - moins de fièvre (mieux toléré que IO)	31%	50%	9.4
Bien toléré - ES gérables	10%	17%	10.0
ADMINISTRATION	7%	11%	3.8
12 comprimés mais facile à prendre	7%	11%	3.8
ENVIRONNEMENT	1%	6%	10.0
Application pour les patients atteints de cancer (conseils, hygiène de vie)	1%	6%	10.0

Figure 22 - Messages clés de B+M après un recall test (Adliva, 2021)

D'autre part, l'analyse des documents remis aux médecins montre notamment que les délégués ont mis en avant des actions innovantes comme la création d'une application numérique pour accompagner les patients (TAVIE Skin). Il apparaît également que les invités aient proposé une invitation à une réunion numérique sur le mélanome et facilitent ainsi la communication par de multiples canaux. Si la communication doit s'appuyer sur des messages scientifiques pour soutenir son discours et déclencher des prescriptions, il semblerait que l'utilisation d'éléments différenciant soit appréciée par les médecins.¹³⁹

¹³⁹ (Adliva, 2021)

c. Place de Braftovi® + Mektovi® sur le marché des thérapies ciblées dans le mélanome

Analyse du GERS

Une étude menée par GERSdata en France, entre novembre 2020 et octobre 2021, a tenté de quantifier le marché du mélanome métastatique pour voir les performances des principaux laboratoires sur ce marché.¹⁴⁰ L'objectif principal de cette étude était de voir la répartition entre les différentes indications de Braftovi®+Mektovi® et de Tafinlar®+Mekinist®. Les informations ont été recueillies pendant douze mois en interrogeant les patients à la pharmacie lors de la délivrance des médicaments. La restitution des données a été faite chaque semestre pour Braftovi®+Mektovi® et chaque trimestre pour Tafinlar®+Mekinist®. Les pharmacies ont d'abord été sélectionnées en fonction de leurs ventes : les établissements ayant un historique de vente des produits ont été retenus pour l'étude (quota de cent quatre-vingt patients pour Tafinlar® ou Mekinist® par trimestre et de cent cinquante patients pour Braftovi® ou Mektovi® par semestre). L'étude était donc composée de deux échantillons différents : un échantillon avec les pharmacies ayant acheté Braftovi®+Mektovi® au cours des douze derniers mois et un échantillon avec les pharmacies ayant acheté Tafinlar®+Mekinist® au cours des douze derniers mois.

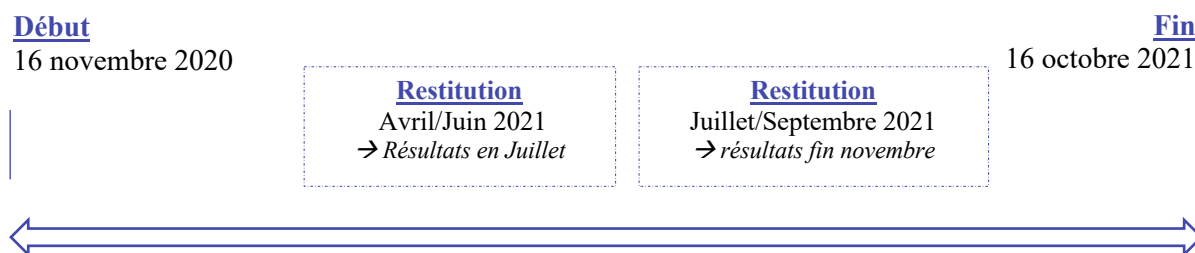


Figure 23 - Chronologie de l'enquête menée par le GERS (GERSDATA, 2021)

Pour la première restitution, cinq cent quinze questionnaires de patients ont été analysés pour Tafinlar®+Mekinist® et quatre cent cinquante-sept pour Braftovi®+Mektovi®. Le questionnaire pour Tafinlar® et Mekinist® a été construit comme suit :

¹⁴⁰ (GERSDATA, 2021)

Question 1/ Produits prescrits : ☐ Tafinlar ☐ Mekinist

Question 2/ Pour quelle indication le patient prend-il le ou les produits prescrits ?

☐ Mélanome ☐ Cancer des bronches/poumon ☐ Autre :

Question 3/ Pour cette indication, le patient a-t-il subi une intervention chirurgicale pour un cancer au cours des trois derniers mois ?

☐ Oui ☐ Non

Si c'est le cas, est-ce la première intervention chirurgicale du patient dans la prise en charge de son mélanome ?

☐ Oui ☐ Non

Question 4: Est-ce la première délivrance de ce médicament au patient ?

☐ Oui (*initiation*) ☐ Non (*→ fin du questionnaire*)

→ Si oui & indication = mélanome → question 5

Question 5: Le patient a-t-il suivi un autre traitement à l'hôpital ou ailleurs pour son mélanome ?

☐ Oui ☐ Non (*→ fin*)

Si oui → Lequel ? :

☐ Perfusion à l'hôpital (immunotherapy) ☐ Braftovi® / Mektovi® ☐ Zelboraf® / Cotellic®

Figure 24 - Questionnaire du GERSdata (GERSDATA, 2021)

Le premier rapport de cette étude présenté en juillet 2021 a mis en lumière des informations très intéressantes. Pour les produits des Laboratoires Pierre Fabre, la répartition des indications était la suivante : 92% pour le mélanome métastatique et 8% pour le cancer colorectal, selon les réponses à la deuxième question "pour quelle indication le patient prend-il le ou les produits prescrits ?". Pour le laboratoire Novartis, la répartition des indications était la suivante : 38% pour le cancer du poumon, 37% pour le mélanome avec métastases, 21% pour le mélanome en adjuvant et 4% pour d'autres indications (gliome, cancer de l'ovaire...) selon la même question. Grâce aux différentes réponses recueillies lors de cette enquête, nous pouvons ainsi calculer le poids de chaque laboratoire par rapport à une indication donnée. En additionnant les parts de marché du Braftovi® et du Mektovi® dans le tableau ci-dessous, nous obtenons une part de marché de 45% pour Pierre Fabre sur le marché du mélanome métastatique, 47% pour Novartis et 8% pour Roche.

PRÉSENTATION	DISP-P 12/2020 à 06/2021	Poids mélanome métastatique DISP-P 12/2020 à 06/2021	PDM	
BRAFTOVI 50MG GELU BT 28	224	100,0%	224	2%
BRAFTOVI 75MG GELU BT 42	3406	92,8%	3160	21%
MEKTOVI 15MG CPR BT 84	3223	100,0%	3223	22%
MEKINIST 0,5MG CPR FL 30	2272	45,0%	1022	7%
MEKINIST 2MG CPR FL 30	6559	37,0%	2427	16%
TAFINLAR 50MG GELU FL 120	1328	44,0%	584	4%
TAFINLAR 75MG GELU FL 120	6750	42,0%	2835	19%
ZELBORAF 240MG CPR DU BT 56	809	100,0% (% PF)	809	5%
COTELLIC 20MG CPR BT 63	461	95,0% (% PF)	438	3%
	25032		14723	

Figure 25 - Poids clé de chaque médicament dans le mélanome métastatique (GERSDATA, 2021)

Les laboratoires Pierre Fabre sont donc relativement proches de Novartis en termes de part de marché. Cette étude met en évidence la position de Pierre Fabre sur le marché du mélanome métastatique, deux ans après le lancement de sa combinaison de thérapie ciblée.

d. Points d'optimisation sur le lancement

Lors des différentes interviews conduites, il a été demandé aux répondants quels étaient les points qui auraient pu être optimisés lors des lancements produits auxquels ils ont pu participer. Les réponses diffèrent en fonction du succès du lancement du produit et ont été classées par thème dans le tableau ci-après.

<u>Point d'amélioration/optimisation</u>	<u>Thème</u>
- Importance de préparer des études d'accès au marché : fin de l'ATU nominative six mois avant le lancement → pas d'accès à la molécule pendant six mois. - Renforcer la stratégie d'accès au marché	Market access
- Avoir des données de vie réelle (exemple d'un early access pour lequel on aurait besoin d'une étude rétrospective - S'il n'y a pas eu d'early access, les équipes médicales soulignent la nécessité d'études prospectives avec la mise en place de	Mise en place d'études

cohortes. - Mise en place d'études cliniques pour améliorer la prise en charge des patients (ex : population particulière sur laquelle il manque des données). - Etudes sur les outils modernes qui pourraient anticiper les rechutes de la maladie, comme l'ADN tumoral circulant (ADNc). - Etudes pour répondre à un besoin spécifique, comme l'amélioration du mode d'administration (par exemple, la taille de la capsule) ou l'utilisation du médicament comme adjuvant.	
- Augmenter la couverture médicale pour préparer les oncologues (important quand la cible est large) Exemple du lancement de Nerlynx® pour lequel il n'y a pas eu assez de temps pour expliquer les spécificités du produit et le contexte (récidive) - Manque de données sur le marché - Faire des fiches de synthèse du résumé des caractéristiques du produit	Couverture médicale
- Utilisation d'un diagramme de Gantt pour chaque projet - Avoir un calendrier de publication scientifique plus rapidement après les congrès - Ne pas envoyer d'e-mails directement à partir des adresses génériques du siège mais à partir des délégués (taux d'ouverture beaucoup plus élevé) Fixer des objectifs clairs et simplifier les processus	Management & Gestion
- Augmenter la présence du siège sur les réunions avec les professionnels de santé → Montrer en quoi le laboratoire a un intérêt pour le centre	Stratégie

Figure 26 - Points d'optimisation du lancement d'un produit

e. Best practices = bonnes pratiques

L'objectif des différentes interviews réalisées était notamment de définir les « bonnes pratiques » du lancement d'un produit en oncologie. Les divers points de vue ont été regroupés et résumés dans le tableau ci-après par thèmes.

