

THESE
pour le
DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
par
Gaëlle MEYRAN

Présentée et soutenue publiquement le 12 Octobre 2005

STRATEGIE DE RELANCE D'UN PRODUIT MATURE

Président : Pr. Alain TRUCHAUD, Professeur des
Universités en Technologie Biomédicale

Membres du Jury :

Dr. Thierry PATRICE, Professeur des Universités
M. Fabrice CLERFEUILLE, Maître de Conférences
M. Noël-Alexandre BERTOUT, Pharmacien

INTRODUCTION

Le métier d'un laboratoire pharmaceutique est de rechercher, développer, produire et commercialiser des médicaments. Plusieurs départements (médical, réglementaire, pharmacoéconomie, marketing, ventes,) concourent à la réussite du laboratoire pharmaceutique.

Toute promotion de produit s'accompagne d'une stratégie marketing adaptée en fonction de son cycle de vie. Dans la phase de maturité d'un produit, le budget consacré à sa promotion n'est plus aussi important que lors de son lancement et la répartition des investissements n'est pas la même. La stratégie est de maintenir la meilleure rentabilité du produit le plus longtemps possible et avec un budget moindre.

Ainsi, nous allons étudier quels ont été les choix stratégiques du développement de Zoladex, médicament indiqué dans le cancer de la prostate, qui lui ont permis d'avoir encore aujourd'hui une forte dynamique et une forte rentabilité. Comment ce produit en phase de maturité, a-t-il, grâce à une innovation technologique : un nouveau système d'administration sécurisé, pu rester compétitif sur son marché ? Comment a-t-on exploité cette innovation afin de relancer ce produit en phase de déclin ?

Après avoir présenté le laboratoire AstraZeneca et le contexte général du marché du cancer de la prostate, nous nous intéresserons à la stratégie marketing qui a été développée afin de relancer Zoladex, produit mature sur le marché concurrentiel des analogues de la LHRH, grâce au lancement d'une nouvelle forme d'administration sécurisée du produit.

SOMMAIRE

PARTIE I. CONTEXTE GENERAL	5
1. PRESENTATION D'ASTRAZENECA	6
1.1. AstraZeneca en quelques chiffres	6
1.2. Les différents sites AstraZeneca en France	7
1.3. Les domaines d'expertise médicale	8
1.4. Département Cancérologie	9
1.4.1. Place sur le marché français	9
1.4.2. Domaines et produits	11
1.4.3. Politique de développement	11
1.5. AgoraFormations : une offre de service adaptée aux médecins	12
2. LE CANCER DE LA PROSTATE.....	13
2.1. La prostate	13
2.2. Qu'est ce que le cancer de la prostate ?	15
2.3. Epidémiologie	17
2.3.1. Une incidence en constante augmentation	17
2.3.2. Facteurs de risque	18
2.4. Dépistage et Diagnostic	20
2.4.1. Dosage du PSA	20
2.4.2. Le Toucher Rectal	21
2.4.3. Biopsie prostatique	22
2.4.4. Bilan d'extension	23
2.5. Traitement	23
2.5.1. Stade localisé	23
2.5.2. Stade localement avancé et métastasé	24
3. PRESENTATION DE ZOLADEX	24
3.1. Présentation générale	24
3.1.1. Forme et présentation	24
3.1.2. Structure chimique	24
3.1.3. Indications	25
3.1.4. Propriétés pharmacologiques	25
3.1.5. Mécanisme d'action	27
3.1.6. Modalités d'administration	29
3.1.7. Effets indésirables	30
3.1.8. Contre-indications	30
3.1.9. Précautions particulières de conservation	30
3.1.10. Prix et remboursement	30
3.1.11. Place dans le portefeuille AstraZeneca	31
3.2. Le marché des analogues de la LHRH	31
3.2.1. Les 3 acteurs principaux du marché des aLHRH	31
3.2.2. Vision actuelle du marché	32
3.2.3. Concurrence	36
3.3. Historique de la promotion de Zoladex	40

3.3.1. Les grandes étapes de Zoladex	40
3.3.2. 1988 : Lancement dans l'indication stade métastaté	40
3.3.3. 1996 : Lancement de la forme trimestrielle	41
3.3.4. 1999 : Obtention de l'AMM dans le stade localement avancé en adjuvant à la radiothérapie externe	43
3.3.5. 2002 : Elargissement de la communication.....	45
3.4. Les acteurs de santé impliqués dans la prescription de Zoladex.....	46
3.4.2. Les prescripteurs de Zoladex.....	46
3.4.3. Les administrateurs de Zoladex.....	50
3.5. Lancement de la forme SafeSystem	50
3.5.1. Présentation de la nouvelle forme d'administration.....	50
3.5.2. Le rationnel : le risque d'AES (Accidents d'Exposition au Sang).....	51
3.5.3. Exemples de lancement dans les autres pays	52
PARTIE II. PROBLEMATIQUE.....	54
PARTIE III. LES MOYENS PROMOTIONNELS DIFFERENCIANTS MIS EN ŒUVRE POUR LE LANCEMENT DE LA FORME SAFESYSTEM	56
1. UNE NOUVELLE IMAGE PRODUIT	57
1.1. Choix de l'image	57
1.2. Test d'image	57
1.3. Résultats	59
2. NOUVELLE STRATEGIE DE COMMUNICATION POUR LES PRESCRIPTEURS.....	61
2.1. Les urologues	61
2.1.1. Objectifs	61
2.1.2. Actions	63
2.1.3. Résultats	70
2.2. Stratégie de développement auprès de la cible des radiothérapeutes.....	73
2.2.1. Objectifs	73
2.2.2. Actions	74
2.2.3. Résultats	75
3. STRATEGIE SPECIFIQUE DE DEVELOPPEMENT AUPRES DES INFIRMIERES.....	76
3.1. Objectifs	76
3.2. Actions	77
3.2.1. Opérationnel	77
3.2.2. Communication	80
3.2.3. Information.....	83

PARTIE I. CONTEXTE GENERAL

1. PRESENTATION D'ASTRAZENECA

1.1. ASTRAZENECA EN QUELQUES CHIFFRES ⁽²⁵⁾

AstraZeneca a été créé le 9 Avril 1999 par la fusion du laboratoire suédois Astra et du laboratoire britannique Zeneca.

Avec plus de 58 000 collaborateurs à travers le monde, dont 12 000 consacrent leur temps à la recherche et au développement des médicaments ; une présence dans plus de 100 pays avec des sites de production actifs dans 20 pays différents ; des sites de recherche implantés dans 5 pays ; un investissement R&D considérable de 3,8 milliards de dollars en 2003 (20% du chiffre d'affaires), soit 11 millions de dollars par jour, AstraZeneca se situe aujourd'hui au 4^{ème} rang des laboratoires pharmaceutiques mondiaux et numéro deux au niveau européen.

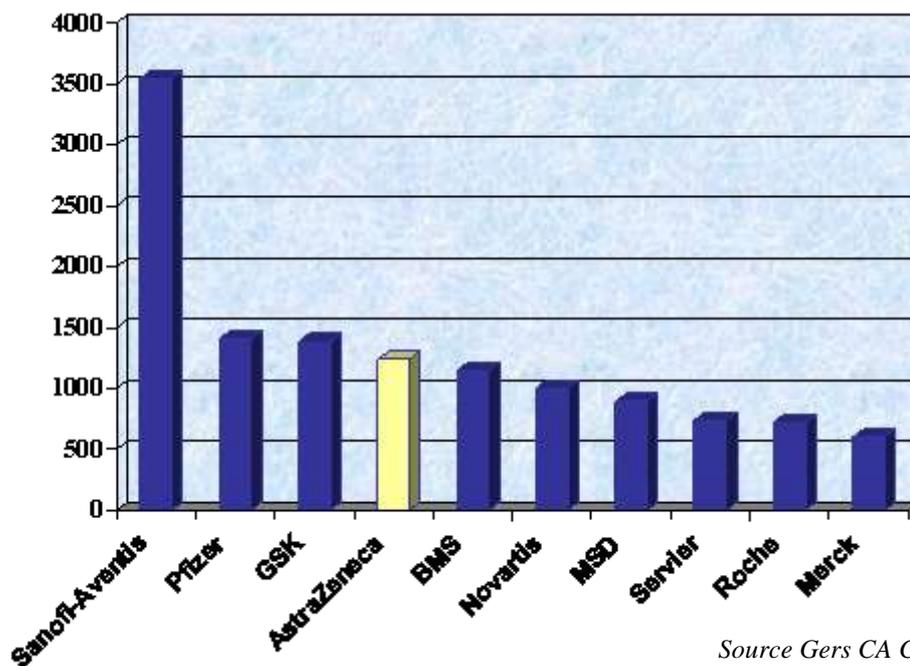
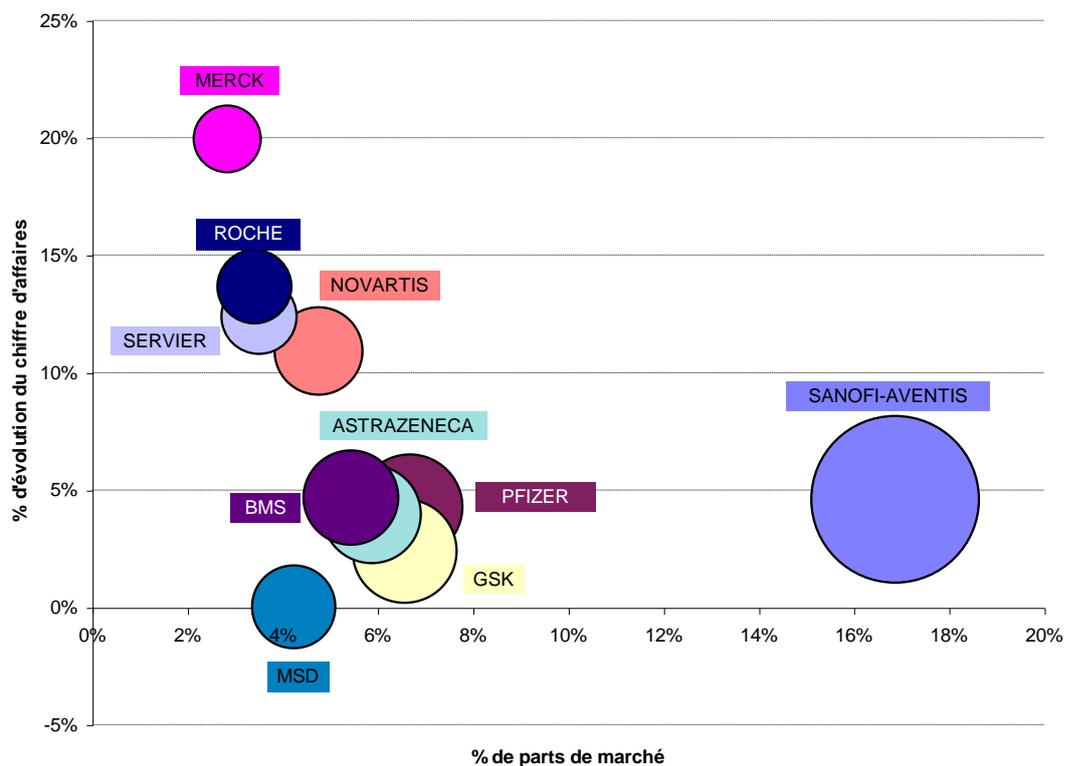


Figure 1 : Classement des 10 premiers laboratoires pharmaceutiques en France en 2004 (CA en millions d'euros)



Source Gers - Juillet 2004

Figure 2 : Classement des 10 premiers laboratoires pharmaceutiques en France en Juillet 2004 (% de parts de marché, CA et % d'évolution de CA)

AstraZeneca possède une évolution de + 3.9 % avec 5.9 % de parts de marché en Juillet 2004 (Figure 2). Il se place ainsi au 4^{ème} rang de l'industrie pharmaceutique en France avec un chiffre d'affaires de 1238 millions d'euros en 2004 derrière Sanofi-Aventis, Pfizer et GSK (Figure 1)

1.2. LES DIFFERENTS SITES ASTRAZENECA EN FRANCE ⁽²⁵⁾

❖ Le **siège social** d'AstraZeneca en France est installé à Rueil-Malmaison depuis Juin 1997. Il coordonne tous les services nécessaires à l'activité du Groupe en France : direction générale, suivi des essais cliniques, organisation des actions commerciales et marketing en médecine de ville et à l'hôpital, affaires réglementaires et pharmaceutiques, ressources humaines, gestion financière et communication.

❖ AstraZeneca possède **3 sites de production** avec des activités spécifiques regroupant 1 020 personnes :

- Reims (51) : spécialisé dans la formulation et le conditionnement de comprimés et de gélules (notamment de la gamme cardio-vasculaire, mais aussi en oncologie), et la distribution aux hôpitaux et cliniques,

- Monts (37): spécialisé dans le conditionnement de médicaments, dans la production d'anesthésiques et la distribution à l'export,

- Dunkerque (59) : qui comporte deux unités spécialisées : une unité chimique pour la synthèse de substances actives et une unité pharmaceutique où sont notamment réalisées la synthèse de l'ésoméprazole et la fabrication du Turbuhaler (dispositif d'inhalation pour les asthmatiques).

❖ AstraZeneca dispose aussi d'un **centre de recherche** entièrement dédié à l'oncologie situé à Reims qui a pour missions la conception, la synthèse et l'évaluation de nouvelles molécules dans le domaine de la cancérologie.

Les chercheurs de ce centre travaillent en partenariat avec de nombreux experts universitaires et hospitaliers, ainsi qu'avec de grands établissements publics tels que l'INSERM, le CNRS ou l'Institut Curie.

Le centre de Reims compte à son actif plus de 100 brevets originaux déposés, 15 nouvelles molécules élaborées chaque jour (soit plus de 3000 par an) et plusieurs molécules en cours de développement préclinique et clinique.

1.3. LES DOMAINES D'EXPERTISE MEDICALE ⁽²⁵⁾

Particulièrement engagé dans la recherche, AstraZeneca possède une large gamme de traitements efficaces et innovants conçus pour combattre la maladie dans des domaines où le besoin médical est réel (Figure 3):

- Cancérologie (Oncologie et Urologie)
- Anesthésiologie
- Cardiologie
- Infectiologie
- Gastro-entérologie
- Neurologie
- Pneumologie

AstraZeneca est ainsi le n°1 mondial en gastro-entérologie et en anesthésiologie. Il se situe également parmi les leaders en cardiologie, oncologie et pneumologie et occupe une place de référence dans le traitement de la migraine en étant notamment numéro 1 en France.

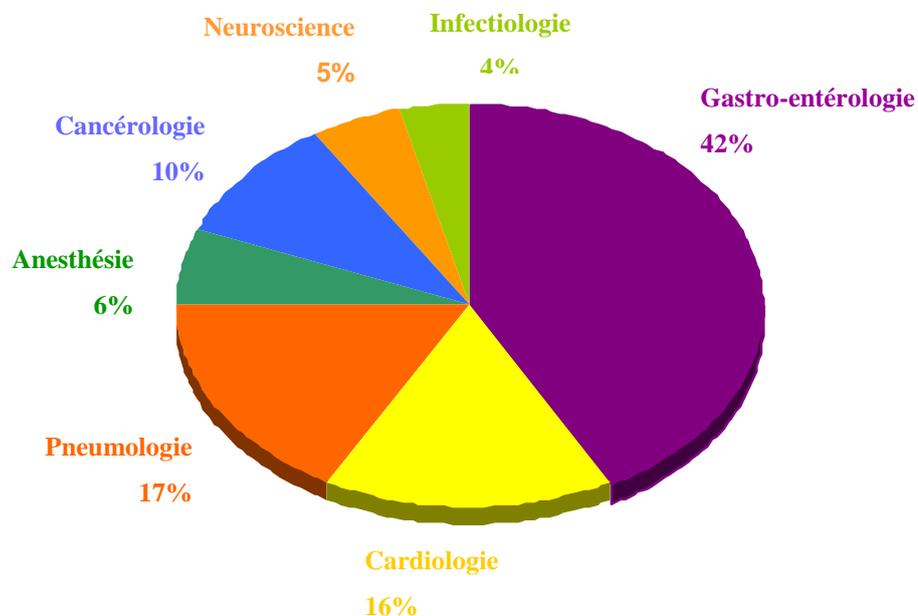


Figure 3 : Répartition du chiffre d'affaires d'AstraZeneca des ventes en France par aire thérapeutique en 2004

1.4. DEPARTEMENT CANCEROLOGIE

Le département Cancérologie d'AstraZeneca appartient à la division hospitalière du siège.

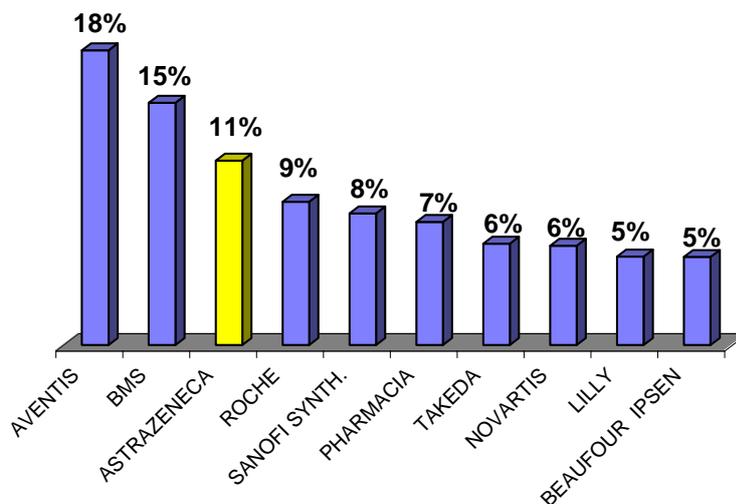
Il regroupe les gammes oncologie et urologie, gamme à laquelle appartient Zoladex.

La division urologie représente la majorité des ventes globales du département de cancérologie : 62% en 2002 en France.

1.4.1. Place sur le marché français

AstraZeneca est le troisième laboratoire en cancérologie sur le marché français avec un chiffre d'affaires annuel de 150 M€ à fin Juillet 2004 (Figure 4). La cancérologie est un pôle important au sein du laboratoire puisqu'elle représente 10% des ventes totales en 2003.

3ème laboratoire dans les traitements anti-cancéreux en France



Source : Gers CA CM Sept. 2003

Figure 4 : Classement des 10 premiers laboratoires dans les traitements anti-cancéreux en France en Sept. 2003 (en % de parts de marché CA)

Cette réussite s'explique notamment par :

- Les **moyens élevés consacrés à la R&D** (un investissement en forte progression depuis 2000 : + 25 % par an).
- Des **centres de recherche** spécifiquement dédiés à l'oncologie (Manchester, Reims et Boston) et une nouvelle unité de recherche récemment mise en place en Angleterre.
- De **nombreux partenariats** de recherche et d'enseignement avec des partenaires reconnus tels que l'Institut Curie avec un programme de recherche sur la progression tumorale mais aussi :
 - Des programmes spécifiques de recherche en complément de la recherche en interne
 - Des programmes de formation avec des sociétés savantes
 - Des documents d'informations pratiques pour les patients :
 - Fiches Info Thérapie en partenariat avec La Ligue Contre le Cancer
 - Livrets d'informations présentant des schémas d'anatomie simplifiés, expliquant clairement les traitements et donnant des conseils pratiques post-traitement pour différents cancers (poumon, sein, prostate)
 - Documents d'information patients concernant la qualité de vie avec la caution de la FNCLCC (Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer).

1.4.2. Domaines et produits ⁽²⁵⁾

Avec une expertise en oncologie depuis plus de 25 ans en particulier en hormonothérapie, AstraZeneca est présent dans le cancer de la prostate avec Zoladex et Casodex ainsi que dans le cancer du sein avec Arimidex et Nolvadex (Figure 5).

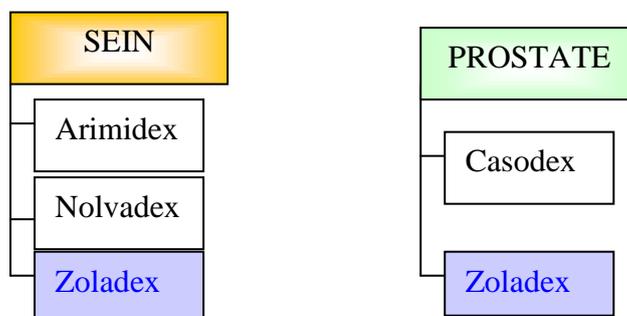


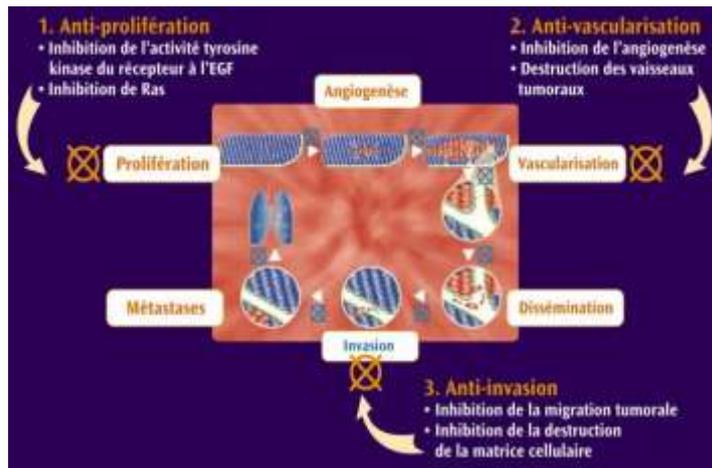
Figure 5 : Produits du département Cancérologie

1.4.3. Politique de développement

La politique de développement d'AstraZeneca en oncologie est transversale aujourd'hui puisque qu'il y a maintient de l'expertise en chimiothérapie et en hormonothérapie et développement de nouvelles approches thérapeutiques ciblées, c'est-à-dire agissant directement sur le processus tumoral.

AstraZeneca s'engage en particulier dans **3 voies de recherche** qui agiront sur les différentes étapes clés du processus biologique et moléculaire des tumeurs (Figure 6):

- **La prolifération** anarchique des cellules cancéreuses. Ces molécules pourront couper les signaux de prolifération et inhiber la croissance tumorale voire entraîner la régression tumorale de la tumeur
- **L'angiogénèse** : à partir d'une certaine taille, la tumeur a besoin de nouveaux vaisseaux pour continuer à croître. L'angiogénèse contribue à la vascularisation tumorale.
- **L'invasion** : les cellules cancéreuses peuvent alors se disséminer dans l'organisme ce qui entraîne l'invasion d'autres cellules et la formation de métastases à distance.



Source : Document interne AstraZeneca

Figure 6 : Voies de recherche dans les différentes étapes clés du processus de développement biologique et moléculaire des tumeurs

L'ambition du département de cancérologie est de maîtriser le processus du développement tumoral en ayant une solution thérapeutique pour chaque étape de son développement.

1.5. AGORAFORMATIONS : UNE OFFRE DE SERVICE ADAPTEE AUX MEDECINS

L'engagement d'AstraZeneca concerne aussi la formation professionnelle des médecins. AstraZeneca a ainsi créé l'entité AgoraFormations, une structure dédiée à la formation professionnelle regroupant une offre diversifiée et adaptée aux besoins des praticiens.

Plusieurs types de formation sont ainsi proposées :

- Des **séminaires de formation professionnelle**, portant sur des problématiques quotidiennes telles que la rédaction médicale, le juridique (séminaire de responsabilité médicale)
- Des **stages de techniques chirurgicales** en urologie pratiques et théoriques : formations réalisées en partenariat avec les groupes d'experts de la spécialité.
- Des **formations scientifiques** comme les JEAU (Journées d'Echange et d'Evaluation en Urologie) qui sont des journées d'échanges multidisciplinaires au travers de cas cliniques animés par un panel d'experts.
- Des congrès nationaux et internationaux de la spécialité.

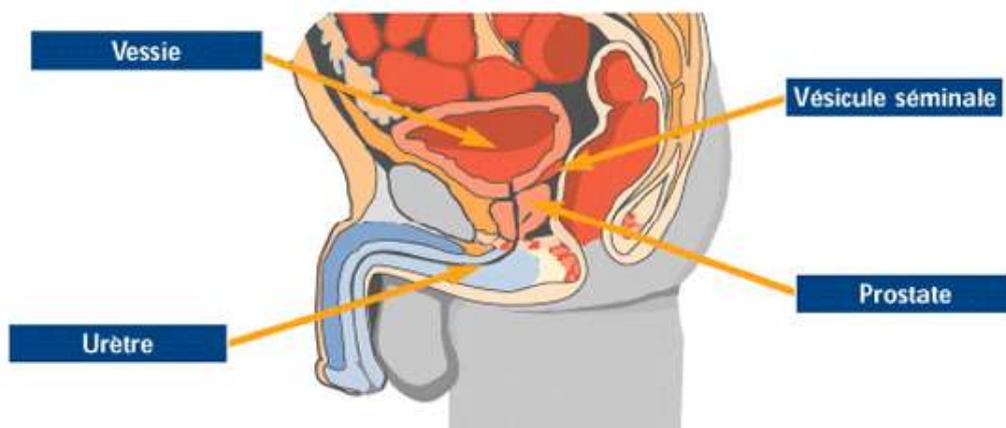
2. LE CANCER DE LA PROSTATE ^{(6) (14)}

Le cancer de la prostate a longtemps été une maladie délaissée par manque d'outils diagnostiques et thérapeutiques. La découverte de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) et son utilisation courante depuis 1987 ont modifié de façon spectaculaire son diagnostic et sa prise en charge thérapeutique. Un cancer de la prostate peut actuellement être diagnostiqué précocement et des traitements à visées curatives ou palliatives selon l'état d'avancement de la maladie sont actuellement disponibles.

2.1. LA PROSTATE ^{(5) (8) (27) (29) (30)}

La prostate est une glande sexuelle masculine qui sécrète un liquide destiné à enrichir le sperme.

Elle est située dans le petit bassin, en dessous de la vessie et en avant du rectum, au carrefour des voies urinaires et génitales. Elle est traversée de haut en bas par l'urètre (canal évacuateur de l'urine) et par les canaux éjaculateurs (véhiculant vers l'urètre le sperme produit par les testicules) (Figure 7).



Source : Document interne AstraZeneca

Figure 7 : Anatomie de l'appareil uro-génital masculin

Elle a classiquement la taille et la forme d'une châtaigne, mesurant environ 3 à 4 cm de long et 3 à 5 cm de large⁽³⁰⁾. Chez l'homme jeune, la prostate fait environ 20 g. Le volume de la prostate chez l'adulte jeune est de 25 cm³ et augmente habituellement avec l'âge, si bien qu'en moyenne le volume prostatique est d'environ 40 cm³ à 60 ans.

La prostate comprend en fait quatre zones : antérieure, périphérique, centrale et transitionnelle. C'est dans la zone périphérique, facilement palpable au toucher rectal, que se développent le plus souvent les cancers de la prostate⁽⁵⁾. La zone de transition, qui entoure l'urètre, est l'endroit où se développe habituellement l'hyperplasie bénigne de la prostate, affection bénigne survenant progressivement chez l'homme à partir d'un certain âge.⁽³⁰⁾

La croissance de la prostate, comme le cancer qui en dérive, est essentiellement dépendante du taux plasmatique de testostérone qui est active au niveau de la prostate par transformation en DHT (dihydrotestostérone).

La prostate n'est donc fonctionnelle et ne se développe véritablement qu'après la puberté sous la stimulation des androgènes, hormones responsables du développement des caractères sexuels mâles, sécrétées essentiellement par les testicules, sous forme de testostérone mais aussi par les glandes surrénales sous forme de DHEA (déhydroépiandrostérone) (Figure 8).

De la même manière la chute du taux de testostérone fera diminuer le volume de la prostate.

Cette observation physiologique est à la base des traitements hormonaux du cancer de la prostate.

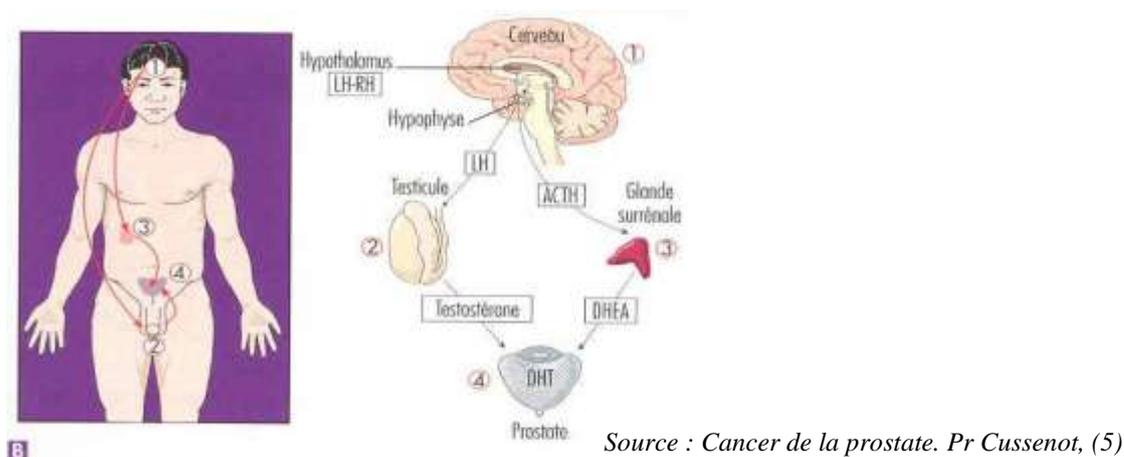


Figure 8 : Contrôle endocriné de la physiologie prostatique

2.2. QU'EST CE QUE LE CANCER DE LA PROSTATE ? ^{(6) (9) (14) (17)(30)}

La **transformation maligne des cellules de l'épithélium de la prostate** est appelée adénocarcinome prostatique. Ces cellules transformées prolifèrent anormalement en envahissant les structures adjacentes et peuvent migrer en dehors de la prostate en empruntant la circulation lymphatique ou veineuse pour créer des colonies de cellules tumorales prostatiques dans d'autres parties du corps : les métastases qui évoluent comme des tumeurs secondaires. Elles se développent principalement dans les ganglions lymphatiques et dans les os, mais au cours de la maladie d'autres implantations sont possibles. Ce sont les métastases qui sont à l'origine des complications mortelles de la maladie en perturbant l'organisation et la physiologie des organes qu'elles colonisent.

Le cancer de la prostate est un **cancer hormonodépendant** c'est à dire qu'il se développe sous la stimulation d'hormones. C'est la testostérone produite par les testicules qui dans ce cas stimule la prolifération des cellules prostatiques cancéreuses.

Le cancer de la prostate est un cancer à **progression lente**. Il évolue sur plusieurs années que l'on peut diviser en plusieurs stades. Ces différents stades sont ainsi répertoriés dans une classification appelée **classification TNM** (Annexe 1). Cette classification est la classification internationale des cancers et a pour but de stadifier la maladie et définir la meilleure prise en charge de la maladie et du patient :

- T : Tumeur primitive
- N : Adénopathie régionales
- M : Métastases à distance

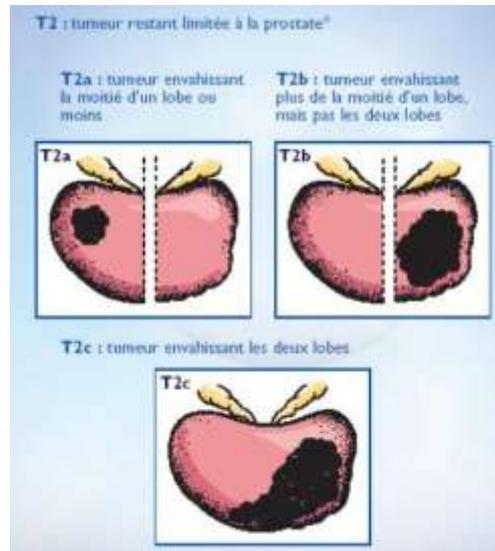
➤ **Stade non détectable** : T0

Les foyers cancéreux ne sont pas perceptibles par l'examen de la prostate au toucher rectal ou en imagerie (IRM ou échographie) et n'entraînent pas d'élévation significative du taux sanguin de PSA. La tumeur primitive ne peut être évaluée.

➤ **Stade localisé** : T1, T2, N0, M0 (Figure 9)

La tumeur est ici confinée à la prostate, ne donnant aucun trouble perceptible par le patient. Elle est détectable à ce stade précoce par des biopsies prostatiques, réalisées soit parce que le taux sanguin du PSA est anormalement élevé (supérieur à 4 ng/ml), soit parce que le toucher

rectal révèle une induration nodulaire de la prostate. Ce cancer de part sa localisation intra prostatique peut à ce stade être guéri définitivement par un traitement chirurgical.