<u>Bonnes pratiques</u>	<u>Thème</u>
- Achat d'un médicament avec des études cliniques robustes	Etudes cliniques
- Passer un temps relativement important sur le profiling des médecins - Acheter des données précises sur le profiling des médecins	Profiling
- Organiser des réunions avec toutes les équipes (toutes les fonctions transverses) - Envoi de newsletter à tous les employés pour les tenir au courant de l'avancée de la préparation du lancement	Coordination entre les équipes
- Utilisation d'un diagramme de Gantt - Technique du 8 cube - Avoir un planning précis sur le pré-lancement et le lancement - Avoir un planning d'utilisation des outils marketing au moment du lancement pour savoir quel document utiliser, quel objectif, quels sont les message clés ...	Management de projet
- Éduquer les praticiens sur le contexte de la pathologie et sur le testing - Avoir des équipes médicales sur le terrain au moins deux ans avant le lancement - Avoir un haut niveau de connaissance du produit sur le marché (awareness)	Besoin médical
- Mise en place de partenariats avec les hôpitaux	Augmenter la visibilité du laboratoire
- Avoir une communication personnalisée pour répondre aux besoins spécifiques des médecins - Avoir une campagne marketing diversifiée basée sur des messages scientifiques clés - Offrir un soutien sur la gestion du produit : comment gérer les toxicités, améliorer le parcours de soins → vendre une solution thérapeutique globale	Communication

Figure 27 - Bonnes pratiques du lancement d'un produit en oncologie (Annexe)

Partie 3 - Analyse du questionnaire sur le lancement d'un produit en oncologie

1. Contexte

Dans le but d'obtenir une autre source de données, un questionnaire a été rédigé sur Form Office avec des questions ouvertes et fermées, afin de comprendre non seulement les principaux enjeux à prendre en compte lors d'un lancement de produit, mais aussi de définir plus précisément les bonnes pratiques et le type de communication à utiliser envers les professionnels de santé. Il a également permis de tester les hypothèses émises lors du lancement de B+M pour les confirmer ou les infirmer. Ce questionnaire a ensuite été posté sur le réseau professionnel LinkedIn afin de cibler le plus grand nombre de répondants possible. Cette recherche a permis de collecter des données qualitatives et quantitatives afin de répondre à la problématique de ma thèse. Les résultats du questionnaire sont présentés en Annexe 2.

2. Résultats et retour d'expérience de l'enquête

a. Profils des répondants

Avant de répondre au questionnaire, les répondants ont été sélectionnés pour leur appétence vis-à-vis de l'industrie pharmaceutique et leur connaissance de ce domaine. La première question du questionnaire a permis de sélectionner les répondants en fonction de leur emploi actuel (entreprise de biotechnologie, entreprise pharmaceutique, hôpital, agence ou autre). Sur les quarante-deux répondants, vingt-cinq travaillaient actuellement dans une entreprise pharmaceutique (60% de la cible), sept dans une entreprise de biotechnologie (17% de la cible), sept dans des agences comme des agences de communication (17% de la cible), un dans un hôpital (2% de la cible) et deux dans d'autres entreprises (5% de la cible). Outre leurs différences de types d'entreprises, les profils des répondants différaient également en termes d'années d'expérience dans leur domaine. Plus de la moitié d'entre eux (52%) avaient entre un et quatre ans d'expérience dans le secteur de la santé tandis que 26% avaient plus de quinze ans d'expérience dans ce domaine. Les autres avaient une expérience comprise entre cinq et neuf ans pour 14%, et entre dix et quatorze ans pour 7%.

Le questionnaire a permis de mettre en évidence le type d'emploi actuellement occupé par chacun des répondants. Une fois de plus, cela montre la diversité des répondants à ce questionnaire. Sur quarante-deux répondants, quinze travaillent actuellement dans le marketing en tant que chef de produit (environ 37%), cinq en tant que chef de projet (environ 12%), cinq dans les affaires médicales (environ 12%), trois en tant que consultant pour une entreprise de santé (environ 7%), deux dans la vente (environ 5%), un dans la veille concurrentielle (environ 3%), un en tant que chargé de communication (environ 3%) et neuf dans d'autres postes (environ 21%).

b. Résultats

Les résultats de cette enquête étaient destinés à être comparés aux résultats des entretiens et aux données trouvées dans la littérature afin de tenter de répondre à la problématique de cette thèse.

Défis à relever

Selon les réponses, les principaux défis à relever lors du lancement d'un produit sur un marché compétitif sont présentés dans la figure ci-après. Les défis majeurs sont donc les suivants :

- Se différencier des compétiteurs
- Obtenir le remboursement
- Connaître ses compétiteurs
- Définir sa cible

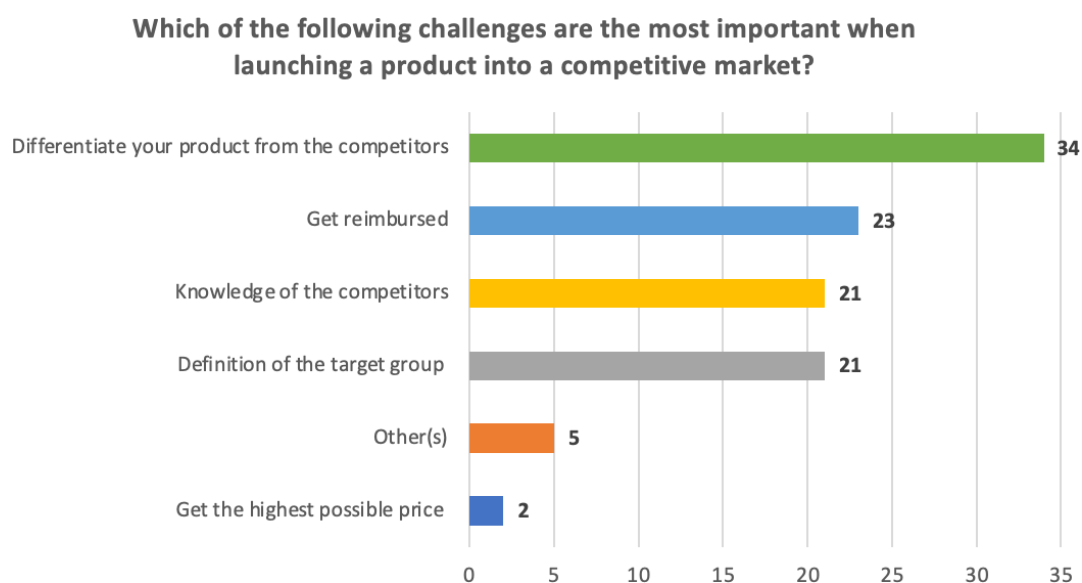


Figure 28 - Principaux défis du lancement d'un produit sur un marché concurrentiel

Afin de comprendre les autres défis qui n'auraient pas été mentionnés dans la question précédente, une question ouverte était proposée dans la suite du questionnaire. Il apparaît donc de nouveaux défis qui n'avaient pas été mentionnés dans la question fermée. Ces derniers sont classés ci-dessous par thème.

<u>Autres défis</u>	<u>Thème</u>
• Période de pré-lancement, date du lancement	Timing
• Canal de communication	Communication
• Importance des indications et des indications de secours (back-up)	Positionnement produit
• Compréhension du marché et de ses évolutions	Dynamique du marché
• Connaissance du mécanisme d'action • Efficacité du traitement et amélioration significative de la qualité de vie	Caractéristiques du produit
• Comment l'équipe est capable de rassembler et d'exécuter l'offre complète du produit en éliminant les silos pour comprendre l'objectif → La réalité de la façon dont les pièces du puzzle s'emboîtent constitue le plus grand défi.	Synergie

Figure 29 - Autres défis lors du lancement d'un produit en oncologie sur un marché concurrentiel

Communication ultra-personnalisée

Concernant l'utilisation d'un mode de communication ultra-personnalisé envers les professionnels de santé, les réponses sont variées mais majoritairement en faveur de ce type de communication. Pour la plupart des répondants, ce type de communication est essentiel car il montre qu'ils ont compris leur cible et leurs besoins. Cependant, il semblerait que ce type de communication soit plus facilement applicable lorsque l'on a une cible spécialisée (par exemple l'oncologie), par rapport à une cible plus générale comme des médecins généralistes par exemple. Ce type de communication est aussi un moyen de se démarquer de la concurrence et de valoriser son produit. En revanche, il est important de garder à l'esprit qu'un équilibre doit être trouvé entre une communication plus générale et une communication ultra-personnalisée, afin de faire passer les messages clés sur le

produit et son étude. Le coût de ce type de communication doit néanmoins être pris en compte pour évaluer l'impact de la communication par rapport à son coût. Les résultats de ce questionnaire montrent également que ce mode de communication est déjà largement utilisé dans d'autres secteurs et que l'industrie pharmaceutique semble être en retard. Cependant, cela nécessite une compréhension du parcours du patient, par les équipes médicales et marketing, pour pouvoir répondre à des problématiques réelles. Pour beaucoup d'entre eux, c'est l'un des facteurs clés de succès d'une bonne campagne médicale et marketing car il leur permet de répondre aux problèmes des médecins et des patients, et donc de prendre facilement des parts de marché et de surcroît de fidéliser l'utilisation de leur produit. Il s'agit donc d'un objectif final essentiel. L'utilisation de plateformes, comme Veeva, permet de collecter des données sur les professionnels de santé et les organismes de soins, ce qui peut faciliter ce type de communication. Il semblerait que la communication doive être adaptée à chaque médecin et non par type de profession. L'une des solutions proposées est l'utilisation d'une "bibliothèque" de données dans laquelle les médecins pourraient facilement trouver les informations nécessaires. Cela permettrait d'adopter une approche "pull" plutôt que "push". Cependant, pour être efficace, la communication personnalisée nécessite une stratégie, une planification et une organisation claires.

Utilisation du numérique

En ce qui concerne l'utilisation du numérique pour promouvoir le lancement d'un produit, les résultats sont les suivants :

- 88% sont d'accord avec l'utilisation du numérique
- 10% ne sont pas d'accord avec cette utilisation
- 2% n'ont que peu d'opinion sur le sujet

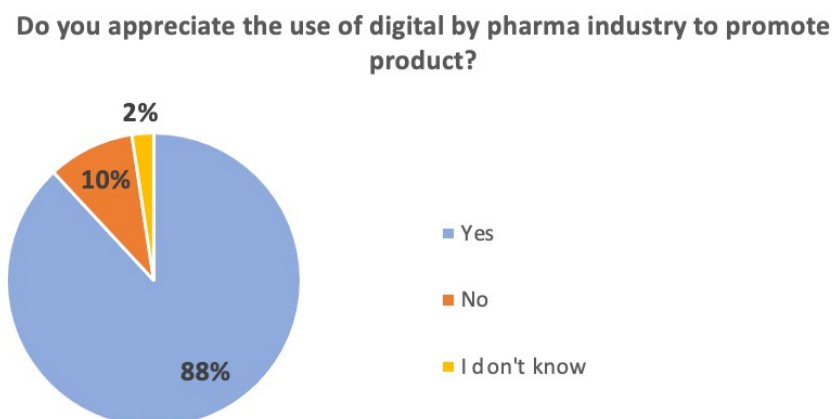


Figure 30 - Appréciation de l'utilisation du numérique pour promouvoir le produit

Interrogés à la question " appréciez-vous l'utilisation du numérique par l'industrie pharmaceutique pour promouvoir le produit ? ", les arguments en faveur du numérique sont variés. En effet, le numérique offre divers avantages comme la possibilité d'obtenir des informations plus rapidement, ce qui apporte une solution lorsque le contact en face à face n'est pas possible et par conséquent un gain de temps. Ce type de communication a notamment été largement développé pendant la pandémie de COVID-19 et a permis de maintenir un lien entre les médecins et les équipes de l'industrie pharmaceutique. Il permet également de cibler une population plus large, comme dans le cas de l'organisation d'une conférence par exemple. En effet, dans ce cas, il permet de rassembler des experts de différents pays, mais aussi quel que soit l'endroit où ils se trouvent (au sein de leur domicile ou à l'hôpital). D'autre part, notre société étant ancrée dans l'utilisation du numérique, il semblerait indispensable que l'industrie pharmaceutique s'adapte à ce changement. La solution idéale serait donc un compromis entre l'utilisation du numérique et du présentiel.

L'utilisation du numérique permet également de diversifier les possibilités offertes aux professionnels de santé, et donc d'utiliser une stratégie multicanale. Le digital semble être un des canaux de communication privilégiés par certains professionnels et il est donc nécessaire de proposer une offre répondant à leur demande. De surcroît, le numérique est relativement important chez les jeunes praticiens, qui sont plus enclins à utiliser ce type de technologie. Il est donc nécessaire de s'adapter à cette nouvelle cible. Si le numérique apparaît comme un " must have " pour les industries pharmaceutiques, il semblerait qu'il puisse aussi être un moyen d'améliorer la qualité de vie des patients. C'est notamment le cas avec la création d'applications numériques, qui permettent d'accompagner le patient.

Le digital peut également être utilisé pour collecter des données de la vie réelle (real world evidence data) et anticiper les besoins des consommateurs. Néanmoins, il faut faire attention à ce que le digital soit un support et une stratégie de communication supplémentaire, mais qu'il ne remplace pas les échanges en face à face. Cela permet de renforcer l'efficacité et la polyvalence de la communication. L'une des raisons des réponses plus réticentes concernant l'utilisation de ce type de technologie est le manque de temps des médecins pour chercher l'information dont ils auraient besoins sur internet ou sur des applications.

Création d'une plateforme

Les avis concernant la création d'une plateforme numérique qui permettrait de créer un lien entre le terrain (laboratoire pharmaceutique) et les professionnels de santé sont très diversifiés. Les réponses

en faveur de la création de ce type de plateforme sont argumentées par le fait qu'elle peut servir de support aux professionnels de santé. D'autre part, le rôle du numérique étant de plus en plus important dans le monde actuel, il semble important que l'industrie pharmaceutique trouve des moyens de soutenir les médecins par le biais de cette technologie. Ce type de plateforme aurait pu être particulièrement intéressant lors de la pandémie de COVID-19, durant laquelle le digital a été largement privilégié. Il semble aujourd'hui essentiel de fidéliser le personnel soignant sur le long terme et de gagner du temps en ayant toutes les informations en un seul endroit. Ce type de plateforme pourrait donc être utilisé pour des types spécifiques de documents ou de messages tels que : la bonne utilisation du produit ou les effets indésirables. Il pourrait être intéressant de demander directement aux médecins si cela leur est utile ou non. Si la plateforme est adaptée à l'objectif et rend le travail quotidien plus efficace et plus respectueux de l'environnement, elle peut également être très intéressante.

D'après les réponses aux questionnaires, ce type de communication est déjà une pratique courante dans de nombreux laboratoires et constitue une méthode très efficace de transfert d'informations au-delà des grandes villes pour aider davantage de patients. La plateforme 360°Medic, par exemple, est déjà utilisée par de nombreux médecins. Les plateformes numériques sont de plus en plus courantes et permettent de réduire les coûts et les déchets liés aux supports "papier" traditionnels, tout en offrant des moyens plus intéressants de communiquer des messages (par exemple, chat virtuel et engagement). Cette idée pourrait être intéressante en l'intégrant à une plateforme déjà utilisée par les médecins au quotidien, comme UpoToDate ou Doximity. Elle permettrait également de suivre l'utilité du matériel en sachant quel type de matériel est consulté par le médecin (exemple de la plateforme Veeva). Pour être pertinente, cette plateforme doit présenter l'information facilement et ainsi permettre aux médecins de répondre facilement à leurs besoins. Cependant, elle ne remplacera certainement pas l'envoi d'un courriel à une équipe ou un représentant de l'information médicale. Enfin, il est important de garder à l'esprit que la création de ce type de plateforme peut s'avérer compliquée, non seulement en termes de conformité, mais aussi en termes de révision réglementaire médicale et juridique.

De plus, il est important de prendre en compte la sécurité des données. Il faut donc s'assurer que la plateforme soit spécifique et sécurisée afin qu'il n'y ait aucun risque de fuite de données. Ce type de plateforme nécessiterait également une formation pour expliquer comment l'utiliser et cela peut être compliqué en raison du temps limité dont disposent les médecins. Comme tous les médecins ne sont pas intéressés par la technologie numérique, il est important d'identifier les types de médecins qui pourraient être intéressés par ce type de plateforme. Ce type de plateforme pourrait être utilisé avec

les pharmacies par exemple. Aux États-Unis, par exemple, les sociétés pharmaceutiques le font depuis longtemps avec les pharmacies de détail.

Une autre idée pourrait être d'utiliser ce type de plateforme pour travailler avec la liaison médicale afin de pouvoir répondre aux questions concernant la notice et les études cliniques. Cela permettrait aux professionnels de la santé d'obtenir plus rapidement des réponses à ce type de questions.

Canaux de communication

En ce qui concerne le canal de communication à utiliser pour les visites aux professionnels de la santé (qu'il s'agisse de marketing ou de médecine), les résultats sont répartis comme suit :

- 83% disent que le face-à-face est le meilleur type de visite
- 17% disent que les visites à distance sont les meilleures

What is the best type of product visit (medical & marketing) ?

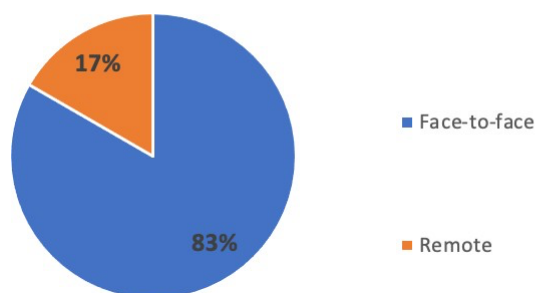


Figure 31 – Appréciation du digital et des visite face-face

En examinant les raisons de cette réponse précédente, nous constatons que le contact face à face est motivé par le fait qu'il y a plus d'interactions et un meilleur ressenti. Il permet de lire le langage corporel de la personne (signes de communication non orale) et de la regarder plus directement dans les yeux. Ce type de visite a généralement plus d'impact sur les médecins et leur permet d'être plus concentrés que les visites à distance. De cette manière, les visiteurs médicaux ou les MSL peuvent avoir toute l'attention du professionnel de santé. En réalité, et en France en particulier, les professionnels de la santé n'ont pas de temps à consacrer aux représentants et ne veulent souvent pas donner leur numéro de téléphone ou leur adresse électronique. Ils ne répondent pas aux appels téléphoniques des représentants, le réceptionniste est le gardien de la porte. Le face-à-face est donc le seul moyen d'espérer les rencontrer dans le service. Les réunions en face à face semblent être le

meilleur moyen de communiquer aujourd'hui, mais cela peut changer dans un avenir proche et en fonction du contexte (ex : Covid-19).

C'est donc un moyen d'humaniser les grandes entreprises pharmaceutiques. Il semble que le face-à-face soit le meilleur moyen de créer une relation au début, mais la distance peut être une solution pour une autre visite par la suite (par zoom ou téléphone). Le digital est vraiment important aujourd'hui et permet des interactions plus rapides avec les médecins. Certains médecins apprécient les visites à distance parce qu'elles peuvent être programmées à l'heure qu'ils souhaitent et que cela évite la pression du représentant commercial dans le couloir de l'hôpital.

Cela dépend également du type de message délivré par le représentant. Par exemple, un simple conseil sur la conservation des médicaments peut facilement être délivré par téléphone ou à distance. Il semble que la meilleure solution soit une combinaison des deux, car le contact humain est vraiment essentiel dans les visites médicales, de l'industrie aux médecins, pour créer une relation et une confiance, mais le numérique permet de gagner du temps. La stratégie omnicanale est la meilleure solution et les visites à distance et en personne doivent être équilibrées.