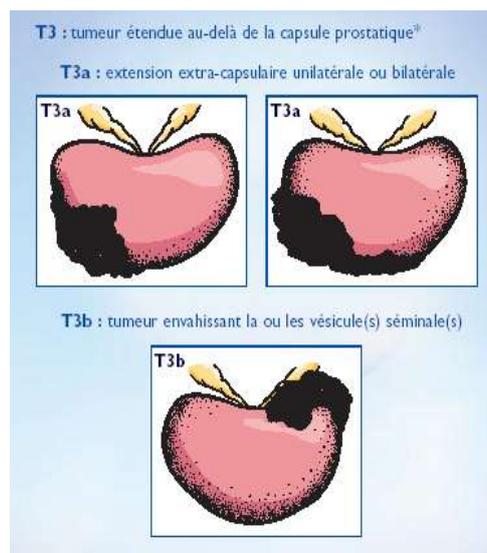


Source : Document interne AstraZeneca

Figure 9 : Stade T2 de la classification TNM

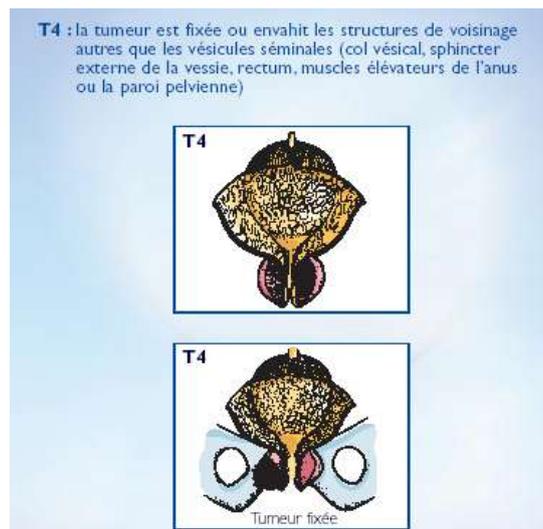
➤ **Stade localement avancé :** T3- T4, N0, M0 ou T1-T4, N+, M0

Le stade T3 (Figure 10) correspond à un cancer dépassant les limites de la capsule prostatique ou envahissant les vésicules séminales. Le stade T4 (Figure 11) correspond à une fixation ou un envahissement des structures voisines autre que les vésicules séminales.



Source : Document interne AstraZeneca

Figure 10 : Stade T3 de la classification TNM



Source : Document interne Astrazeneca

Figure 11 : Stade T4 de la classification TNM

➤ **Stade métastasé : T, N+, M+**

Pour ces deux derniers stades, le diagnostic, confirmé par biopsie prostatique, est facilement évoqué devant la présence de signes cliniques tels que des difficultés à uriner, présence de sang dans les urines, ou douleurs osseuses (conséquence de la présence de métastases au niveau osseux)

2.3. EPIDEMIOLOGIE (4) (11) (15) (19) (30)

Premier cancer de l'homme en France, 4^{ème} cancer au rang mondial, le cancer de la prostate voit son incidence augmenter fortement, probablement en raison des progrès de son dépistage individuel. Toutefois seul un cancer sur deux est encore dépisté à un stade localisé.

Il est actuellement le plus fréquent et la 2^{ème} cause de décès par cancer chez l'homme dans la plupart des pays développés derrière le cancer du poumon.

Le cancer de la prostate est donc un problème de santé publique.

2.3.1. Une incidence en constante augmentation

En France, le cancer de la prostate est devenu le cancer le plus fréquent chez l'homme de plus de 50 ans : près de 25% des nouveaux cas de cancers masculins. Le nombre de nouveaux cas annuels a été multiplié par 4 depuis 1980. Il est estimé à 40309 en 2000.

C'est un **cancer du sujet âgé**, très rare avant 50 ans (0.3%). L'incidence augmente en fonction de l'âge, l'âge médian au diagnostic étant de 74 ans.

On constate en France, entre 1975 et 2000, une augmentation annuelle de l'incidence de 4.8%. Cette augmentation s'est encore accentuée ces dernières années (+7.9% entre 1995 et 2000).

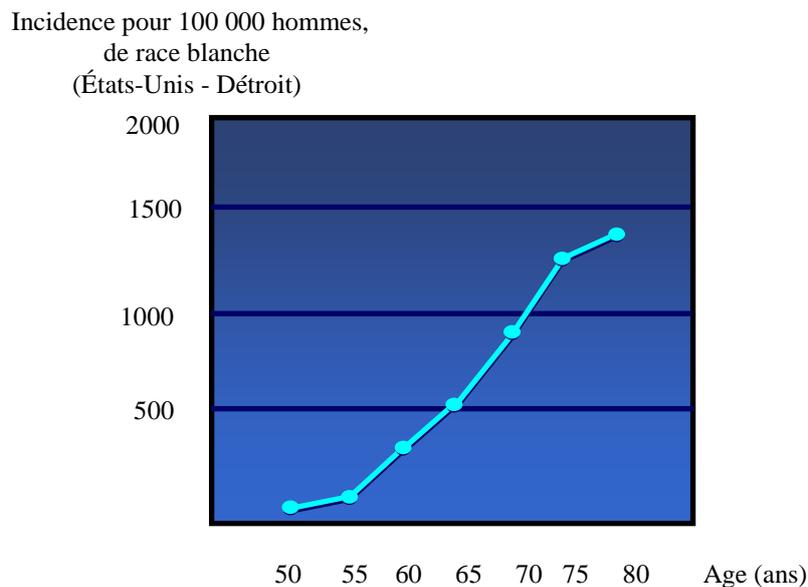
On estime que le cancer de la prostate sera responsable des décès de 3% des hommes actuellement âgés de près de 50 ans.

Le vieillissement de la population n'explique pas à lui seul ce net accroissement qui est concomitant de l'utilisation plus large du dosage du PSA et du développement des biopsies prostatiques.

2.3.2. Facteurs de risque ^{(4) (5) (7) (10) (11)}

2.3.2.1. L'âge

L'incidence et la mortalité spécifique augmentent notablement avec l'âge, de manière beaucoup plus marquée que pour les autres cancers. Si l'incidence est évaluée à 1-2/100000 chez le caucasien de la quarantaine, elle atteint 1200/100000 à l'âge de 80 ans (Figure 12).



Source : *Le cancer de la prostate. Pr Cussenot (6)*

Figure 12 : Incidence des Cancers de la Prostate en fonction de l'âge

On détermine deux groupes à risque de cancer de la prostate : familial et ethnique, pour lesquels le dosage de PSA doit être proposé dès 45 ans.

2.3.2.2. Le risque familial ⁽⁵⁾

Le risque pour un homme de développer un cancer de la prostate est d'autant plus élevé que le nombre de parents ayant eu un cancer de la prostate est important et que ce cancer ait été détecté avant l'âge de 65 ans.

- *La forme héréditaire* (5%) est définie par l'existence de 2 cas de cancer de prostate diagnostiqués avant 55 ans chez un parent au 1^{er} degré (père, frère) ; le risque est alors multiplié par 10.

- *La forme familiale* (15%) est définie par l'existence d'un cancer de prostate chez 3 apparentés (père, frère, oncle paternel ou maternel) ; le risque est alors multiplié par 5.

Des études sont actuellement en cours dans des groupes à risque familial et héréditaire afin d'identifier des gènes de prédisposition.

2.3.2.3. Le risque ethnique ⁽⁷⁾

Il existe des taux d'incidence du cancer de la prostate très variables selon le pays et le groupe ethnique auquel on appartient : ce taux (pour 100000 habitants) est très faible pour les asiatiques (1 à 5), moyen pour les européens (35), élevé pour les Américains de race blanche (40 à 60) et très élevé pour les hommes d'origine africaine vivant aux Etats-Unis et les Antillais (70 à 100). Ces différences s'expliquent à la fois par des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux.

2.3.2.4. Facteurs environnementaux ⁽⁵⁾

Plusieurs études suggèrent que la consommation d'acides gras et de viande rouge, de certaines vitamines, de carotènes peuvent modifier le risque de cancer de la prostate.

Un effet protecteur serait noté par l'ingestion de tomates, de nourriture contenant certains caroténoïdes, de soja et de poisson.

A l'inverse, la consommation importante de viande rouge, une alimentation riche en graisse augmenteraient le risque de cancer de la prostate.

Au niveau professionnel, l'exposition au Cadmium ou aux pesticides est régulièrement évoquée.

Des essais randomisés de supplémentation en vitamine E, sélénium ou zinc sont actuellement en cours.

2.4. DEPISTAGE ET DIAGNOSTIC ^{(16) (17) (28) (30)}

Le cancer de la prostate reste longtemps asymptomatique du fait de sa localisation à la périphérie de la prostate. Lorsque ce cancer est symptomatique, il est souvent déjà à un stade avancé. Les symptômes cliniques sont des signes locaux, tels que des troubles mictionnels (dysurie, pollakiurie, incontinence, rétention d'urine, hématurie), des signes régionaux par compression des vaisseaux iliaques (thrombophlébite des membres inférieurs) ou des manifestations métastatiques avec en particulier des douleurs osseuses (colonne vertébrale, bassin, côtes).

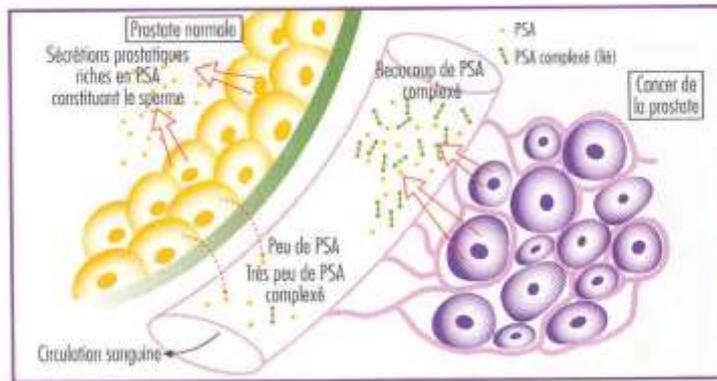
La fréquence du cancer de la prostate augmentant rapidement à partir de 50 ans, l'association Française d'Urologie (AFU) recommande un dépistage par un dosage du PSA (Antigène Prostatique Spécifique) et un toucher rectal (TR) dès l'âge de 50 ans et jusqu'à 75 ans, tous les ans. Lorsqu'un facteur de risque génétique (cancer familial) existe, le dépistage doit être débuté dès l'âge de 45 ans compte tenu du début plus précoce de la maladie.

Après 75 ans, le dépistage perd son intérêt car un traitement curatif ne modifierait plus la survie, l'espérance de vie étant inférieure à la durée d'évolution d'un cancer dépisté au stade débutant.

2.4.1. Dosage du PSA ⁽⁵⁾

Le PSA est une glycoprotéine normalement sécrétée par la prostate, destinée à se déverser à une très grande concentration dans les vésicules séminales pour liquéfier le liquide spermatique.

Une petite fraction du PSA, proportionnelle au volume de la prostate et à l'activité prostatique, sous contrôle des hormones mâles, passe dans le sang, déterminant un taux dit physiologique, inférieur à 4ng/ml (Figure 13). Ce taux est néanmoins variable selon les individus et varie en fonction de l'âge.



Source : cancer de la prostate. Pr Cussenot (5)

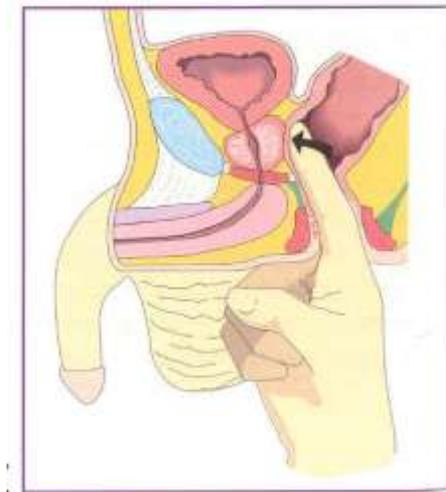
Figure 13 : Antigène prostatique spécifique (PSA)

Toutes les affections de la prostate (infections urinaires, prostatite, hypertrophie bénigne de la prostate) déclenchent une augmentation du taux de PSA. Le PSA est donc un marqueur biologique sérique spécifique de la prostate mais pas du cancer de la prostate.

Le dosage sanguin du PSA sert d'indicateur dans le dépistage ou pour le diagnostic ainsi que dans le suivi du traitement des cancers prostatiques (après une chirurgie d'exérèse de la prostate (prostatectomie radicale), le taux de PSA doit être indétectable ; une élévation même minime du PSA est témoin d'une récurrence tumorale.

2.4.2. Le Toucher Rectal (TR) ⁽⁵⁾ ⁽³⁰⁾

C'est l'examen fondamental dans le cancer de la prostate. Complémentaire au dosage du PSA, il permet l'exploration clinique de la glande. Typiquement, en cas de cancer, le TR retrouve un nodule dur, irrégulier, indolore, pouvant déformer le lobe de la prostate (Figure 14).

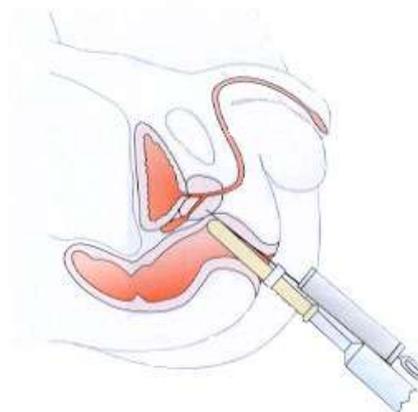


Source : cancer de la prostate. Pr Cussenot (5)

Figure 14 : Le toucher rectal

2.4.3. Biopsie prostatique ⁽³⁰⁾

Le dosage du PSA associé au toucher rectal permet de suspecter un cancer de la prostate, mais seul une biopsie prostatique (prélèvement de tissu prostatique) permet d'en affirmer le diagnostic (Figure 15). Les biopsies sont réalisées sous échographie, après anesthésie locale. La biopsie donne à la fois le diagnostic mais aussi le grade du cancer, qui en fait tout le pronostic : le grade 1 correspond à un cancer très différencié, le cancer de grade 5 est extrêmement indifférencié, donc très agressif.



Source : www.uropage.com (30)

Figure 15 : Biopsie prostatique sous contrôle échographique

2.4.4. Bilan d'extension

L'extension du cancer sera déterminée ensuite pour en préciser le stade TNM. L'extension locale sera appréciée par le toucher rectal et, dans certains cas par des examens d'imagerie médicale réalisées par voie endorectale : échographie prostatique ou IRM.

Les localisations métastatiques seront recherchées en fonction des symptômes et du taux de PSA sanguin par un scanner ou une IRM de l'abdomen, pour rechercher la présence d'adénopathies et par une scintigraphie osseuse pour rechercher la présence de métastases osseuses.

2.5. TRAITEMENT ^{(5) (6) (12) (16) (22) (23)}

Le traitement est déterminé en fonction du stade du cancer, ses facteurs de gravité, l'état général et l'âge du patient.

2.5.1. Stade localisé

Lorsque la maladie est à priori locale, un traitement curatif sera entrepris. Ce traitement vise à enlever chirurgicalement (prostatectomie) ou à détruire par irradiation la prostate dans sa totalité.

2.5.1.1. La prostatectomie

C'est le traitement curatif de référence qui peut s'appliquer chaque fois que le toucher rectal, le taux de PSA et les résultats de la biopsie prostatique témoignent d'un cancer localisé et que le patient est en bon état général, c'est à dire une espérance de vie estimée à au moins 10 ans.

Chez les hommes qui ont des érections normales avant l'intervention, la prostatectomie peut être réalisée avec préservation des nerfs érecteurs, si la tumeur n'est pas trop proche d'eux.

Les résultats seront évalués par le dosage du PSA.

Si le cancer ne dépasse pas la capsule de la prostate, le taux de rémission dépasse les 90% à 5 ans et 85% à 10 ans. Ce sont les hommes jeunes et sans antécédent pathologique qui retirent le plus grand bénéfice de la chirurgie.

2.5.1.2. La radiothérapie

Actuellement, à la radiothérapie conventionnelle, on préfère la radiothérapie conformationnelle qui permet une détermination plus précise du volume à irradier et permet ainsi d'augmenter les doses de radiations sur la prostate jusqu'à 80 grays, tout en protégeant au mieux les organes voisins, et en particulier le rectum.

Elle est le plus souvent utilisée chez les sujets plus âgés, au delà de 68 ans pour lesquels on préfère éviter l'agression du geste chirurgical et de l'anesthésie.