Discussions & actions

1. Les principaux challenges

Les défis auxquels l'industrie pharmaceutique est confrontée lors du lancement d'un produit en oncologie sont multiples. Il semble que les défis trouvés dans la littérature, et en particulier les contraintes réglementaires, soient particulièrement importants pour les entreprises pharmaceutiques. Il existe plusieurs types de défis, le premier étant la différenciation du produit par rapport à ses concurrents. Cette différenciation peut se faire aussi bien par la mise en place de projets que par la présentation de données scientifiques différenciantes. L'un des principaux défis est donc de disposer d'une étude clinique robuste, solide et bien désignée sur laquelle s'appuyer. Lors de l'achat de molécules, par exemple, il est particulièrement important d'analyser le design de l'étude afin de ne pas être impacté lors des négociations de prix et de remboursement. En France en particulier, les défis de l'accès au marché sont énormes. La robustesse de l'étude clinique va également influencer la confiance des médecins dans le médicament et contribuer à changer les habitudes de prescription. En effet, les habitudes que les médecins ont développées avec d'autres produits constituent l'un des principaux obstacles car ils ont déjà l'expérience de leur utilisation. Pour réussir à changer les habitudes d'un médecin, il faut non seulement connaître le produit mais aussi l'environnement de celui-ci. La connaissance de l'environnement comprend la connaissance des concurrents, de la pathologie et des problèmes de gestion. D'autre part, il semblerait que la définition de la cible soit un enjeu majeur et qu'elle soit apparue aussi bien dans la littérature, que dans les entretiens et que dans l'enquête. Enfin, il semblerait que le risque financier soit particulièrement important en raison des montants investis par les laboratoires.

Les défis à relever lors d'un lancement de produit sont donc multiples et souvent dépendants les uns des autres. C'est la réussite de tous ces facteurs réunis qui permettra d'avoir un bon lancement et de gagner facilement et rapidement des parts de marché.

2. Les best practices du lancement d'un produit en oncologie

Les stratégies de lancement des produits sont spécifiques et doivent être pensées afin d'optimiser le lancement. Le marketing est un département important dans lequel les laboratoires investissent une grande partie de leur budget (parfois même presque plus que dans la R&D). Cette section explorera

donc les meilleures stratégies pour lancer un produit en oncologie, notamment en France. Il examinera également les stratégies d'accès aux marchés qui sont essentielles à l'établissement des stratégies de marketing.

En premier lieu, l'un des prérequis est la formation des équipes. Les entretiens ont notamment souligné la pluralité des formations qui doivent être menées, sur le produit, l'environnement, les concurrents et le parcours de soins. Ces formations doivent être assurées non seulement en interne par des formateurs spécialisés, mais aussi en externe par des sociétés savantes ou des professionnels de santé spécialisés dans la pathologie. Par exemple, l'implication de médecins ayant été investigateurs dans des essais cliniques est une très bonne solution pour se faire une idée de l'utilisation du produit. Cet enseignement doit être validé et remis en question lors de sessions de formation avec les professionnels de la santé. L'une des conditions préalables à la réussite d'un lancement de produit en oncologie est un niveau élevé de sensibilisation au produit (awareness), ce qui a été particulièrement souligné lors des entretiens. Cela nécessite de communiquer avec les équipes médicales sur le terrain au moins deux ans avant le lancement. Il s'agit notamment de sensibiliser les médecins à l'environnement et aux données scientifiques dont ils disposent. L'objectif est non seulement de créer une relation de confiance, mais aussi d'encourager l'intérêt du médecin pour le produit. La réussite d'un bon profilage doit passer par l'achat de données pour disposer d'une base de données initiale que les MSL et les visiteurs médicaux pourront ensuite vérifier, notamment sur le terrain. D'autre part, l'utilisation d'outils et de techniques comme le huit-cube est particulièrement intéressante. Cette technique a en effet été un succès pour le lancement de B+M et consiste à déterminer pour chaque équipe les actions à mener pendant les huit premières heures, les huit premiers jours et les huit premières semaines du lancement. Cela permet une bonne coordination des équipes pendant le lancement. Pour renforcer la communication entre les équipes, les entretiens ont souligné l'importance d'utiliser des outils précis tels que des diagrammes de Gantt pour chaque projet, des échéanciers et des réunions régulières entre les différents acteurs du lancement. Il semble également important d'utiliser des métriques, qu'elles soient financières (chiffre d'affaires), ou bien en terme de parts de marché du côté des ventes, ou bien en termes de pourcentage de la cible visitée du côté médical pour respecter la conformité. Du côté médical en particulier, l'éducation des médecins est essentielle et doit inclure la présentation de l'environnement avant même le produit. Dans le cas d'un produit adjuvant en particulier, il est absolument nécessaire de rappeler au médecin le risque de rechute, les traitements actuels et les failles thérapeutiques qui existent. L'équipe médicale doit donc insister sur ces points. C'est un des points d'optimisation qui a été relevé lors des

entretiens. La formation des médecins devrait également inclure la présentation de nouvelles données scientifiques afin de stimuler leur intérêt. Côté vente, la mise en place de plans d'actions spécifiques à chaque secteur est essentielle, non seulement pour respecter une communication personnalisée, mais aussi pour répondre aux besoins des centres et ainsi potentiellement déclencher des prescriptions. Côté marketing, la campagne de promotion doit être prête plusieurs mois à l'avance afin que les équipes aient le temps de s'approprier les données. Les équipes doivent également proposer des actions différenciantes pour se démarquer des concurrents telles que :

- Le développement d'applications numériques pour accompagner les patients
- La création d'événements sur l'évolution de la prise en charge de la pathologie par exemple (exemple du programme réalisé à plusieurs reprises sur le mélanome qui est un succès chaque année)
- Faire des partenariats scientifiques (exemple de la participation à l'achat d'une machine pour un hôpital)
- Faire des formations innovantes (exemple de la keynote de lancement ans le CRC, qui utilise particulièrement le numérique).

D'autre part, l'entreprise pharmaceutique doit proposer un ensemble de services, et pas seulement la délivrance d'un médicament. Cela nécessite le développement d'une relation privilégiée et l'organisation de formations pour les pharmaciens. En ce qui concerne la communication, qui doit être très personnalisée, il est plutôt préférable de privilégier l'envoi d'e-mails directement par les équipes sur le terrain et non depuis siège. Ce point a été particulièrement souligné lors des entretiens. Enfin, il semble important d'inclure le siège, et en particulier le top management, dans la visite de certains centres moins accessibles pour montrer l'intérêt du laboratoire.

3. Stratégies de communication

L'analyse des différentes sources : la littérature, le recall-test et les interviews montre que la communication doit être basée sur des messages scientifiques. Dans l'industrie pharmaceutique, et particulièrement en oncologie, les premiers messages clés doivent donc être scientifiques pour déclencher la prescription par le médecin. Cependant, il apparaît que ce ne sont pas toujours les mêmes messages qui influencent les médecins. Dans la littérature, on constate que la tolérance est considérée en premier, alors que dans les entretiens c'est plutôt l'efficacité qui est citée en premier. Cependant, le discours recueilli lors des entretiens est nuancé par le fait que le discours

dépend des autres spécialités disponibles sur le marché. Il semblerait donc que la communication doive s'appuyer sur deux messages clés : l'efficacité et la tolérance. D'autre part, la stratégie de communication doit également s'appuyer sur des facteurs de différenciation pour se démarquer des concurrents. Lorsque le profil pharmacologique de la molécule est différenciant et à l'origine d'une meilleure tolérance. Cependant, ceci doit être basé sur des données concrètes expliquant avec la PK/PD est meilleure et son impact. Il est également impératif de créer des documents d'aide aux patients, tels que des guides de gestion du traitement. La stratégie de communication doit donc présenter des messages clairs, simples et pertinents. Les entretiens et l'enquête ont souligné l'importance d'utiliser un mode de communication personnalisé et adapté aux besoins des médecins. Il est donc nécessaire de comprendre les besoins des professionnels de santé afin de leur fournir les messages appropriés. Cependant, il semble important de conserver des supports de communication complets, avec notamment tous les messages scientifiques, afin que le médecin puisse ensuite trouver d'autres informations. L'utilisation de documents adaptés à chaque type de médecin est un sujet de débat et n'est pas bien perçue par les représentants commerciaux. Il semblerait donc que l'idéal soit de créer un document contenant toutes les informations et que le discours du visiteur médical soit adapté aux besoins du médecin. Outre l'importance des messages clés délivrés, il apparaît que la différenciation des concurrents passe également par la proposition de projets innovants. L'organisation d'événements sur l'évolution de la gestion de la pathologie et les différentes actualités dans ce domaine semble intéresser particulièrement les praticiens. D'autre part, l'utilisation de différents canaux de communication semble essentielle pour l'impact du discours et devrait inclure la proposition de visites en face à face ou à distance. Cependant, les visites en face à face doivent rester une priorité au début pour créer un lien entre le médecin et l'entreprise pharmaceutique. Le numérique doit donc être davantage développé par l'industrie pharmaceutique, tout en veillant à ne pas abandonner les visites en face à face, largement appréciées par la plupart des médecins. L'utilisation des plateformes de communication reste un sujet de débat lors des entretiens et de l'enquête. Au vu de l'augmentation constante de l'utilisation du numérique aujourd'hui, il semblerait plutôt intéressant de créer une plateforme basée sur du contenu scientifique intéressant les professionnels de la santé. La première étape d'un profilage réussi est l'achat de données afin de disposer d'une première base de données que les MSL et les visiteurs médicaux pourront ensuite vérifier, notamment sur le terrain. Le profilage étant un facteur déterminant pour l'avenir, il est important de disposer du personnel nécessaire pour répondre à l'ensemble de la cible potentielle des médecins. Dès le début de l'utilisation du produit, il est également intéressant de lancer des études en vie réelle pour étayer les données du produit et anticiper les futures réévaluations par

les autorités. L'importance de ces études a été particulièrement soulignée dans les entretiens et notamment par les équipes médicales.