2.5.2. Stade localement avancé et métastaté

Au stade localement avancé et métastaté de la maladie, il existe différents traitements : la prostatectomie radicale, une hormonothérapie associée à de la radiothérapie, ou alors une hormonothérapie seule.

Au stade métastaté, l'objectif sera, par un traitement palliatif, d'éviter les symptômes (douleurs, difficultés pour uriner) et les complications de la maladie en retardant son évolution. On utilisera dans ce cas un traitement hormonal seul dont le but est de diminuer le taux de testostérone jusqu'à un seuil minimal dit seuil de castration (<3ng/ml).

Ce seuil peut être atteint soit chirurgicalement par ablation des testicules en totalité (orchidectomie), soit par administration d'agonistes de la LHRH (classe à laquelle appartient Zoladex).

3. PRESENTATION DE ZOLADEX

3.1. PRESENTATION GENERALE ⁽²⁴⁾

3.1.1. Forme et présentation ⁽²⁴⁾

Zoladex dont la dénomination commune internationale (DCI) est la goséréline, est un implant à libération prolongée en seringue pré-remplie, injectable par voie sous-cutanée. Il appartient à la **classe des analogues de la LHRH (aLHRH)**

Il se présente sous **deux dosages** : la forme mensuelle **3.6 mg** injectée tous les 28 jours et la forme trimestrielle **10.8 mg** injectée toutes les 12 semaines.

3.1.2. Structure chimique ⁽²⁴⁾

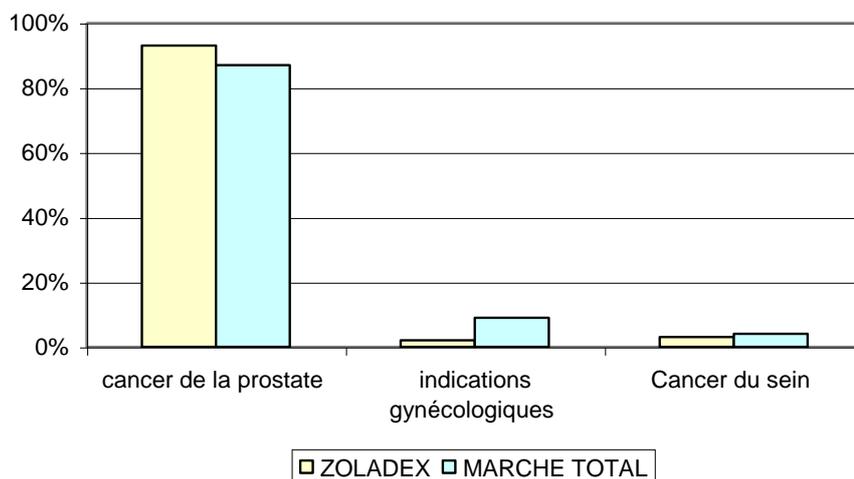
Zoladex diffère de la LHRH naturelle (hormone sécrétée par l'hypothalamus) en deux points de la chaîne peptidique. In vitro, Zoladex est environ 100 fois plus puissant que la LHRH naturelle, sa puissance étant due à son affinité plus grande pour les récepteurs hypophysaires de la LHRH ainsi qu'à sa demi-vie d'élimination plus longue (2 à 4 heures au lieu de 10 minutes).

3.1.3. Indications ⁽²⁴⁾

Il est indiqué dans le **traitement du cancer de la prostate métastasé** et en traitement **adjuvant à la radiothérapie externe** dans le cancer de la prostate **localement avancé**.

Il est également indiqué dans le traitement du **cancer du sein métastatique** hormono dépendant de la femme préménopausée quand une suppression de la fonction ovarienne est nécessaire.

Zoladex possède un **ASMR II** (Amélioration du Service Médical Rendu) (Annexe 2). L'ASMR II signifie que « *Zoladex apporte une amélioration du service médical rendu importante, de niveau II, en terme d'efficacité, dans la stratégie thérapeutique du traitement du cancer de la prostate avancé* » (Commission de transparence du 16 Juin 1999.Bomes-97/9 bis).



Source : Etude Ktest 09/02 (21)

Figure 16 : Répartition du CA selon les indications des analogues de la LHRH

L'étude de la répartition du chiffre d'affaires selon les indications des analogues de la LHRH met en évidence que Zoladex fait son chiffre d'affaires essentiellement dans l'indication du cancer de la prostate (89%) (Figure 16) par conséquent nous nous intéresserons essentiellement à l'indication de Zoladex dans le cancer de la prostate.

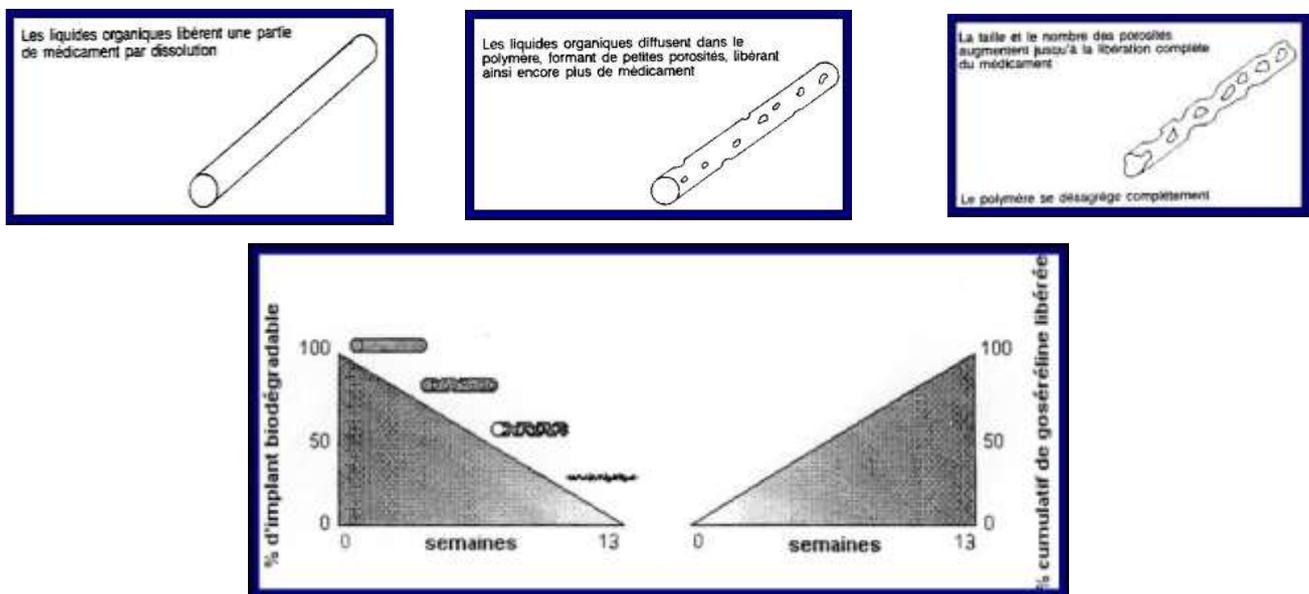
3.1.4. Propriétés pharmacologiques

Les analogues de la LHRH sont des peptides inadaptés pour une administration per os en raison de la dégradation enzymatique dont ils sont l'objet. AstraZeneca a ainsi développé une forme d'analogue de LHRH en implant à libération prolongée.

L'implant est constitué d'un copolymère lactoglycolique biocompatible et biodégradable dans lequel le médicament est dispersé de façon homogène. Il se présente sous la forme d'un bâtonnet de couleur blanche, contenu dans une seringue stérile et prête à l'emploi. L'implant est de petite taille, mesurant 1.5 mm sur 18 mm pour Zoladex 10.8 mg et 1.2 mm sur 10 mm pour le dosage à 3.6 mg.

A la suite de l'administration sous cutanée de Zoladex, le contenu de l'implant vient au contact des liquides biologiques : le copolymère lactoglycolique se dissout lentement pour former des acides glycoliques et lactiques naturels qui sont alors métabolisés par les processus physiologiques naturels (Figure 17). La structure du copolymère lactoglycolique, inspirée de celle des sutures résorbables et donc bien tolérée autorise une liaison stable et homogène avec le principe actif.

Le profil de biodégradation de l'implant Zoladex assure une libération prolongée de la goseréline tout au long des 12 semaines (Zoladex 10.8 mg) ou des 4 semaines (pour l'implant à 3.6 mg) qui sont les intervalles de temps entre deux injections. Cependant, si le renouvellement de l'injection n'avait pas lieu à trois mois, les études ont montré que les concentrations de testostérone sont maintenues sous le seuil de castration jusqu'à 16 semaines pour 85% des patients.



Source : Document interne Astrazeneca

Figure 17 : Mécanisme de libération de l'implant Zoladex

La présentation de Zoladex sous forme d'implant dosé à 10.8 mg permet de diminuer la fréquence des administrations par rapport à l'administration mensuelle améliorant ainsi le confort des patients.

3.1.5. Mécanisme d'action ⁽²⁴⁾ (30)

Depuis sa découverte en 1971, la Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) ou Luteinizing Hormone Releasing Hormone (LHRH) et ses analogues synthétiques sont utilisés dans un nombre croissant d'indications. Les **agonistes** et **antagonistes** ont trouvé une utilité dans les traitements de troubles hormono-dépendants qui nécessitent une inhibition réversible de l'axe hypothalamo-hypophysaire : l'endométriose, la puberté précoce, la fibrose utérine. Mais leur principal intérêt réside dans le traitement de certains cancers (prostate, sein et utérus). Leur activité antiproliférative vient de l'inhibition hormonale qu'ils engendrent ainsi que d'une action directe sur certaines tumeurs.

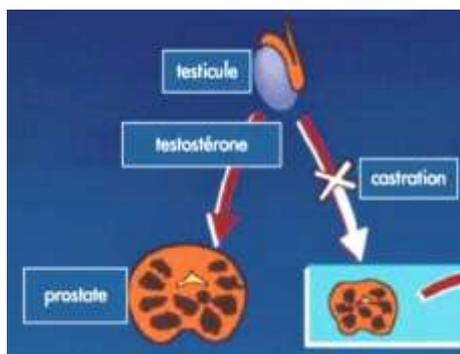
Sous l'action pulsatile de la **LHRH** produite par l'hypothalamus, l'hypophyse sécrète la **LH** (hormone lutéinisante) qui se déverse dans la circulation sanguine. La testostérone est produite par les testicules en réponse à une sécrétion de LH (Figure 19).

Zoladex est un **analogue de la LHRH** c'est à dire qu'il reproduit l'action de la LHRH.

Après une première injection de Zoladex, une importante fraction des récepteurs de la LHRH est occupée par le produit, ce qui conduit à une augmentation transitoire du taux plasmatique de LH, responsable d'une élévation de courte durée de la production de testostérone par les testicules (c'est le phénomène de Flare-Up). Ensuite l'interaction constante de Zoladex avec les récepteurs de la LHRH aboutit à la disparition des récepteurs de la surface des cellules de l'hypophyse, (phénomène de désensibilisation). Bien que de nouveaux récepteurs soient synthétisés et apparaissent à la surface des cellules, l'administration continue de Zoladex entraîne leur occupation immédiate et leur disparition.

C'est ainsi que Zoladex empêche la réapparition des récepteurs LHRH et dès lors inhibe la sécrétion de LH et donc de testostérone.

La croissance de la prostate, comme le cancer qui en dérive est essentiellement dépendante du taux de testostérone plasmatique (Figure 18)

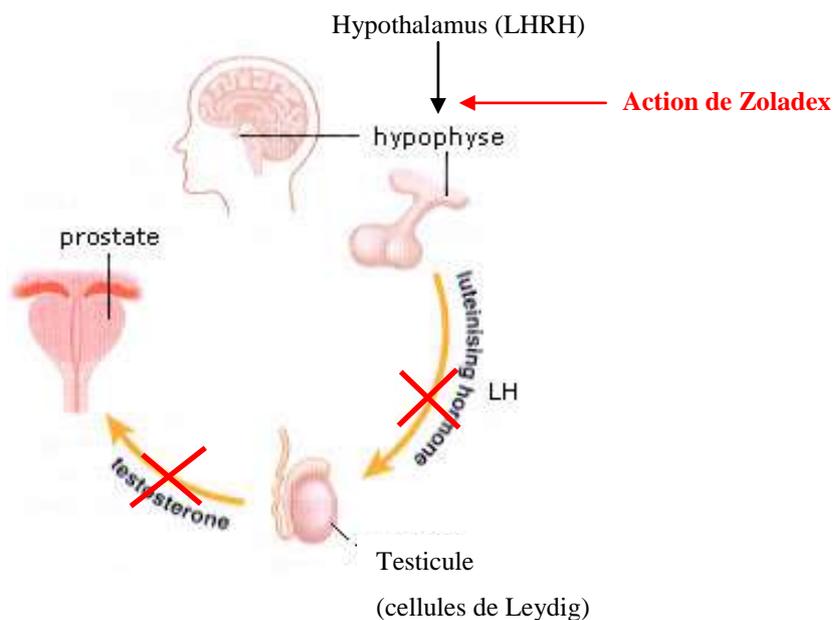


Source : Document interne AstraZeneca

Figure 18 : Action de la testostérone sur la glande prostatique

La **suppression de testostérone** obtenue par le traitement dit "hormonal", conduit donc à une réduction de la taille de la tumeur du fait du blocage de la prolifération des cellules cancéreuses et un soulagement des symptômes pour la majorité des malades.

La durée du traitement hormonal est en général de 3 ans.



Source : www.uropage.com (30)

Figure 19 : Mécanisme d'action de Zoladex

3.1.6. Modalités d'administration ⁽²⁴⁾

Zoladex est injecté par **voie sous cutanée exclusive** dans la paroi abdominale antérieure (Figure 20).

Zoladex se présente sous forme d'une **seringue prête à l'emploi**, qui assure l'injection d'une dose précise à chaque utilisation, sans nécessiter de mélange ou de reconstitution. Le volume injecté est faible (0.03 ml pour l'implant Zoladex 10.8 mg et 0.01 ml pour l'implant 3.6 mg), ce qui constitue un facteur de **bonne tolérance locale**.



Etape 1 :

Installer le patient confortablement, la partie supérieure du corps légèrement surélevée.

Désinfecter le site d'injection selon les recommandations en vigueur.



Etape 2 :

Retirer la seringue de la pochette stérile et placer la seringue à la lumière afin de vérifier qu'au moins une partie de l'implant Zoladex est visible.



Etape 3 :

Saisir la barrette de sécurité en plastique et la retirer de la seringue selon la direction de la flèche. Enlever le capuchon de l'aiguille. Contrairement aux injections de liquide, il n'est pas nécessaire d'enlever les bulles d'air car toute tentative peut déplacer l'implant.



Etape 4 :

Pincer la peau du patient et piquer sous la ligne ombilicale selon un angle faible par rapport à la peau (30 à 45°) car l'injection se fait en sous cutanée en orientant le biseau de l'aiguille vers le haut.

Source : Document interne AstraZeneca

Figure 20 : Les différentes étapes de l'administration de Zoladex

3.1.7. Effets indésirables ⁽²⁴⁾

Comme les autres analogues de la LHRH, l'acétate de goséréline, en début de traitement, augmente transitoirement la testostérone plasmatique chez l'homme.

Zoladex est bien toléré, au niveau local comme au niveau systémique. Cependant, comme les autres analogues de la LHRH, Zoladex peut aussi entraîner une augmentation transitoire des douleurs osseuses en début de traitement chez certains patients et des effets secondaires principalement dus à l'effet pharmacologique de la suppression de testostérone tels que bouffées de chaleur, sueurs, baisse de la libido et impuissance.

3.1.8. Contre-indications ⁽²⁴⁾

Ce médicament ne doit pas être utilisé en cas d'hypersensibilité d'origine allergique à l'un des composants de l'implant, y compris au principe actif.

3.1.9. Précautions particulières de conservation ⁽²⁴⁾

Zoladex se conserve pendant une durée de 3 ans à température ne dépassant pas + 25°C.