Limites de la thèse

Les principaux atouts que l'on peut trouver dans cette étude sont tout d'abord le fait qu'un seul lancement de produit a été analysé dans les données secondaires et il aurait été intéressant de pouvoir développer d'autres lancements pour compléter les données dans cette partie. Lors des entretiens, les principaux biais résultent notamment de l'analyse des réponses, qui peut être biaisée en cas de mauvaise interprétation du sens de la réponse. D'autre part, elle est basée sur l'expérience personnelle, et celle-ci peut varier considérablement d'une personne à l'autre. Il est également plus difficile de vérifier des données qualitatives dans des études ou des publications que des données quantitatives. L'échantillon est également petit (dix-sept personnes) pour être réellement représentatif de tous les lancements de produits oncologiques qui ne sont pas des premiers de la classe. Il aurait été intéressant d'interroger un panel encore plus large. D'autre part, les réponses collectées lors de l'enquête portent également sur un petit échantillon (quarante-deux personnes) qui ne permet pas de conclure avec certitude de trouver toutes les meilleures pratiques d'un lancement de produit.

Conclusion

L'industrie pharmaceutique a connu un incroyable essor ces dernières années avec l'arrivée de nombreuses nouvelles molécules sur le marché, notamment en oncologie. Le développement de cette branche a conduit de nombreux laboratoires pharmaceutiques à renforcer leur investissement dans ce domaine. D'autre part, compte tenu des sommes investies dans la recherche et le développement, le retour sur investissement est plus que jamais devenu une nécessité pour les laboratoires. Il semble donc que les lancements de produit soient un enjeu majeur afin de pérenniser la vie des entreprises pharmaceutiques. Cependant, il semble que l'industrie doive faire face à de nombreux défis pour réussir le lancement de ses nouveaux produits. Les réglementations sont devenues particulièrement strictes ces dernières années, obligeant les entreprises à renforcer leurs connaissances dans ce domaine. Les contraintes d'accès au marché et au remboursement sont d'autant plus importantes qu'elles mettent en jeu l'utilisation du médicament et donc le retour sur investissement. Il semblerait également que le modèle des blockbusters dans lequel une seule molécule était utilisée dans de nombreuses pathologies et occupait une large part du chiffre d'affaires de l'entreprise s'essouffle peu à peu. Au fil des années, l'industrie semble se tourner vers une médecine beaucoup plus personnalisée, qui remet donc en question le modèle classique des lancements de produits. L'arrivée de nouveaux acteurs sur le marché a également accru la concurrence, obligeant l'industrie pharmaceutique à s'adapter pour se différencier des autres concurrents. L'analyse spécifique du lancement de Braftovi® (encorafenib) + Mektovi® (binimetinib) a mis en lumière les principaux défis auxquels l'industrie pharmaceutique doit faire face lors du lancement d'un produit en oncologie n'étant pas « first in class ». Si les défis scientifiques sont toujours présents, il semble que la robustesse des études soit un prérequis essentiel pour espérer avoir un bon prix et un remboursement de son médicament. Les bonnes pratiques pour lancer un produit en oncologie sont diverses mais reposent essentiellement sur plusieurs points clés : le timing, la coordination des équipes, la mise en avant de messages scientifiques clairs et la proposition d'actions différenciantes. Pour ce faire, la communication du produit doit être réfléchie afin d'être percutante, claire et adaptée aux besoins des médecins. La communication personnalisée ainsi que l'utilisation de plusieurs canaux de communication est donc un must have pour l'industrie pharmaceutique. Dans un monde de plus en plus axé vers le numérique, il semble que la communication se digitalise de plus en plus et qu'elle connaîtra de nombreuses nouveautés dans les prochaines années. Enfin, la fixation d'objectifs et de métriques précis semble être essentielle à la bonne réussite d'un lancement de produit.

Bibliographie

(n.d.).

(IQWiG), Institute for Quality and Efficiency in Health Care. (2019, April). *How does skin work?* Retrieved from InformedHealth.org [Internet]: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279255/>

Adliva. (2021). *Promoscope Mélanome : une étude qualitative de veille concurrentielle*. Paris.

AFCROs. (2022, Janvier). *Travailler en CRO*. Retrieved from AFCROs: <https://www.afcros.com/travailler-en-cro/>

Anne Montfort, Thomas Filleron, Mathieu Virazels, . (2021, February). Combining Nivolumab and Ipilimumab with Infliximab or Certolizumab in Patients with Advanced Melanoma: First Results of a Phase Ib Clinical Trial. *Clinical cancer research*, 27(DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-3449).

ANSM. (2020, Septembre 15). *Bonnes pratiques de pharmacovigilance*. Retrieved from ANSM: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-pharmacovigilance>

ANSM. (2021, July 2). *Encadrer l'accès précoce aux produits de santé*. Retrieved from ANSM Santé: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/faciliter-lacces-a-linnovation-therapeutique/p/encadrer-lacces-precoce-aux-produits-de-sante>

ANSM. (2021, April 2). *Lancement de la nouvelle application nationale de pharmacovigilance*. Retrieved from ANSM: <https://ansm.sante.fr/actualites/lancement-de-la-nouvelle-application-nationale-de-pharmacovigilance>

Arafat M'lika, J. M. (2020, December 15). *Ready for launch: Reshaping pharma's strategy in the next normal*. Retrieved September 2021, from Mc Kinsey & Company: <https://www.mckinsey.com/~media/mckinsey/industries/life%20sciences/our%20insights/ready%20for%20launch%20reshaping%20pharmas%20strategy%20in%20the%20next%20normal/ready-for-launch-reshaping-pharmas-strategy-in-the-next-normal.pdf?shouldIndex=false>

Arsia , A.-A., & A.-L., T. (2010, October). Le management du cycle de vie des produits dans l'industrie pharmaceutique. *Biofutur* 314(https://www.researchgate.net/publication/290533793_Le_management_du_cycle_de_vie_des_produits_dans_l'industrie_pharmaceutique), pp. 56-58.

Beley , L., Van Vooren, B., & Bogaert, P. (2021, July 6). *New Early Access and Off-Label Use Rules in France*. Retrieved August 2021, from Inside EU Life Sciences: <https://www.insideeulifesciences.com/2021/07/06/new-early-access-and-off-label-use-rules-in-france/>

Briet, P. (2020, Novembre 17). *Histoire des diagnostics de traitement*. Retrieved from CM 9 : Médecine des 4P : <https://p1.asso2atp.fr/wp-content/uploads/2020/11/CM9-Briet-17.11.pdf>

By Björn Albrecht, J. (2018, Août 2). *Launches in oncology: the elements of success*. Retrieved from Mc Kinsey Cancer Center: <https://www.mckinsey.com/industries/life-sciences/our-insights/launches-in-oncology-the-elements-of-success>

Carlson, D. (2021, Avril 1). *Ansoff Matrix - Growth Tool for your business*. . Retrieved from Business Upside: <https://businessupside.com/2021/04/01/ansoff-matrix-growth-tool-for-your-business/>

- CDC. (2012, May 18). *Morbidity Frequency Measures*. Retrieved May 2021, from Centers for Disease Control and Prevention: <https://www.cdc.gov/csels/dsepd/ss1978/lesson3/section2.html>
- Chaffin, Z. (2021, September 17). *Pourquoi les laboratoires investissent de plus en plus le marché du cancer*. Retrieved from Le Monde: https://www.lemonde.fr/economie/article/2021/09/17/les-laboratoires-investissent-de-plus-en-plus-le-marche-du-cancer_6094962_3234.html
- Chaffin, Z. (2021, September 17). *Pourquoi les laboratoires investissent de plus en plus sur le marché du cancer*. Retrieved from Le Monde: https://www.lemonde.fr/economie/article/2021/09/17/les-laboratoires-investissent-de-plus-en-plus-le-marche-du-cancer_6094962_3234.html
- Chen, J. (2020, Juin 01). *Blockbuster Drug*. Retrieved from Investopedia: <https://www.investopedia.com/terms/b/blockbuster-drug.asp>
- Chesbrough, H. a. (2014). Explicating open innovation: clarifying an emerging paradigm for understanding innovation,. *New Frontiers in open innovation*(DOI:10.1093/acprof:oso/9780199682461.003.0001), 3–28.
- Claire Peltier. (2020, February 27). *Étude préclinique : étude des propriétés du futur médicament*. Retrieved October 2021, from Futura Sciences: <https://www.futura-sciences.com/sante/dossiers/medecine-cycle-medicament-1125/page/3/>
- Daniel Jensen, J. &. (2015). The ABCDEF Rule: Combining the “ABCDE Rule” and the “Ugly Duckling Sign” in an Effort to Improve Patient Self-Screening Examinations. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*.
- Deloitte. (2018, November). How to successfully manage a product launch to maximise returns. *Evolving the product launch paradigm*(<https://www2.deloitte.com/ch/en/pages/life-sciences-and-healthcare/articles/evolving-the-product-launch-paradigm-in-pharma.html>), 18.
- Desmedt, E. (2020, Février 20). *Mutations de BRAF, NRAS et KIT : fréquence et corrélations anatomo-épidémiologiques*. Retrieved from Le Cancer.fr : <https://lecaner.fr/actus-scientifiques/onco-dermato/mutations-de-braf-nras-kit-frequence-correlations-anatomo-epidemiologiques/>
- Digisanté. (2021, September 14). *Accès dérogatoire aux médicaments* . Retrieved from Omedit Pays de la Loire: <https://www.omedit-paysdelaloire.fr/contrats-et-financement/financement-des-produits-de-sante/medicaments-en-acces-precoce/>
- Dr Dahan, M., Negellen, S., Duperray, M., & Grosjean, G. (2018, September). *Traitements du mélanome avancé*. Retrieved May 2021, from e-cancer.fr: file:///Users/emelinelabbe/Downloads/Traitements_du_melanome_avance_mel_20180928.pdf
- Dr. M.Gormally. (2017, January 1). *AJCC Melanoma of the Skin Staging*. Retrieved from Landlaeknir: https://www.landlaeknir.is/servlet/file/store93/item34972/MelanomaStaging8thEdPoster_1-4.pdf
- Dummer, R., Ascierto, P., Gogas, H., Arance, A., Mandalá, M., & Liskay, G. (2018). *Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open label, randomised phase 3 trial*. *Lancet Oncol*.
- e Cancer. (2021, October). *Melanome de la peau - diagnostic et bilan initial* . Retrieved from e Cancer: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Melanome-de-la-peau/Diagnostic-et-bilan-initial>

- e Cancer. (2021, May). *Melanome de la peau - facteurs de risques* . Retrieved from e Cancer: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Melanome-de-la-peau/Facteurs-de-risque>
- Eaves, J. (2018, November 7th). *Dealing with the Constant State of Launch in Oncology*. Retrieved September 2021
- Editorial Team digital Health Global. (2021, February 15). *PatchAi and Roche signed a deal for a digital health solution in Oncology*. Retrieved August 15, 2021, from <https://www.digitalhealthglobal.com/patchai-and-roche-signed-a-deal-for-a-digital-health-solution-in-oncology/>
- EFPIA. (2018). *2018: The pharmaceutical industry in figures*. Retrieved from EFPIA: https://efpia.eu/media/361960/efpia-pharmafigures2018_v07-hq.pdf
- EFPIA. (2018). *The pharmaceutical industry in figures*. Retrieved from EFPIA: https://efpia.eu/media/361960/efpia-pharmafigures2018_v07-hq.pdf
- EMA . (2021). *Product Information Braftovi*. Retrieved from EMA Europa: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/braftovi-epar-product-information_fr.pdf
- EMA. (2014, August 26). *History of EMA* . Retrieved from EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/history-ema>
- EMA. (2020, June). *Résumé des caractéristiques du produit Mektovi*. Retrieved from EMA Europa: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mektovi-epar-product-information_fr.pdf
- EMA Agency. (2016). *The European regulatory system for medicines*. Retrieved from EMA: https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/european-regulatory-system-medicines-european-medicines-agency-consistent-approach-medicines_en.pdf
- Emily Guy Birken, B. C. (2021, April 14). *Understanding Return On Investment (ROI)*. Retrieved from Forbe: <https://www.forbes.com/advisor/investing/roi-return-on-investment/>
- Enjeux Les Echos. (2003, Septembre 1). *Victime de son succès, le modèle « blockbuster » atteint ses limites*. Retrieved from Les Echos: Enjeux Les Echos. (2003, September 1). Victime de son succès, le modèle « blockbuster » atteint ses limites... Retrieved from Les Echos: <http://archives.lesechos.fr/archives/2003/Enjeux/00194-067-ENJ.htm>
- European Commission. (2019). *European competition authorities working together for affordable and innovative medicines*. European Parliament, Brussels. Retrieved from <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/HTML/?uri=CELEX:52019DC0017&from=HU>
- Evaluate Pharma. (2021, Juillet 30). *EvaluatePharma - World Preview 2021, Outlook to 2026, page 23*. Retrieved from Evaluate Pharma: <https://www.evaluate.com/thought-leadership/pharma/evaluate-pharma-world-preview-2021-outlook-2026>
- Evendon-Challis, D. (2018, February 28). *Navigating regulations to launch a new product*. Retrieved October 2021, from LinkedIn: <https://www.linkedin.com/pulse/navigating-regulations-launch-new-product-dave-challis/>

- FAD Université de Lorraine. (2011, Février). *echerche clinique et épidémiologique*. Retrieved from FAD Université de Lorraine: https://fad.univ-lorraine.fr/pluginfile.php/23863/mod_resource/content/2/co/Les_Essais_Cliniques_Phase4.html
- Feroyard, A. (2014, June 16). Constitution d'un dossier d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament à usage humain et ses différentes procédures d'enregistrement en Europe. Rouen. Retrieved from <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01064013/document>
- GERSDATA. (2021, July). Survey of Braftovi + Mektovi & Tafinlar+Mekinist. France: For Pierre Fabre .
- Globocan. (2020, December). *Melanoma of skin*. Retrieved August 2021, from The Global Cancer Observatory: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/16-Melanoma-of-skin-fact-sheet.pdf>
- Godman, B. M. (2020). Fixed dose drug combinations - are they pharmacoeconomically sound? Findings and implications especially for lower- and middle-income countries. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*, 20(1), 1–26.
- Hainaut, E. (2018, Février 6). *Le mélanome: une révolution dans les traitements*. Retrieved from <https://www.chu-poitiers.fr/le-melanome-une-revolution-dans-les-traitements/>
- HAS. (2011, Novembre). *Accompagnement des mesures de déremboursement de médicaments*. Retrieved from HAS: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-12/smrinsuffisant_generalites.pdf
- HAS. (2017, March 16). *HAS Santé*. Retrieved from Circuit médicament CT CEESP: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir4/v13ok-circuit_medicament_ct_ceesp-160317.pdf
- HAS. (2019, September 5). *BRAFTOVI/MEKTOVI (encorafenib, binimetinib)*. Retrieved from HAS : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3067182/fr/braftovi/mektovi-encorafenib-binimetinib
- HAS. (2021). *Le parcours du médicament en France*. Retrieved from HAS Santé : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-03/le_parcours_du_medicaments_en_france.pdf
- Hivency. (2020, Août 25). *Share of voice: le KPI qui booste vos campagnes de marketing d'influence*. Retrieved from Hivency: <https://blog.hivency.com/fr/share-of-voice-kpi-booste-campagnes-marketing-influence>
- HUG. (2020, June 16). *Traitements d'un mélanome*. Retrieved July 2021, from Hôpitaux Universitaires Genève: <https://www.hug.ch/programme-cancer-peau/traitements-melanome>
- ICH. (2021, February). *M4 : The Common Technical Document*. Retrieved from ICH: <https://www.ich.org/page/ctd>
- INCa, Institut National du Cancer. (2021, February). *Panorama des cancers en France*. Retrieved June 2021, from e Cancer: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Panorama-des-cancers-en-France-Edition-2021>
- Info net. (2021, Septembre 10). *Profiling*. Retrieved from Info net: <https://infonet.fr/lexique/definitions/profiling/>

- INPI. (2021 , October). *Comprendre Le brevet - Cas particulier: les produits pharmaceutiques* . Retrieved from INPI: <https://www.inpi.fr/fr/comprendre-la-propriete-intellectuelle/le-brevet/cas-particulier-les-produits>
- Institut National d'Etudes Démographiques (INED). (2022, Janvier). *Incidence d'une maladie* . Retrieved from INED: <https://www.ined.fr/fr/lexique/incidence-d-une-maladie/#:~:text=Nombre%20de%20cas%20apparus%20pendant,malades%20%C3%A0%20un%20moment%20donn%C3%A9.&text=Nombre%20d'individus%20ayant%20contract%C3%A9,au%20risque%20de%20cette%20maladie>.
- Institut National du Cancer. (2016). *Les traitements du mélanome de la peau*. France: INCa : Institut National du cancer .
- Institut National du Cancer. (2021, September). *Les traitements possibles en fonction de l'étendu du cancer* . Retrieved from e-cancer: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Melanome-de-la-peau/Quels-traitements/Etendue-du-cancer-et-traitements>
- IQVIA. (2021, October). *EFPIA Pipeline Review 2021 Update*. Retrieved from EFPIA: https://www.efpia.eu/media/602564/iqvia_efpia_pipeline-review_final.pdf
- IQVIA. (2021, Septembre 22). *Number of new active pharmaceutical substances approved by the EMA in 2019 and 2020, by therapeutic area*. Retrieved from Statista : <https://www-statista-com.grenoble-em.idm.oclc.org/statistics/1248088/new-active-substances-approved-by-therapeutic-area-in-europe/#statisticContainer>
- IQVIA. (n.d.). *HCP Targeting and Segmentation*. Retrieved 2021, from IQVIA: <https://www.iqvia.com/solutions/commercialization/healthcare-professional-engagement/hcp-targeting-and-segmentation>
- IQVIA Institute. (2021, April). Global Medicine Spending and Usage Trends. *Outlook to 2025*, p. 41.
- James D.Douketis. (2020, Novembre). *Vue d'ensemble du système lymphatique*. Retrieved from MSD Manuals: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-cardiaques-et-vasculaires/maladies-lymphatiques/vue-d-ensemble-du-syst%C3%A8me-lymphatique>
- Kevin P Wevers. (2013, June). *Progression in Melanoma: Considerations and Implications in Dissecting Nodal Fields*. Retrieved June 2021, from Research gate: https://www.researchgate.net/publication/255998640_Progression_in_Melanoma_Considerations_and_Implications_in_Dissecting_Nodal_Fields
- KOPP, C., & Estevez, E. (2022, Mars 27). *Brand awareness*. Retrieved from Investopedia: <https://www.investopedia.com/terms/b/brandawareness.asp>
- Labtoo team. (2020, November 2). *Les phases de développement de médicaments : de la drug discovery à la mise sur le marché*. Retrieved July 2021, from Labtoo: <https://www.labtoo.com/fr/page/les-phases-de-developpement-de-medicaments-de-la-drug-discovery-a-la-mise-sur-le-marche>
- Lawson, C. (2020, Mars 9). *Pharmaceutical marketing strategies*. Retrieved from Orientation marketing: <https://www.orientation.agency/insights/pharmaceutical-marketing-strategies>
- Lawson, C. (2020, Mars 9). *Pharmaceutical marketing strategies*. Retrieved from Orientation marketing: <https://www.orientation.agency/insights/pharmaceutical-marketing-strategies>