3.1.10. Prix et remboursement ⁽²⁴⁾

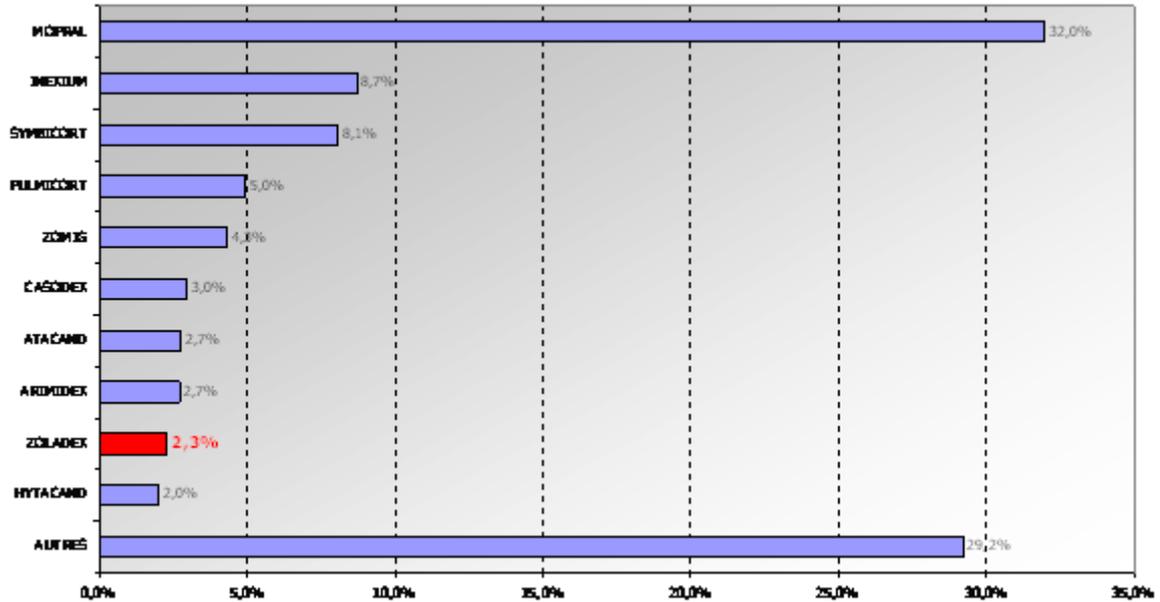
Zoladex 10.8 mg est remboursé par la Sécurité Sociale à 100%. Le prix de Zoladex 10.8 mg (forme trimestrielle) est de 450.20 € ce qui équivaut à un coût de traitement journalier de 5,00 euros. Le prix de la forme mensuelle Zoladex 3.6 mg est de 168,47 euros.

Zoladex a une cotation de l'acte de AMI 2.5 (Acte médical Infirmier).

3.1.11. Place dans le portefeuille AstraZeneca

Zoladex a été lancé en 1988 et constitue donc aujourd’hui un **produit mature** sur un marché ne possédant encore aucun générique. L’objectif actuel est d’augmenter ses parts de marché pour maintenir sa dynamique de croissance.

Zoladex fait partie des 10 produits à plus forte rentabilité du laboratoire AstraZeneca (Figure 21). C’est le troisième produit le plus rentable de la division hospitalière du laboratoire.



Source Gers CACF 2004

Figure 21 : Répartition du chiffre d’affaires des 10 premiers produits d’AstraZeneca 2003

3.2. LE MARCHÉ DES ANALOGUES DE LA LHRH

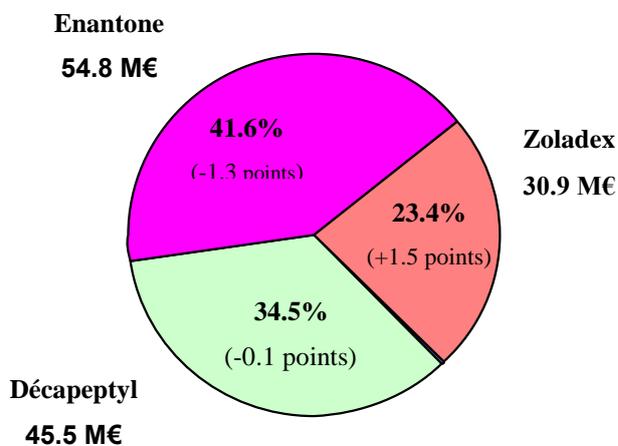
3.2.1. Les 3 acteurs principaux du marché des aLHRH

Nom (DCI)	ZOLADEX (Goséréline)	ENANTONE (Leuproréline)	DECAPEPTYL (Triptoréline)
Laboratoire	ASTRAZENECA	TAKEDA	IPSEN
AMM	1988	1988	1986
Indications ▪ <i>Cancer de la prostate</i> - Stades T3-T4 en adjuvant à la radiothérapie externe	Oui	Non	Non

- Stade Métastasé	Oui	Oui	Oui
▪ <i>Cancer du sein</i>	Oui	Oui	Non
▪ <i>Indications gynécologiques</i>	Non	Oui	Oui
Galénique	Implant entièrement métabolisable	Microsphères et solvant spécifique	Poudre et solvant
Posologie et Dosage			
- forme mensuelle	3.6 mg tous les 28 jours	3.75 mg tous les 28 jours	-
- forme trimestrielle	10.8 mg toutes les 13 semaines	11.25 mg toutes les 13 semaines	11.25 mg toutes les 13 semaines
Modalité de préparation	Sans reconstitution ni manipulation	Suspension à reconstituer	Suspension à reconstituer
Voie d'administration	Voie Sous Cutanée (SC) exclusive	SC , Intramusculaire(IM)	IM

3.2.2. Vision actuelle du marché

3.2.2.1. Zoladex : Challenger du marché



Source : Gers PM CA CM Mai 2004

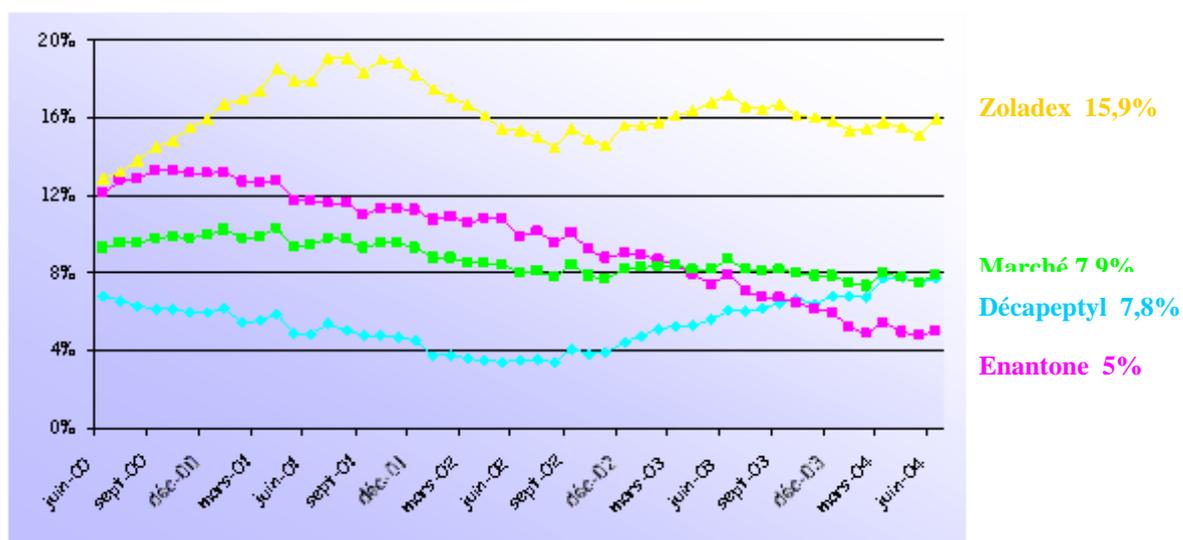
Figure 22 : Parts de marché en CA 2004 vs 2003 de Zoladex

Challenger de son marché avec 23.4 % de parts de marché en Mai 2004, Zoladex est le seul à gagner des parts de marché (+1.5 points) et a été dans une dynamique de croissance (Figure 22).

En effet il maintient depuis plus de 2 ans une **évolution au dessus des 15% et toujours double de celle du marché** (Figure 23).

Décapeptyl plafonne lui à l'évolution du marché ; il perd des parts de marché en subissant les assauts de ses deux concurrents. Il ne constitue donc pas le concurrent le plus virulent de Zoladex car il réalise la majeure partie de sa croissance en gynécologie.

Enantone quant à lui montre actuellement un net essoufflement avec une croissance de moins de 5% et une perte d'1,2 points de parts de marché sur l'année (Figure 22 et 23).



Source : Gers évol UN CM Juin 04

Figure 23 : Evolution du marché des aLHRH de Juin 2000 à Juin 2004

Nous pouvons donc conclure au vue des résultats que Zoladex affiche une forte dynamique avec une croissance qui se renforce au fil du temps.

3.2.2.2. SWOT Zoladex

<p><u>Forces</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Seul à avoir une efficacité prouvée au stade localement avancé et métastaté du cancer de la prostate - Obtention de l'ASMR de niveau II - Forme d'administration prête à l'emploi sans reconstitution ni manipulation. - Voie sous cutanée exclusive (possibilité de traitements simultanés par anticoagulants oraux) 	<p><u>Faiblesses</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Taille de l'aiguille (plus longue et plus large en relation avec la forme implant) - Prix élevé - Pas de différence perçue entre les aLHRH
<p><u>Opportunités</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Une nouvelle force produit : le système de sécurité - Expertise opérationnelle (AgoraFormations) - Le cancer est une priorité de santé publique 	<p><u>Menaces</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Diminution du nombre de patients au stade métastaté du fait du dépistage

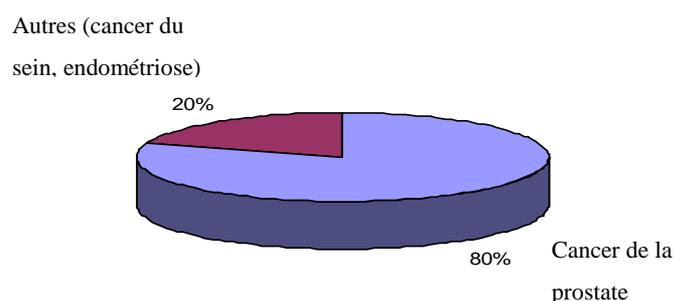
3.2.2.3. Positionnement de Zoladex

Zoladex est le seul analogue de la LHRH a avoir prouvé son efficacité dans les stades localement avancé et métastatique du cancer la prostate.

3.2.2.4. Caractéristiques du marché

➤ **Un marché centré sur le cancer de la prostate**

Nous pouvons constaté que le marché est un marché centré sur le cancer de la prostate. En effet, la très grande majorité des ventes est réalisée dans l'indication du cancer de la prostate : 80% en moyenne (Figure 24).



Source : Gers CA 2004

Figure 24 : Parts de marché de chaque indication des aLHRH en CA

La prédominance de cette indication est encore plus grande pour Zoladex où 92% des unités sont prescrites dans le cancer de la prostate et représentent 93% du chiffre d'affaires total du produit (Figure 25).

	Cancer de la prostate	Autres (cancer du sein, indications gynécologiques)
Décapeptyl	50%	50%
Enantone	74%	26%
Zoladex	92%	8%
Total classe	67%	33%

Source : IMS CA 2004

Figure 25 : Indications des patients sous aLHRH

Le cancer du sein représente une petite partie des prescriptions du marché ; on se concentrera donc sur le marché du cancer de la prostate pour la suite puisque c'est le territoire où il faudra prendre des parts de marché.

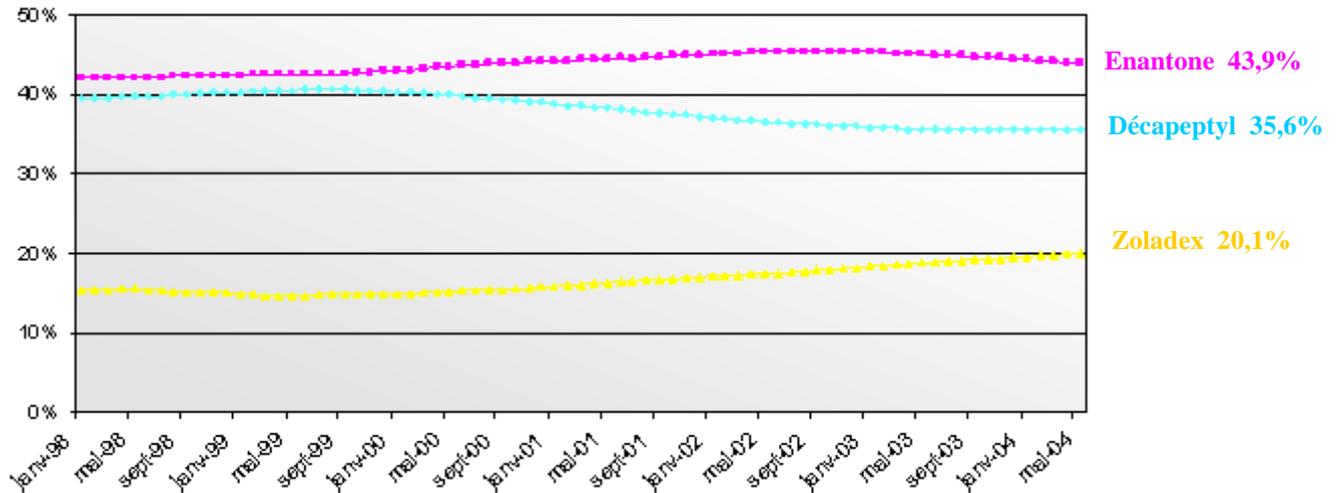
➤ **Un marché en forte inertie**

Le marché des analogues de la LHRH est un marché en forte inertie avec des parts de marché qui évoluent peu (Figure 26).

Ceci s'explique notamment par :

- une longue durée de traitement, plus de 2 ans en moyenne

- une fréquence d'administration faible des analogues de la LHRH : les formes trimestrielles sont les plus vendues et ne représentent que 4 administrations par an donc que 4 unités par an.
- c'est un marché avec un gros volume d'unités (environ 1 million d'unités vendues par an)



Source : Gers PDM Unités converties Cumul Mobile Juin

Figure 26 : Répartition des parts de marché unités sur le marché des aLHRH

Chaque point de parts de marché correspond ainsi à un gain de nombreuses unités. Il faut donc du temps avant de voir une évolution des courbes de croissance.

3.2.3. Concurrence

3.2.3.1. Enantone

Enantone (leuproréline) est commercialisé par les laboratoires **Takeda** (Figure 27) et représente 30% du chiffre d'affaires du laboratoire. C'est actuellement le leader du marché avec 41.6% de parts de marché en chiffre d'affaires en Mai 2004 (Figure 22).



Source : www.takeda.fr (28)

Figure 27 : Enantone (leuproréline), Laboratoires Takeda

Enantone appartient à la classe des aLHRH et s'administre par voie sous cutanée ou intramusculaire.

➤ **Attaques concurrentielles**

- Takeda attaque essentiellement Zoladex sur la taille de son aiguille et met en avant le fait qu'une aiguille fine et courte entraîne une meilleure tolérance locale. Il attaque aussi Zoladex sur son prix élevé.

- En ce qui concerne Décapeptyl, Takeda axe sa stratégie d'attaque sur le prix de Décapeptyl mais aussi sur le fait que le produit s'administre par voie intramusculaire avec son impossibilité de prescription en association avec un traitement anticoagulant.

➤ **Tactiques commerciale**

Takeda entretient l'effet classe qui consiste à dire que tous les aLHRH appartiennent à la même classe thérapeutique et ont par conséquent les mêmes propriétés et la même efficacité. Il axe sa communication sur une visite 100% produit et ne développe pas de politique opérationnelle.

➤ **SWOT Enantone**

<p><u>Forces</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Aiguille fine - Faible Prix - Bonne communication produit - Leader sur le marché des aLHRH - Administration Sous Cutanée 	<p><u>Faiblesses</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pas d'AMM au stade localement avancé en adjuvant à la radiothérapie. - Inconvénients galénique de reconstitution du produit avant manipulation
<p><u>Opportunités</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Efficacité par effet classe - Adhésion des médecins aux arguments d'équivalence d'efficacité entre les aLHRH - Le cancer est une priorité de santé publique 	<p><u>Menaces</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Augmentation des parts de marché de Zoladex dans la prostate

3.2.3.2. Décapeptyl

Décapeptyl (triptoréline) (Figure 28) appartient lui aussi à la classe des aLHRH et s'administre par voie intramusculaire. Il est commercialisé par le laboratoire français Ipsen dans l'indication du cancer de la prostate métastasé et possède aussi des indications en gynécologie, mais ne possède pas contrairement à Zoladex d'AMM dans le stade localement avancé du cancer de la prostate. Il se positionne en tant « qu'analogue de la LHRH de référence ».



Source : www.beaufour-ipsen.com (26)

Figure 28 : Décapeptyl (leuproréline), Laboratoire Ipsen

➤ **Attaques concurrentielles**

- Les attaques de Décapeptyl concernant Zoladex sont axées sur son prix élevé mais aussi sur sa nationalité. En effet, Ipsen communique sur le fait que Décapeptyl est un produit « citoyen », c'est à dire appartenant à un laboratoire français, dont le prix est le moins cher du marché.