- LEEM. (2017, November 24). *Comment se décide une autorisation de mise sur le marché (AMM) ?* Retrieved from LEEM: <https://www.leem.org/comment-se-decide-une-autorisation-de-mise-sur-le-marche-amm>
- LEEM. (2018, April 26). *Cancer: chiffres, enjeux et innovations*. Retrieved from LEEM: <https://www.leem.org/presse/cancer-chiffres-enjeux-et-innovations>
- LEEM. (2018, April 26). *Cancer: chiffres, enjeux et innovations*. Retrieved from LEEM: <https://www.leem.org/presse/cancer-chiffres-enjeux-et-innovations>
- LEEM. (2018, November 27). *LES ESSAIS CLINIQUES EN 10 QUESTIONS*. Retrieved May 2021, from LEEM: https://www.leem.org/sites/default/files/2018-12/10questions%20sur%20les%20essais%20cliniques_27nov2018%20revu%20CPH.pdf
- LEEM. (2021, Octobre 5). *Economie - Marché mondial* . Retrieved from LEEM: <https://www.leem.org/marche-mondial>
- LEEM. (2021, October 07). *Economie, Innovation & santé - Recherche et développement*. Retrieved from LEEM: <https://www.leem.org/recherche-et-developpement>
- LEEM. (2021, September). *La réglementation du médicament*. Retrieved from LEEM: <https://www.leem.org/sites/default/files/Reglementation-02.pdf>
- LEEM. (2021). *Le médicament et son écosystème d'innovation*. Retrieved from LEEM: <https://www.leem.org/100-questions/innovation-ouverte-pourquoi-est-elle-devenue-incontournable>
- LEEM. (2021, October 7). *Recherche et développement*. Retrieved October 2021, from LEEM: <https://www.leem.org/recherche-et-developpement>
- LEEM. (2021, October 07). *Recherche et développement*. Retrieved from LEEM: <https://www.leem.org/recherche-et-developpement>
- LEEM. (2021, Octobre 7). *Recherche et développement*. Retrieved from LEEM: <https://www.leem.org/recherche-et-developpement>
- LEEM. (2021, Mars 5). *Régulation économique du médicament: le Leem et le CEPS signent un nouvel accord-cadre pour trois ans (2021-2024)*. Retrieved from Leem: <https://www.leem.org/presse/regulation-economique-du-medicament-le-leem-et-le-ceps-signent-un-nouvel-accord-cadre-pour>
- Marion. (2016, Novembre). *A simple definition of brand positioning*. Retrieved from Branding journal: <https://www.thebrandingjournal.com/2016/11/brand-positioning-definition/>
- Mayo Clinic. (2020, March 10). *Melanoma Diagnosis*. Retrieved May 2021, from Mayo Clinic Staff: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/melanoma/diagnosis-treatment/drc-20374888>
- Mayo Clinic Staff. (2020, March 10). *Diseases & conditions - Melanoma*. Retrieved September 2021, from Mayo Clinic: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/melanoma/symptoms-causes/syc-20374884>
- McKinsey & Company. (2008). *Driving towards marketing excellence*. Retrieved from Mc Kinsey Company.

- Michielin, Michielin, O., van Akkoi, A., Ascierto, P., Dummer, R., & Keilholz, U. (2019, september 30). Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Annal of Oncology*(doi:10.1093/annonc/mdz411).
- Michigan State University . (2019, May 28). *7 Ways to Better Understand Your Competitors Back*. Retrieved from Michigan State University : <https://www.michiganstateuniversityonline.com/resources/leadership/ways-to-better-understand-your-competitors/>
- Ministère des Solidarités et de la Santé . (2016, November 10). *La fixation des prix et du taux de remboursement*. Retrieved from Solidarites Sante Gouv: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/la-fixation-des-prix-et-du-taux-de-remboursement>
- Ministère des Solidarités et de la Santé. (2016, November 10). *La fixation des prix et du taux de remboursement*. Retrieved June 2021, from Solidarité Sante Gouv: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/la-fixation-des-prix-et-du-taux-de-remboursement>
- Ministère des Solidarités et de la Santé. (2020, October 19). *Autorisation de mise sur le marché (AMM)*. Retrieved June 2021, from Solidarites sante gouv: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/autorisation-de-mise-sur-le-marche-amm>
- Ministères des solidarités de l'autonomie et des personnes handicapées . (2022, Mars 16). *Fixation des prix et du taux de remboursement* . Retrieved from Solidarites Santé gouv : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/la-fixation-des-prix-et-du-taux-de-remboursement>
- Minoff, R. (2021). Global Branding & Adverstising - Push needed creativity.
- National Cancer Institute. (2021, July 23). *Melanoma Treatment (PDQ(r)) - Health Professional Version*. Retrieved 2021 August, from Cancer gov: https://www.cancer.gov/types/skin/hp/melanoma-treatment-pdq#_885
- National Cancer Institute. (2021, October). *NCI Dictionaries - Targeted Therapy*. Retrieved from Cancer gov: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/targeted-therapy>
- National Cancer Institute. (2021, May 5). *Understanding : What is cancer ?* Retrieved July 2021, from National Cancer Institute: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>
- NCI. (n.d.). *Immunotherapy*. Retrieved from National cancer institute: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/immunotherapy>
- Novartis. (2015, September 1). *Novartis receives EU approval for Tafinlar® and Mekinist®, first combination approved for patients with aggressive form of melanoma*. Retrieved from Novartis: <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-receives-eu-approval-tafinlar-and-mekinist-first-combination-approved-patients-aggressive-form-melanoma>
- Novartis Belgium. (2021, October). *Les différentes phases d'un essai clinique*. Retrieved from Novartis: <https://www.novartis.be/fr/nos-activites/essais-cliniques/les-differentes-phases-d-un-essai-clinique>

- OCDE. (2018, October 22). Oslo Manual 2018: Guidelines for Collecting, Reporting and Using Data on Innovation, 4th Edition. *The Measurement of Scientific, Technological and Innovation Activities, 4th edition*(<https://doi.org/10.1787/c76f1c7b-fr>.), 22.
- OECD. (2021, September). *Defining innovation*. Retrieved from OECD better policies for better. lives: <https://www.oecd.org/site/innovationstrategy/defininginnovation.htm>
- Omedit. (2022, Mars 20). *Refonte du système ATU RTU*. Retrieved from Omedit : <https://www.omedit-idf.fr/la-refonte-du-systeme-atu-rtu/>
- Pharmacomédicale. (2021, September 22). *Essais pré-cliniques des futurs médicaments* . Retrieved from Site du Collège National de Pharmacologie Médicale: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/developpement-et-suivi-des-medicaments/25-essais-pre-cliniques-des-futurs-medicaments>
- Pierre Fabre . (2021, January 21). *TAVIE SKin: an app specifically designed for patients with metastatic melanoma receiving targeted therapy*. Retrieved August 22, 2021, from <https://www.pierre-fabre.com/en/news/tavie-skin-an-app-specifically-designed-for-patients-with-metastatic-melanoma-receiving>
- Pierre Fabre staff. (2021, April). Aide de visite - Vers de nouveaux horizons .
- Pierre Fabre Staff. (2021). *The "golden decade" for Melanoma*. Internal source .
- Qualtrics. (2021, August). *Les phases du cycle de vie du produit*. Retrieved from Qualtrics : <https://www.qualtrics.com/fr/gestion-de-l-experience/produit/cycle-vie-produit/>
- Raimondi, S. S. (2020). Melanoma Epidemiology and Sun Exposure. *Acta dermato-venereologica*, 100(DOI: 10.2340/00015555-3491), 250-258.
- Rastrelli, M. T. (2014, November). Melanoma: Epidemiology, Risk Factors, Pathogenesis, Diagnosis and Classification. *In vivo, é!(§)*, 1005–1011.
- Règlement REACH. (2019, Janvier 19). *Dose létale 50*. Retrieved from Orme Conseil: <https://orme-conseil.com/dl50/>
- République Française / INCA . (2022, Janvier). *Dictionnaire oncologie* . Retrieved from e cancer: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/O/oncologie>
- Roberts, G. (2020, July 9). *PHARMACEUTICAL MARKET SEGMENTATION*. Retrieved September 2021, from Orientation marketing: <https://www.orientation.agency/insights/pharmaceutical-market-segmentation>
- Rowan, T. (2021, October). *Critical Analysis Of Lifecycle Management Strategies Used by Branded Pharmaceutical Companies*. Retrieved from 15 writers: <https://15writers.com/sample-dissertations/lifecycle-management-strategies-pharmaceutical-companies/>
- Saasquatch. (2017, July 05). *What is a Multichannel Marketing Strategy?* Retrieved September 2021, from Saasquatch: <https://www.saasquatch.com/blog/what-is-a-multi-channel-strategy/>
- Saha, C. N. (2011, April-June). Intellectual property rights: An overview and implications in pharmaceutical industry. *Journal of advanced pharmaceutical technology & research*, 2(2)(<https://doi.org/10.4103/2231-4040.82952>), 88–93.

- Serre, M. &.-W. (2014). *Marketing des produits de santé* (Vol. Chapitre 2. L'accès au marché des produits de santé: Cadre juridique et conséquences sur leur marketing). Paris, France: Dunod.
- Skipita, P. I. (November 2019). *Pharma Marketing 2020: Maximising product launch success amid complex legislative change*.
- Solidarite sante gouv . (2022, Février). *Autorisation d'accès précoce, autorisation d'accès compassionnel et cadre de prescription compassionnelle*. Retrieved from Solidarite sante gouv : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/autorisation-d-acces-precoce-autorisation-d-acces-compassionnel-et-cadre-de>
- Solidarité Sante Gouv. (2015, November 1). *Rapport sur la réforme des modalités d'évaluation des médicaments*. Retrieved from https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_polton_-_evaluation_medicaments-2.pdf
- Solidarité santé gouv. (2021, Mars 5). *Accord cadre du 05/03/2021 entre le Comité économique des produits de santé et les entreprises du médicament (Leem)*. Retrieved from Solidarites santé gouv : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord_cadre_21-24_signe.pdf
- Spacey, J. (2017, Decembre 2). *7 types of product awareness*. Retrieved from Simplicable: <https://simplicable.com/new/product-awareness#:~:text=Product%20awareness%20is%20the%20degree,be%20important%20to%20a%20sale>.
- Statista . (2018). Oncology Market. *Oncology*(did-43863-1), p. 8.
- Statista. (2018). Oncology market. *Oncology*(IQVIA ID 696208), 8.
- Statista. (2021, July). *Total global spending on pharmaceutical research and development from 2012 to 2026(in billion U.S. dollars)*. Retrieved from Statista: <https://www-statista-com.grenoble-em.idm.oclc.org/statistics/309466/global-r-and-d-expenditure-for-pharmaceuticals/>
- Terese Winslow illustrator. (2008, September 24). *Skin with melanocyte anatomy*. Retrieved from National Cancer Institute: <https://visualsonline.cancer.gov/details.cfm?imageid=7279>
- The Bowman Institute. (2021, March 20). *Types of skin cancer*. Retrieved from The Bowman Institute: <https://www.thebowmaninstitute.com/2021/03/20/types-of-skin-cancer/>
- The Economic Times. (2021, October). *Definition of target market* . Retrieved from The Economic Times : <https://economictimes.indiatimes.com/definition/target-market>
- Théorie de l'Open Innovation: données ouvertes, co-crédation de valeur, coopération – H. Chesbrough*. (2021, October). Retrieved from SI & Management: <http://www.sietmanagement.fr/modele-de-lopen-innovation-h-chesbrough/>
- Troy, S. (2021, Août 22). *Product Life Cycle Management*. Retrieved from Investopedia: <https://www.investopedia.com/terms/p/product-life-cycle-management.asp>
- Vidal. (2021, Novembre 8). *Mélanome cutané*. Retrieved from Vidal: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/melanome-cutane-4043.html#prise-en-charge>
- WHO. (2021, September 21). *Cancer*. Retrieved from World Health Organization: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