- En ce qui concerne Enantone les attaques se portent aussi sur la nationalité du laboratoire ainsi que sur son dosage qui diffère selon les pays.

➤ **Tactiques commerciales**

Ipsen fonde sa tactique commerciale sur :

- la création de partenariats ciblés
- la mise en place d'une politique opérationnelle
- une forte communication sur ses études en cours en adjuvant à la chimiothérapie et à la radiothérapie

➤ **SWOT Décapeptyl**

<p><u>Forces</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Prix le moins élevé - Taille de l'aiguille - Produit citoyen 	<p><u>Faiblesses</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pas d'AMM au stade localement avancé en adjuvant à la radiothérapie. - Inconvénients galéniques de reconstitution et de manipulation - Administration IM (pas de possibilité d'association avec des traitements anticoagulants)
<p><u>Opportunités</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Efficacité par effet classe - Dynamisme en recherche : 2 études en adjuvant à la chimiothérapie et à la radiothérapie - Le cancer est une priorité de santé publique 	<p><u>Menaces</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Augmentation des parts de marché de Zoladex dans la prostate - Recentrage potentiel d'Enantone en gynécologie - Pas d'attente médicale de l'étude en adjuvant

3.3. HISTORIQUE DE LA PROMOTION DE ZOLADEX

3.3.1. Les grandes étapes de Zoladex

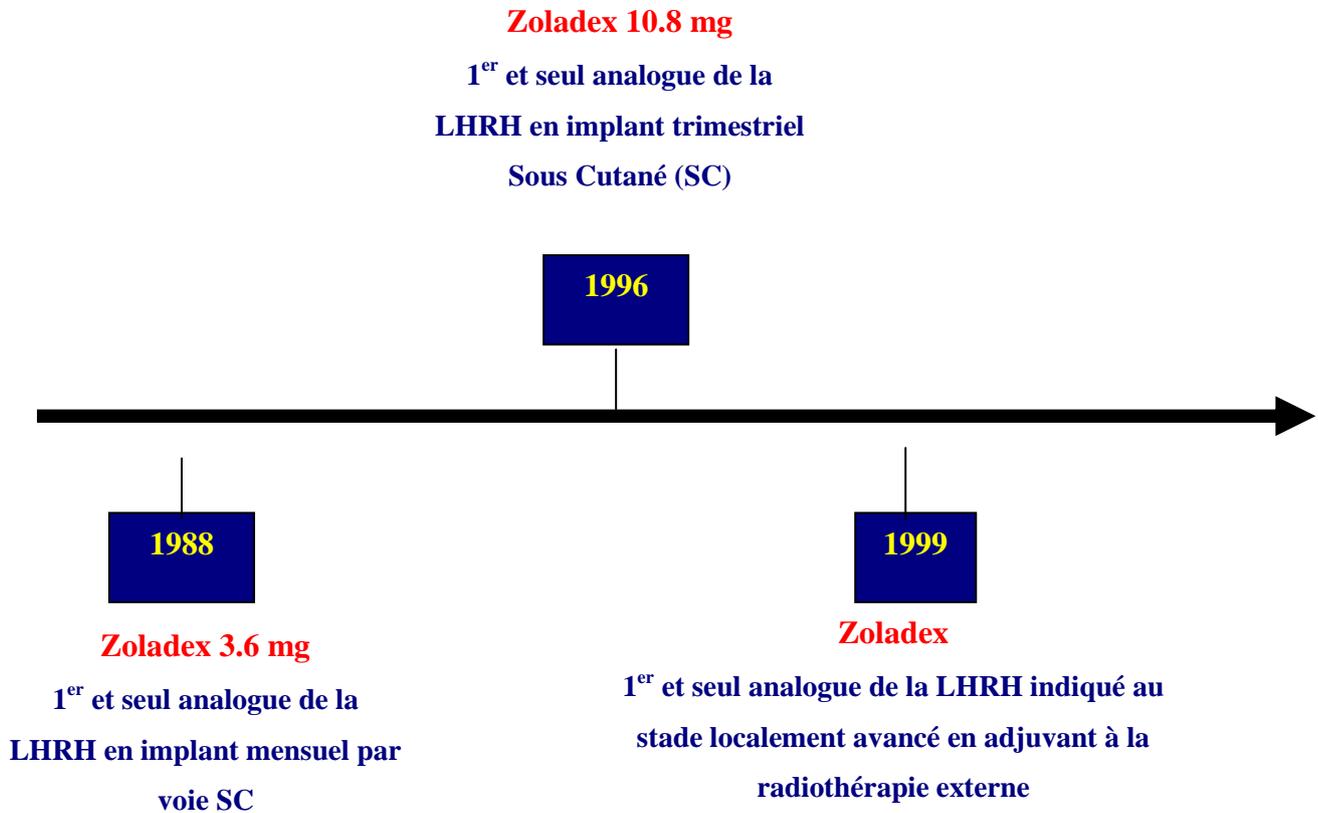


Figure 29 : Les grandes étapes Zoladex

3.3.2. 1988 : Lancement dans l'indication stade métastaté

Tous les analogues de la LHRH ont été lancés sur le marché entre 1986 et 1988.

En 1988, Zoladex 3.6 mg obtient donc son AMM dans le cancer de la prostate métastaté. Zoladex est alors le 1^{er} et le seul analogue de la LHRH en implant.

Alors que les laboratoires Takeda et Beaufour-Ipsen multiplient les moyens financiers et commerciaux pour lancer leur produit, Zeneca rencontre plusieurs difficultés pour le lancement de Zoladex :

- Zoladex est présenté par un réseau ville non formé spécifiquement sur la pathologie du cancer de la prostate : la communication en visite n'est donc pas adaptée, peu de documents scientifiques sont remis et des objections produit restent sans réponse : notamment sur le prix et la taille de l'aiguille.

- Erreur sur la cible : le produit est présenté uniquement aux médecins généralistes et non aux urologues qui sont les principaux initiateurs du traitement. De plus les infirmières, n'ont pas été prises en considération dans la formation et l'information sur le produit et son administration.
- Zoladex n'est pas la priorité du réseau de visite médicale.

Toutes ces erreurs commises à un moment clef de la vie du produit expliquent le retard de Zoladex sur le marché actuel par rapport à ses concurrents.

En 1992, 5 ans après son lancement, Zoladex est repris en visite par le réseau oncologie qui constitue un réseau plus adapté à cette cible de spécialistes avec une crédibilité scientifique qui faisait défaut jusqu'alors.

Plusieurs avantages de la technologie implant sont alors mis en valeur par les délégués médicaux hospitaliers afin de conquérir de nouveaux prescripteurs :

- Une seringue prête à l'emploi : préremplie, sans reconstitution, ni manipulation ⁽²⁴⁾
- 100% de la dose efficace injectée ⁽²⁴⁾
- Une voie d'administration sous cutanée exclusive avec possibilité d'administration en cas de traitement par anticoagulant ⁽²⁴⁾
- Une efficacité démontrée : « Zoladex aussi efficace que la castration chirurgicale » ⁽²⁴⁾
- Zoladex : « le seul analogue de la LHRH à s'être comparé à tous les traitements de référence sur plus de 1500 patients : Orchidectomie, Estrogènes, Acétate de cyprotérone, Acétate de cyprotérone ou estrogènes. » ⁽²⁴⁾



Source : Document interne AstraZeneca

Figure 30 : La forme implant de Zoladex 3,6 mg

3.3.3. 1996 : Lancement de la forme trimestrielle

Tous les analogues de la LHRH ayant tous des efficacités comparables au stade métastasé Zoladex décide donc de se **différencier sur sa galénique et sur son mode d'administration**. En effet, Zoladex est le seul à se présenter sous la forme d'un implant biodégradable contenu

dans une seringue prête à l'emploi permettant une administration simple et facile sans reconstitution ni manipulation du produit contrairement aux concurrents.

La stratégie de communication adoptée est de concentrer tous les messages clefs sur ce thème de la galénique spécifique de Zoladex afin de mettre en valeur tous les avantages de l'implant trimestriel :

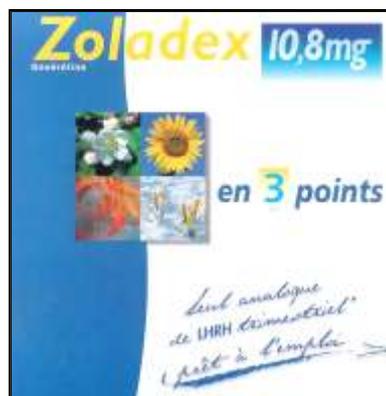
- « seul analogue de la LHRH trimestriel prêt à l'emploi »⁽²⁴⁾
- une galénique unique : « seringue pré-remplie sans reconstitution, ni manipulation » pour garantir l'administration de la dose efficace à chaque injection « 100% de la dose efficace injectée »⁽²⁴⁾
- « une injection bien tolérée : le plus petit volume injectable parmi les aLHRH trimestriels : 0.03 ml, seulement 0.4% de douleurs »⁽²⁴⁾
- « Un suivi simplifié : pas de recommandation de contrôle de la testostéronémie »



Source : Document interne AstraZeneca

Figure 31 : Zoladex 10.8 mg, forme implant trimestriel

Afin de **marquer la différence au niveau de la galénique**, l'image de Zoladex représentant les quatre saisons de l'année pouvant être assimilées aux quatre injections trimestrielles de Zoladex a donc été choisi (Figure 32).



Source : Document interne AstraZeneca

Figure 32 : Image produit Zoladex 10.8 mg « seul aLHRH trimestriel prêt à l'emploi »

3.3.4. 1999 : Obtention de l'AMM dans le stade localement avancé en adjuvant à la radiothérapie externe

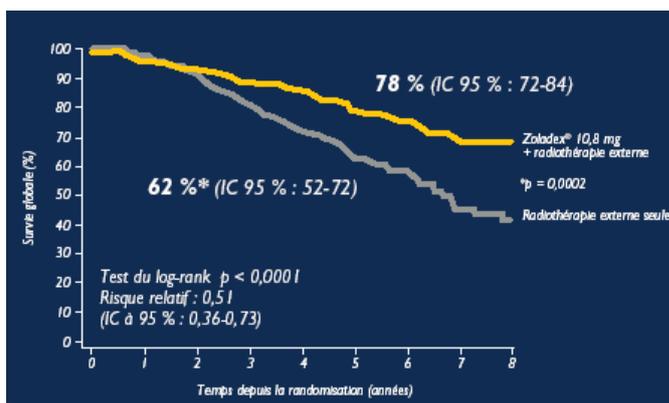
Il faudra donc attendre 1999 pour obtenir une deuxième AMM au stade localement avancé de la maladie. **Cette seconde indication permet de créer une réelle différence** avec les produits concurrents et permet à Zoladex de disposer d'un **réel avantage compétitif** par rapport à ses concurrents qui eux ne disposent que de l'AMM au stade métastasé. Ainsi, grâce à cette seconde indication le pool de patients s'est considérablement agrandi passant de 7000 cas à 19000 patients potentiels par an.

C'est aussi en 1999 que Zoladex obtient l'ASMR II (Amélioration du Service Médical Rendu) (Annexe 2)

Zoladex adopte ici le positionnement de « seul analogue de la LHRH dans les stades localement avancés » et communique sur la légitimité unique concernant l'indication en tant qu'adjuvant à la radiothérapie externe et toujours sur le caractère innovant de sa galénique sous forme d'implant.

AstraZeneca Urologie met aussi en avant le bénéfice patient engendré par Zoladex :

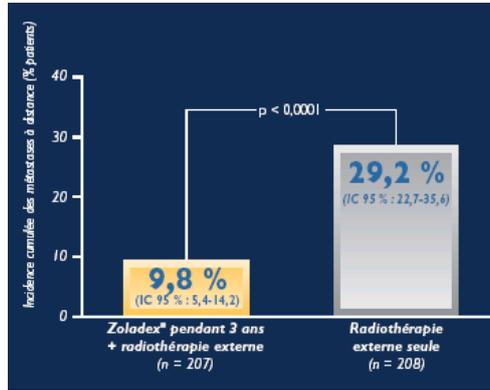
- Bénéfices patient en termes de survie globale et de survie sans progression
- Plus de 7 patients sur 10 en vie avec Zoladex + radiothérapie externe pendant 3 ans
- Plus de 7 patients sur 10 sans signe clinique de progression (Figure 33).



Source : Bolla M. et al. Long term results with immediate suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer. A phase III randomised trial. Lancet 2002 (2)

Figure 33 : Etude de survie globale Zoladex

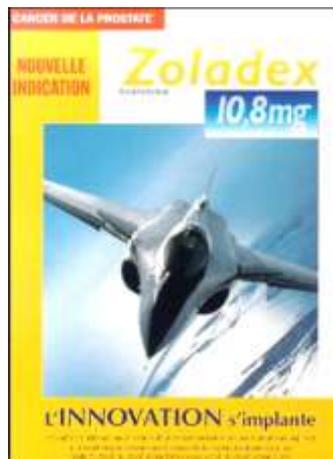
- Bénéfices patients en terme de qualité de vie (Figure 34)
- 9 patients sur 10 sans métastase avec Zoladex + Radiothérapie externe pendant 3 ans
- Plus de 9 patients sur 10 sans récurrence loco-régionale avec Zoladex + Radiothérapie externe pendant 3 ans



Source : Bolla M. et al. Long term results with immediate suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer. A phase III randomised trial. Lancet 200 (2)

Figure 34 : Etude sur la qualité de vie Zoladex

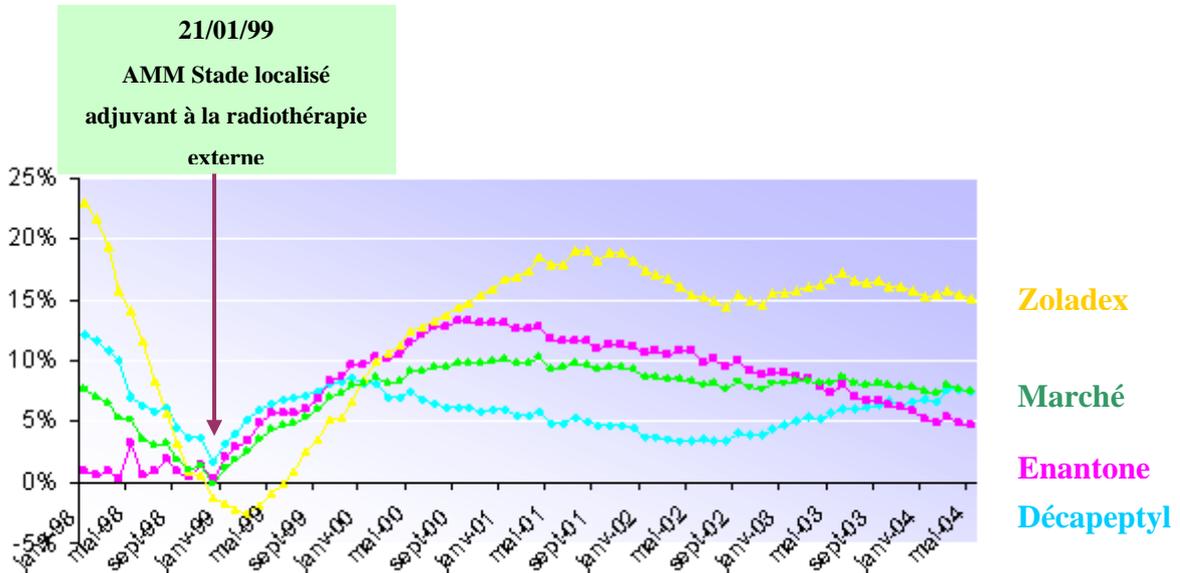
Afin de faire face aux **attaques de la concurrence concernant la taille de l'aiguille** de Zoladex, il a été décidé de changer l'image produit et de la remplacer par l'image d'un Rafale. L'image du Rafale a été choisi car il véhicule une image de High-tech comme la seringue et l'implant, une image de puissance, d'innovation, de rapidité et d'efficacité. La couleur bleue a été choisie car elle représente la bonne tolérance et la simplicité du traitement (Figure 35).



Source : ADV campagne 1999

Figure 35 : Image produit Zoladex « l'innovation s'implante »

Nous pouvons voir sur ce graphe (Figure 36) que l'AMM obtenue par Zoladex au stade localisé a relancé l'ensemble du marché. Les concurrents ont profité de cette indication en faisant valoir l'effet classe qui consiste à dire que tous les produits appartenant à la classe des analogues de la LHRH ont les mêmes propriétés.