- WHO; International Agency for Research on Cancer. (2021, January). *Predicted number of new cancer cases worldwide from 2020 to 2040*. Retrieved from WHO: gco.iarc.fr
- Wikicrea. (2022, Janvier). *L'open innovation: définition, avantages, exemples* . Retrieved from Wikicrea: <https://www.creerentreprise.fr/open-innovation-definition/>
- Wilson, E., Willoughby, R., & Wallach, M. (2016). *CRO Industry Primer*. Equity Research. Americas/United States: Credit Suisse.
- World Health Organization. (2022, February 3). *Cancer*. Retrieved from WHO: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- Xiaoqing Liu, F., A Wlitt, E., Dibonaventura Beyer, G., Shinde, R., Basurto, E., & Joseph, R. (2017, August 14). Patient and oncologist preferences for attributes of treatments in advanced melanoma: a discrete choice experiment. *Dove Press Journal*, 1389-1399. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5565374/pdf/ppa-11-1389.pdf>
- Yesbeck, J. (2020). *4 Types of Market Segmentation with examples*. Retrieved from Alexa blog: <https://blog.alexa.com/types-of-market-segmentation/>
- Young, C. (2015, August 22). *How the Pharmaceutical Industry works – the product lifecycle part I*. Retrieved October 2021, from Catie Young: <http://catie-young.com/how-the-pharmaceutical-industry-works-the-product-lifecycle/>

Annexes

1. Annexe 1 : entretiens

Pour des raisons d'anonymat, chaque personne interrogée est renommée par un numéro comme suit :

- Entretien 1 : chef de produit mélanome (marketing)
- Entretien 2 : chef de produit cancer colorectal (marketing)
- Entretien 3 : chef de produit cancer colorectal (marketing)
- Entretien 4 : chef de produit cancer du sein (marketing)
- Entretien 5 : MSL pour le cancer des ovaires et de l'endomètre (médical)
- Entretien 6 : MSL pour les maladies immuno-oncologiques (médical)
- Entretien 7 : MSL pour le mélanome et le cancer colorectal (médical)
- Entretien 8 : MSL pour le mélanome et le cancer colorectal (médical)
- Entretien 9 : Medical Advisor pour le cancer colorectal (médical)
- Entretien 10 : Directeur médical (médical)
- Entretien 11 : Visiteur médical – responsable sectoriel en oncologie (ventes)
- Entretien 12 : Visiteur médical – responsable sectoriel en oncologie (ventes), ancien chef de produit pour le cancer du sein
- Entretien 13 : Visiteur médical – responsable sectoriel en oncologie (ventes), ancien chef de produit pour le cancer du mélanome
- Entretien 14 : Directeur de l'information promotionnelle (ventes)
- Entretien 15 : Directeur du développement des ventes (ventes)
- Entretien 16 : Manager Market Access (accès au marché)
- Entretien 17 : Business Unit Director - directeur de l'unité oncologie (oncologie)

2. Annexe 2 : questionnaire posté sur LinkedIn

Challenges & strategies of an oncology product launch in a competitive market

42

Réponses

06:28

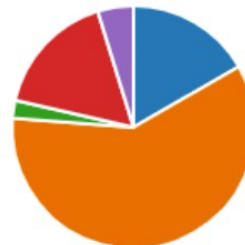
Durée moyenne de remplissage

Fermé

État

1. What type of company do you work for ?

● Biotech company	7
● Pharmaceutical company	25
● Hospital	1
● Agency (eg: communication a...	7
● Other	2



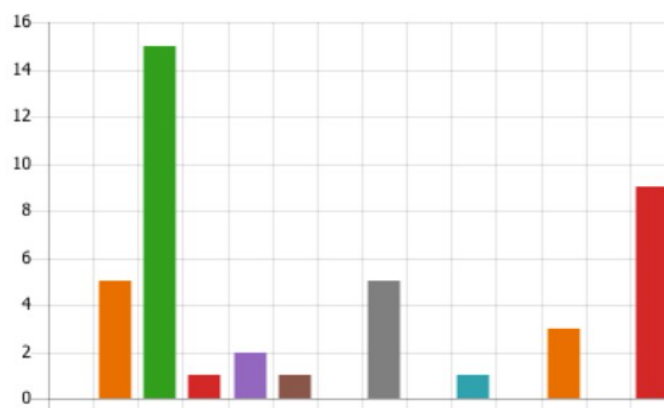
2. How many years of experience do you have in the pharmaceutical or biotech industry ? (or health sector)

● 1-4	22
● 5-9	6
● 10-14	3
● 15+	11



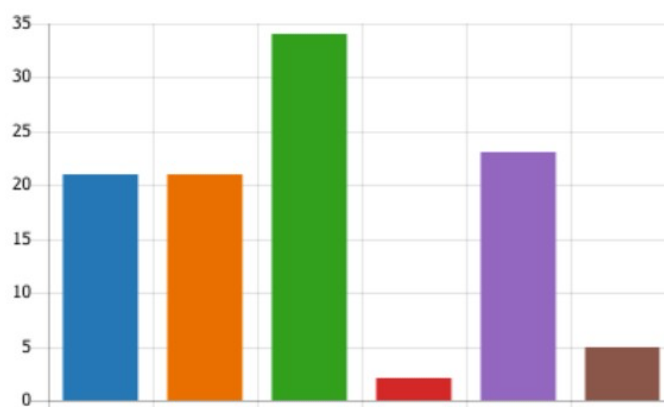
3. What is your current position

Health professional	0
Project manager	5
Product manager (marketing)	15
Market access manager	1
Sales	2
Competitive intelligence	1
Market research	0
Medical Affairs	5
Regulatory affairs	0
Communication officer	1
Business analyst	0
Consultant for a health care c...	3
Professor/ Teacher	0
Other	9



4. Which of the following challenges do you think are the most important when launching an oncology product in a competitive market? (multiple choice)

Definition of the target group	21
Knowledge of the competitors	21
Differentiate your product fro...	34
Get the highest possible price	2
Get reimbursed	23
Other(s)	5



5. If you answered "other" in the previous question, what other challenges would you add?

5

Réponses

Dernières réponses

6. What do you think about highly personalized communication strategies (e.g.: Adaptation of marketing and medical campaigns and messages delivered according to the type of physician, the specific needs of a physician)

37

Réponses

Dernières réponses

*"I think it can do the difference between 2 products"**"Provides a more customer centric journey, but requires the proper s..."**"Required and needed "*

7. Do you appreciate the use of digital by the pharmaceutical industry to promote product launch?



8. Why did you answer this way in the previous question?

36

Réponses

Dernières réponses

*"Because doctors are less and less time to meet our people ant I thi..."**"Digital will be increasing Vs print, and easier to deliver digital experi..."**"Digital is an integral part of marketing these days "*

9. What do you think about the creation and use of digital platforms between pharmaceutical laboratories and doctors (e.g: presence of documents of interest on the product, direct communication chat with the laboratory's teams, making appointments?)

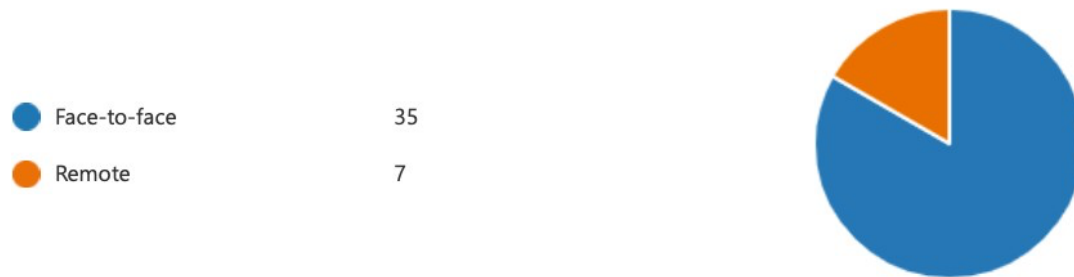
35

Réponses

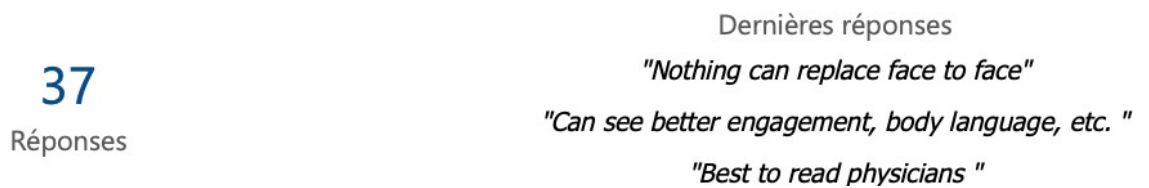
Dernières réponses

*"I think it's a good idea"**"There should be an intermediary "**"We already utilize digital in this manner "*

10. What is the best type of product visits (medical & marketing) ?



11. Why did you answer this way in the previous question?



Serment de Galien

Je jure, en présence de mes 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, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ *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, méprisé de mes confrères, si j'y manque