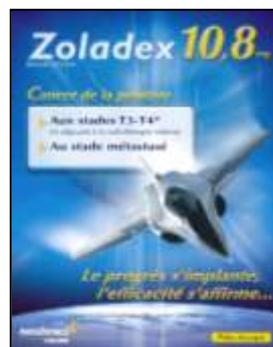
Source : Gers évol. PM UN CM 05/04

Figure 36 : Evolution des parts de marché unitaire de 1998 à 2004

3.3.5. 2002 : Elargissement de la communication

En 2002, la stratégie est d'élargir la communication sur les deux segments de prescription : stade métastaté et stade localement avancé. En effet, le nouveau positionnement au stade localement avancé a totalement laissé les perspectives de croissance dans le stade métastaté à la concurrence.

Zoladex se positionne alors comme « le seul aLHRH a avoir prouvé son efficacité dans les stades localement avancés et métastasés »



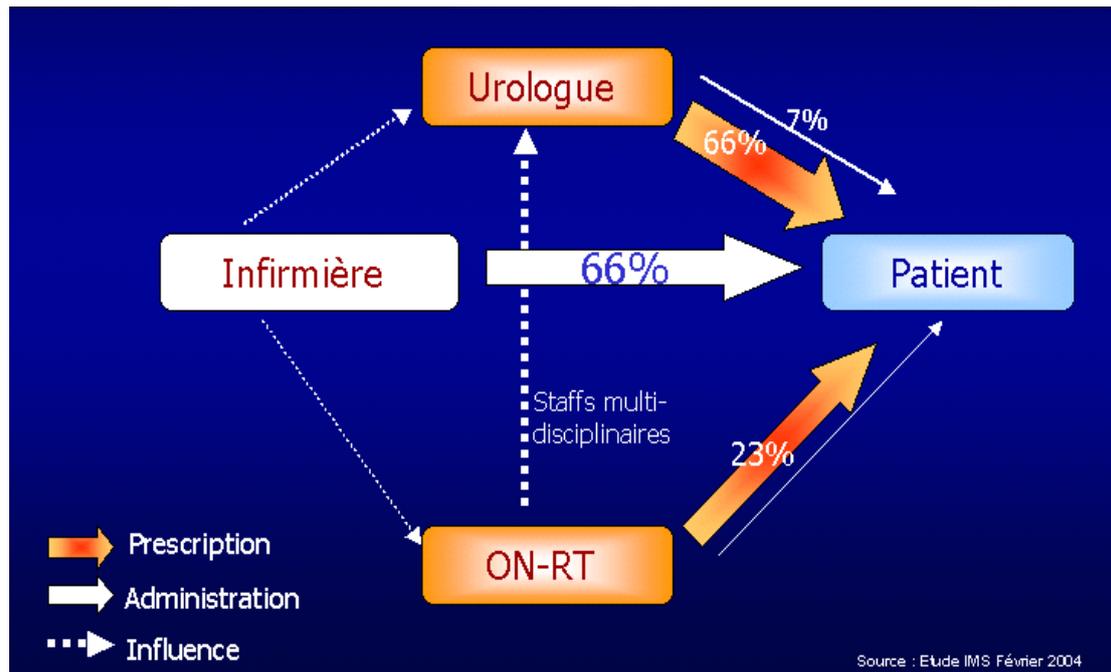
Sources : ADV campagne 2003

Figure 37 : « Zoladex le progrès s'implante, l'efficacité s'affirme »

3.4. LES ACTEURS DE SANTE IMPLIQUES DANS LA PRESCRIPTION DE ZOLADEX

Le traitement par Zoladex fait intervenir plusieurs acteurs qui ont tous une grande importance dans le circuit de prescription mais aussi d'influence de prescription (Figure 38).

Ainsi nous verrons qu'il est essentiel d'agir sur tous les acteurs impliqués dans ce circuit afin de pouvoir faire du lancement de cette nouvelle forme un succès.



ON : Oncologues et RT : Radiothérapeutes

Source : Etude IMS Février 2004

Figure 38 : Schéma de prescription de Zoladex

3.4.2. Les prescripteurs de Zoladex

3.4.2.1. Les urologues

(1) Définition de la spécialité urologie

L'urologie est une spécialité médicale qui traite les affections ou les maladies des organes et des voies génito-urinaires (prostate, reins, urètre, vessie, testicules, pénis). Du diagnostic au traitement des affections, le rôle de l'urologue va de l'examen clinique, à la réalisation de tests pouvant déterminer la nature de l'affection. En fonction des résultats, il pourra porter un diagnostic, prescrire un traitement médical ou chirurgical adéquat en concertation avec le

patient. Si nécessaire, il réalisera des interventions chirurgicales et assurera le suivi des patients jusqu'à leur rétablissement.

(2) Caractéristiques clés de la cible

Il est essentiel de connaître parfaitement les caractéristiques de la cible pour pouvoir agir au niveau des nouveaux urologues prescripteurs mais aussi pour fidéliser les urologues dans leur choix de prescription au niveau de l'instauration du traitement mais aussi dans le renouvellement du traitement.

➤ **Une cible peu nombreuse**

En 2004, le nombre total d'urologues est de 1212 en France.

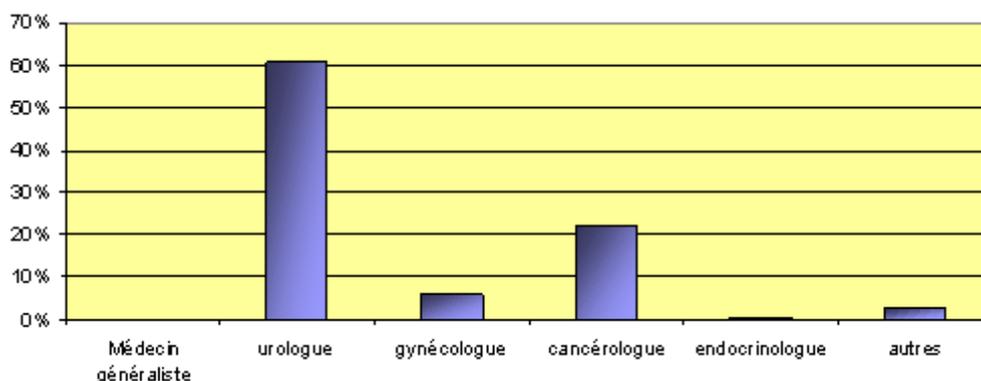
Ainsi, la cible est relativement peu nombreuse. Cependant, elle est très sollicitée par les laboratoires pharmaceutiques en raison de l'étendue de leur champs d'activité et de prescription dans les différentes maladies génito-urinaires.

➤ **Les urologues, initiateurs de prescription**

Il est important de connaître les initiateurs d'un traitement par analogue de la LHRH (aLHRH), car dans la majorité des cas, **une fois le traitement par analogue de la LHRH instauré il est rare de le voir remplacé** par une autre molécule de la même classe.

D'après une étude (étude Ktest 09/02 ⁽²⁰⁾) concernant la spécialité du médecin initiateur d'un traitement par analogue de la LHRH (Figure 39) on peut remarquer que 61% des traitements par aLHRH sont initiés par les urologues (principalement dans l'indication cancer de la prostate) et 22% sont initiés par des oncologues (dans le cancer de la prostate mais aussi très probablement dans l'indication du cancer du sein).

Il faut savoir aussi que ces traitements sont souvent renouvelés mais non initiés par les médecins généralistes tous les mois ou tous les 3 mois.

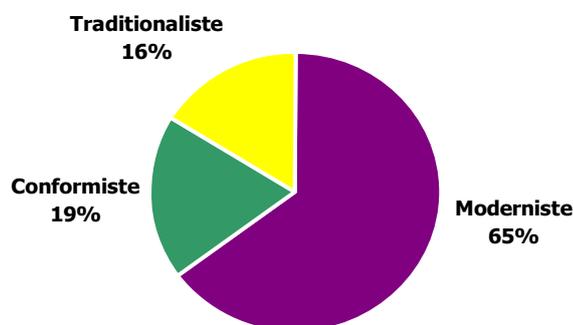


Source : Etude Ktest 09/02 (20)

Figure 39 : Spécialité du médecin initiateur d'un traitement par aLHRH

⇒ Par conséquent, la stratégie a donc été de privilégier l'orientation vers la cible des **urologues** car ce sont les **principaux initiateurs du traitement par aLHRH**.

➤ **Moderniste**



Source : Etude ICOMED 2001

Figure 40 : Segmentation des urologues en fonction de leur attitude face à la nouveauté

Selon des données de l'étude Icomed (Figure 40) réalisées en 2001 sur l'attitude des urologues face à la nouveauté on constate que 65% des urologues ont une **attitude moderniste** face à la nouveauté.

Cela signifie qu'ils suivent de très près l'actualité médicale notamment grâce aux congrès et séminaires et essayent les nouveaux traitements mis sur le marché. De plus, ils ont toujours besoin d'informations scientifiques sur les nouvelles techniques chirurgicales, sur les nouvelles thérapeutiques en essais cliniques. Ils sont plutôt caractérisés d'**innovateurs**.

⇒ AstraZeneca a ainsi pris en compte les caractéristiques de cette cible

- en mettant en place sa **politique de service : AgoraFormations** qui propose de nombreux congrès, stages et formations spécifiques pour les urologues.
- en instaurant une forte **politique de partenariat** permettant d'améliorer la communication et d'être plus à l'écoute des besoins de cette spécialité.

➤ **L'interdisciplinarité**

Les urologues sont amenés à travailler avec d'autres spécialités médicales ; en moyenne, chaque urologue est en contact avec 56 médecins généralistes et 91% déclarent travailler avec un oncologue référent. Ainsi, ils collaborent avec des radiothérapeutes par exemple et ont alors besoin d'être informés sur les dernières techniques et les protocoles de radiothérapie les plus récents pour permettre une meilleure coordination des soins. Dans ce cadre, la communication environnement et les outils permettant une meilleure coordination interdisciplinaire sont fortement appréciés.

3.4.2.2. Les radiothérapeutes

Il y a actuellement environ 440 radiothérapeutes en France.

La radiothérapie est une spécialité pluridisciplinaire qui consiste à utiliser des "rayonnements ionisants" d'énergie adaptée pour détruire les cellules cancéreuses présentes dans l'organisme. La radiothérapie fait partie des traitements courants des cancers : en effet, environ la moitié des malades reçoive, au cours de leur maladie, un traitement radiothérapeutique, seul ou combiné avec d'autres traitements tels que les aLHRH dans le cadre du traitement du cancer de la prostate.

Les radiothérapeutes sont des oncologues spécialisés dans le traitement des cancers par les rayons. Ils possèdent à la fois une maîtrise médicale, technique et scientifique.

Ils sont aussi **initiateurs de traitement** par aLHRH à 23% et possèdent aussi **une grande influence au niveau de la prescription des urologues** au travers de staffs multidisciplinaires organisés.

Nous allons ensuite revenir sur la cible radiothérapeutes au travers des actions menées sur cette cible afin d'augmenter notre part de voix et le nombre de prescription.

3.4.3. Les administrateurs de Zoladex

L'administration des analogues de la LHRH est réalisée en grande majorité (66%) par les infirmières ou IDE (Infirmières Diplômée d'Etat).

Il y a actuellement plus de 50 000 infirmières libérales et hospitalières exerçant en France : cette cible pourtant peu connue par notre réseau de délégués est très importante dans la communication de l'information produit et dans le circuit d'influence de la prescription et de la fidélisation de Zoladex.

Considérant les infirmières comme un partenaire clef dans le processus de fidélisation de la prescription de Zoladex, nous verrons par la suite les actions et les formations spécifiques mises en place par AstraZeneca pour former et informer les infirmières.

3.5. LANCEMENT DE LA FORME SAFESYSTEM

3.5.1. Présentation de la nouvelle forme d'administration

Le groupe AstraZeneca lance au mois de Mai 2004 une nouvelle forme d'administration de Zoladex : **Zoladex SafeSystem** qui contient un **système de sécurité destiné à protéger le personnel soignant des risques de piqûres accidentelles** grâce au déclenchement d'un système de protection de l'aiguille après injection. Zoladex sera donc le 1^{er} analogue de la LHRH à disposer d'un système de sécurité de l'injection.



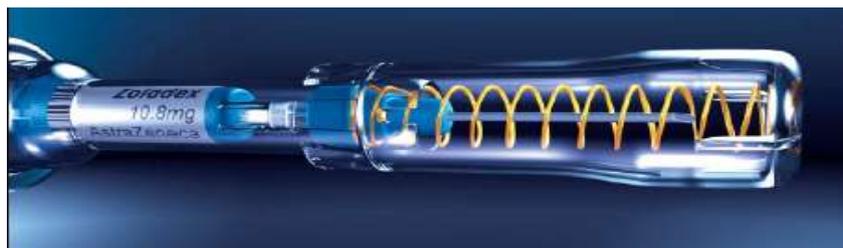
Source : document interne AstraZeneca

Figure 41 : Zoladex avant la mise en place du système de sécurité



Source : document interne AstraZeneca

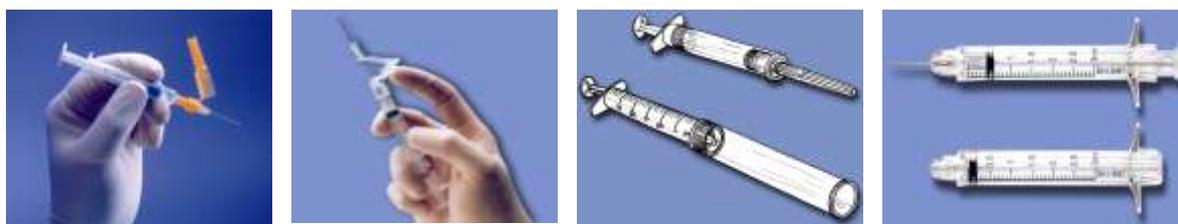
Figure 42 : La nouvelle forme d'injection : Zoladex SafeSystem avant injection



Source : document interne AstraZeneca

Figure 43 : La nouvelle forme d'injection Zoladex SafeSystem après injection

Zoladex SafeSystem est actuellement un des rares médicaments équipés d'un système de protection destiné à protéger le personnel soignant contre les risques d'accidents d'exposition au sang (AES). Seules quelques seringues à insuline et matériels de prélèvement sont actuellement équipés d'un système de sécurité. (Figure 44)



Activation manuelle

Capuchon protecteur

Activation semi-automatique

Corps protecteurs

Aiguille rétractable

Source : document interne AstraZeneca

Figure 44 : Différents dispositifs de protections des seringues existantes

Ce nouveau système d'administration entraîne un changement d'apparence du produit et des modalités d'administration légèrement différentes.

3.5.2. Le rationnel : le risque d'AES (Accidents d'Exposition au Sang)^{(1) (3) (13) (21)}

➤ **Des accidents potentiellement contaminant**⁽²¹⁾

Les piqûres accidentelles sont la 1^{ère} cause d'accident d'exposition au sang (78% des AES déclarés proviennent en effet de piqûres accidentelles)

Il existe plus de 20 germes pathogènes transmissibles dont les principaux sont le virus du HIV, de l'hépatite B et de l'hépatite C. On évalue le risque de transmission par piqûre dans le cas où le patient serait porteur de la maladie à :

- 0.3% pour le HIV

- 3% pour le virus de l'hépatite C (VHC)
- 30% pour le virus de l'hépatite B (VHB)

Il faut aussi considérer qu'il existe un nombre important de porteurs qui ignorent qu'ils sont infectés par la maladie : par exemple 75% des personnes infectées par le VHC ignorent leur état.

➤ **Les gestes à risque** ⁽¹⁾

Les résultats d'une étude sur l'incidence des Accidents d'Exposition au Sang (AES) chez le personnel infirmier en France métropolitaine menées sur 32 hôpitaux ⁽¹⁾ ont montré que 2/3 des AES surviennent lors de la phase de recapuchonnage et d'élimination des aiguilles souillées et que dans 1/3 des cas, ces accidents survenaient lors de l'introduction ou du retrait de l'aiguille.

➤ **Personnel exposé** ^{(3) (13)}

D'après une étude sur la surveillance des AES pendant 11 ans⁽³⁾, on constate que **le personnel infirmier est particulièrement exposé** avec 52% des déclarations d'AES sachant que l'incidence est sous évaluée avec une absence de déclaration dans 40% des cas.

On a aussi évalué en moyenne qu'une infirmière était exposée à 6.4 actes à risque par jour.

En 20 ans de carrière, 60% des infirmières se seront piquées au moins une fois.

Un AES est aussi souvent synonyme d'une très grande souffrance morale avec une angoisse de la séroconversion. Un personnel protégé sera donc un personnel moins stressé avec par conséquent une qualité de l'acte bien meilleure.

⇒ **Ainsi grâce à son nouveau système de sécurité, Zoladex SafeSystem vient parfaitement répondre à un besoin de la part du personnel soignant concernant ces risques d'exposition au sang.**

3.5.3. Exemples de lancement dans les autres pays

Le lancement dans différents pays, avant la France, nous a permis d'avoir un retour sur l'acceptation de Zoladex SafeSystem sur le marché et de pouvoir avoir un certain recul sur les actions à mener et sur les éventuelles erreurs à ne pas commettre.

3.5.3.1. Aux USA

Zoladex SafeSystem a été lancé aux USA en Mai 2003. Aux USA, le contexte est différent car les urologues sont à la fois administrateurs et prescripteurs du produit.

Lors du lancement, aucune formation particulière d'administration du produit n'a été mis en place ni pour les médecins ni pour les délégués médicaux hospitaliers. Ainsi, il y eu beaucoup de problèmes rencontrés lors de l'injection entraînant ainsi des erreurs de manipulation, une appréhension, voire des refus d'injecter.

Cet impact négatif a bien entendu eu pour conséquences une recrudescence des appels aux services réclamation produit et information médicale du laboratoire ainsi qu'un effet direct sur les ventes du produit avec un ralentissement très net de la croissance du produit.

3.5.3.2. Au Japon

Le lancement du SafeSystem au Japon a eu lieu en Octobre 2003. Suite à l'expérience des USA, des formations spécifiques ont été organisées pour sensibiliser la cible des administrateurs aux nouvelles modalités d'injection quelques mois en amont du lancement effectif. Le produit a bénéficié d'un très bon accueil avec très peu de problème de manipulation.

Ainsi, le lancement a été très positif et s'est traduit par une reprise de compétitivité par rapport aux concurrents.

⇒ L'information et la formation en amont des acteurs clés de l'injection (Urologues, Radiothérapeutes, Infirmières de consultation et Infirmières libérales) est capitale dans le succès du lancement de cette nouvelle forme d'administration.

PARTIE II. PROBLEMATIQUE

Zoladex, **produit mature**, se positionne comme le **réel challenger** sur le marché peu différencié et concurrentiel des analogues de la LHRH et doit toujours faire face aux attaques de ses concurrents concernant la taille de son aiguille.

L'année 2004 a été marquée par le **lancement d'une nouvelle forme d'injection** entièrement sécurisée de Zoladex : Zoladex SafeSystem.

Ce lancement est un lancement délicat. En effet, reparler de l'aiguille au travers du système de sécurité c'est prendre un risque de s'exposer à de nouvelles attaques de la part de la concurrence.

De plus, une des principales cibles celle des infirmières est une cible nombreuse, méconnue de la part de notre réseau mais pourtant primordiale dans le succès du lancement de cette nouvelle forme d'injection. Ainsi, au regard du lancement au USA et au Japon, comment réussir à sensibiliser cette cible avec des moyens limités ?

Quelle stratégie de lancement a été développée dans un tel contexte pour **saisir au maximum cette nouvelle opportunité de relancer ce produit mature** grâce à cette nouvelle forme d'injection sécurisée ?

Comment exploiter cette innovation, sur un marché sans attente médicale des prescripteurs, pour gagner des parts de marché et assurer à Zoladex une forte croissance et une forte rentabilité ?

Nous allons détailler la **stratégie globale de différenciation** mise en place pour Zoladex en terme de communication et de moyens opérationnels.

Dans un premier temps nous aborderons la stratégie de **communication différenciante** centrée sur l'efficacité et la sécurité qui a été développée auprès des cibles principales.

Nous verrons dans un second temps les **moyens spécifiques** mis en place afin de gagner des parts de marché en déployant la stratégie Zoladex sur tous les **acteurs clés de la prescription : Urologues, Infirmières et Radiothérapeutes** ainsi que les impacts et les résultats d'une telle stratégie.

**PARTIE III. LES MOYENS PROMOTIONNELS
DIFFERENCIANTS MIS EN ŒUVRE POUR LE
LANCEMENT DE LA FORME SAFESYSTEM**

1. UNE NOUVELLE IMAGE PRODUIT

Toute nouvelle stratégie marketing de lancement de produit passe par le renouvellement de l'image produit. Un changement d'image marque un tournant dans la communication et la perception du produit.

Il était donc nécessaire du fait du changement de forme de Zoladex, de **créer une rupture** et de définir une nouvelle image produit reflétant les valeurs de cette nouvelle forme d'administration.

1.1. CHOIX DE L'IMAGE

Cette nouvelle image devrait permettre de créer un **avantage différenciant** par rapport aux concurrents en ayant un impact auprès de la cible dans leur choix de prescription et devrait aussi véhiculer les notions d'efficacité, de sûreté, de nouveauté, de modernité, de fiabilité et d'innovation. Elle renforcerait également l'idée que Zoladex a une longueur d'avance sur ses concurrents en terme d'innovation. Le **nouvel avantage sécurité** doit s'ajouter aux autres avantages produits déjà existants et notamment celui de l'**efficacité**. Ces **deux notions ne seront pas dissociées aussi bien en terme d'image que de communication**. La signature de la nouvelle forme d'administration sera définie par « Un nouveau Geste Efficace et Sûr »
Enfin l'objectif est aussi de **recueillir une mémorisation maximale grâce à une image percutante et différenciante** par rapport aux concurrents.

1.2. TEST D'IMAGE

Etant donné l'importance de cette image dans la communication produit, il était nécessaire de valider le choix de l'image avant de l'utiliser sur le marché grâce à une étude auprès des principales cibles : les urologues et les infirmières.

Au travers de cette étude, l'image retenue serait celle qui reflète le mieux l'innovation technologique (high-tech), tout en gardant celle de l'efficacité et de la sûreté pour répondre au mieux aux objectifs de communication.

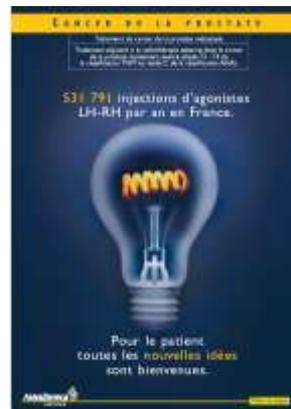
L'image doit également assurer une bonne compréhension du nouveau système.

Ainsi, 24 entretiens ont été réalisés : 12 avec des urologues et 12 avec des infirmières. 6 entretiens ont été réalisés en salle et 18 sur le lieu de travail des personnes interviewées.

Plusieurs encarts presse ont donc été testés:

- Un teaser qui doit interpeller le lecteur et lui donner envie de découvrir la nouveauté (Figure 45)

- Une double page révélatrice du produit et véhiculant toutes les valeurs souhaitées (Figures 46 47 48).



Source : document interne AstraZeneca

Figure 45 : Teaser de l’ampoule

Il était important de **valoriser l’innovation technologique** en se focalisant sur le système de protection et de **simplifier cette innovation** en ciblant plus particulièrement la partie la plus déterminante de la seringue c’est à dire le **ressort**.

De plus, il était nécessaire de communiquer sur le fait que cette innovation soit synonyme d’une idée simple et géniale grâce au teaser.

Ainsi, le **teaser** représente une **ampoule éclairée** car elle est le symbole universel de l’idée et du génie et le filament éclairé de l’ampoule rappelle le ressort du SafeSystem. Ce teaser créé en fait une analogie entre le filament de l’ampoule éclairée et le ressort de la nouvelle forme de Zoladex SafeSystem.



Source : document interne AstraZeneca

Figure 46 : Image révélatrice du produit : « grosse seringue »

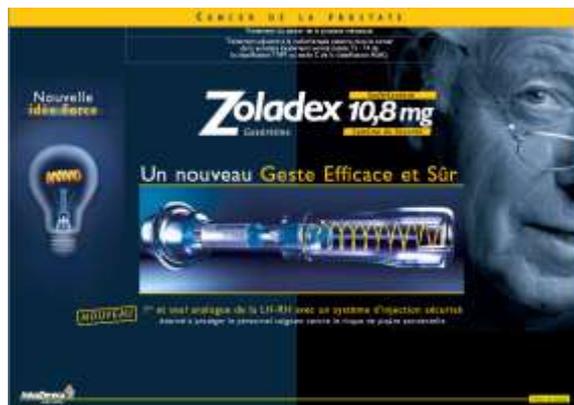
→ Cet encart permet de tester la mise en valeur le nouveau système de sécurité



Source : document interne AstraZeneca

Figure 47 : Image révélatrice du produit : « double seringue »

→ Cet encart permet de tester le besoin d'explication concernant le mécanisme d'action de la nouvelle forme avant et après l'injection



Source : document interne AstraZeneca

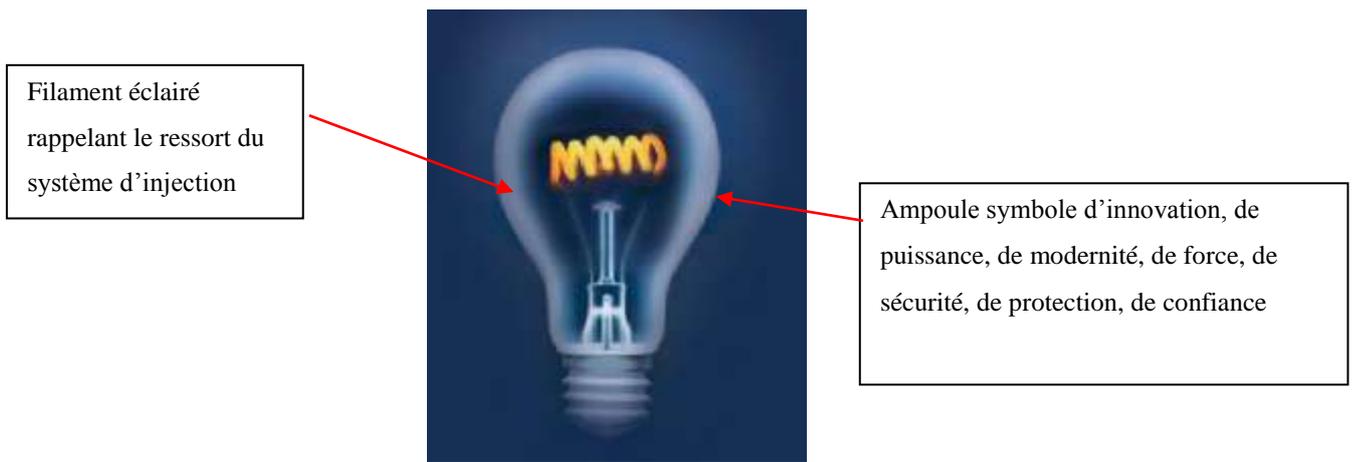
Figure 48 : Image révélatrice du produit : « visage »

→ Cet encart permet de tester l'implication du patient dans le choix du produit.

1.3. RESULTATS

➤ Teaser

L'image de l'ampoule a donc été retenue car elle bénéficiait d'une bonne accroche visuelle, suscitait la curiosité et bénéficiait d'une bonne mémorisation de la part des urologues et infirmières. L'étude a permis de confirmer l'idée d'une image originale, percutante et séduisante via des couleurs originales (filament lumineux sur un fond bleu/noir), qui évoque des valeurs d'énergie et de clarté (Figure 49 et 50).



Source : document interne AstraZeneca

Figure 49 : Validation de l'image de l'ampoule



Source : document interne AstraZeneca

Figure 50 : Nouvelle image Zoladex SafeSystem

➤ **Annonce « visage »**

L'encart « visage » apparaît plus déficient (pour les urologues et les infirmiers) sur un plus grand nombre d'indicateurs et d'objectifs de communication et peut ainsi être écarté.

En effet, malgré un fort impact lié à l'aspect humain du visage le visuel ne correspond pas au réel destinataire de la nouveauté.

De plus, la taille trop réduite de la seringue ne permet pas un impact fort au niveau de l'innovation technologique et sa neutralité excessive invite à un non-choix voire l'absence d'une réelle prise de position.

➤ **Annonce « double seringue » et « grosse seringue »**

Bien que les deux annonces apparaissent en meilleure adéquation avec les objectifs de communication fixés, l'annonce « grosse seringue » se révèle être l'annonce la plus intéressante car elle possède :

- Une image **percutante, facilement mémorisée et réellement différenciante.**
- Un visuel qui exprime un ensemble de valeurs totalement en phase avec celles du laboratoire :
 - Originalité de l'innovation
 - Modernité du système de protection
 - Sûreté pour le personnel soignant

L'encart « grosse seringue » reflète le mieux l'innovation technologique (high-tech) et donne l'image d'un laboratoire dynamique et innovant avec un visuel qui véhicule une image de puissance. Il faut aussi noter que la démarche du laboratoire dans la protection du personnel soignant est très appréciée chez les deux cibles.

L'encart « double seringue » n'a pas vraiment explicité la compréhension du mécanisme d'action avant/après injection.

⇒ **C'est donc l'image de la « grosse seringue » qui a donc été retenue afin de communiquer sur le produit** (Figure 46).

2. NOUVELLE STRATEGIE DE COMMUNICATION POUR LES PRESCRIPTEURS

Afin de pouvoir réussir le lancement de la nouvelle forme Zoladex SafeSystem, il a fallu informer et former un maximum d'acteurs ciblés. Ces cibles principales étaient dans un premier temps les urologues (principaux initiateurs du traitement), les radiothérapeutes et les infirmières (principaux administrateurs du traitement).

2.1. LES UROLOGUES

2.1.1. Objectifs

L'ambition du laboratoire est de **relancer Zoladex** en profitant de l'opportunité du lancement de la nouvelle forme d'administration pour faire redécouvrir tous les avantages produit. La stratégie est donc **d'utiliser la nouveauté comme porte d'entrée pour reparler des**

avantages produit et insister sur les différences existantes par rapport aux concurrents.
Ainsi, nous avons renforcé la **communication différenciante** centrée sur l'**efficacité** et la **sécurité** auprès des urologues.

En effet, la stratégie est de faire redécouvrir Zoladex à l'urologue :

- En insistant sur les **messages clés d'efficacité** au stade métastaté et localement avancé
- En mettant en avant tous les avantages galéniques existants **avec une nouveauté la sécurité du geste.**

Ainsi, c'est donc autour de la sécurité et de l'efficacité que s'est orientée la communication produit au travers de plusieurs messages clés (Figure 51):

➤ **Messages clés Sécurité :**

Zoladex SafeSystem permet d'éviter tout risque de piqûre accidentelle et **garantit une sécurité maximale pour le personnel soignant** car elle prévient les deux principaux risques de piqûres :

- lors de la manipulation : car c'est une seringue pré-remplie prête à l'emploi donc pas de risque lors de la reconstitution du produit.
- lors du recapuchonnage : en effet, cette nouvelle forme dispose d'un manchon protecteur qui vient se rabattre automatiquement sur la seringue une fois l'injection terminée.

➤ **Messages clés Efficacité** ⁽¹⁸⁾:

- Au stade métastaté Zoladex est le seul aLHRH qui s'est comparé à tous les traitements de référence sur plus de 1500 patients.
- Au stade localement avancé : Zoladex est le seul aLHRH à avoir la légitimité de prescription sur ce territoire par rapport à ses concurrents (études sur près de 3000 patients).

Zoladex c'est aussi grâce à la technologie de l'implant 100 % de la dose efficace injectée.



Source : ADV Zoladex Mai 2004

Figure 51 : Messages clés de la campagne de lancement Zoladex SafeSystem
« Un nouveau Geste Efficace et sûr »

2.1.2. Actions

2.1.2.1. Définition d'une nouvelle stratégie de visite

La visite médicale est le principal moyen de communication médical et commercial ; le délégué médical a une place très importante car il est le principal interlocuteur du prescripteur. C'est donc par son intermédiaire que le médecin doit recevoir toutes les informations mais aussi mémoriser tous les messages clés produit.

Ainsi, le principal moyen de communication et un des plus importants pour ce lancement a été la visite médicale car il permet de diffuser les messages clés en face/face en argumentant mais aussi de voir la réaction des urologues face à ce nouveau système. Ce moyen de communication permet aussi une bonne mémorisation de par le suivi pouvant être réalisé par le Délégué Médical Hospitalier et le renouvellement des visites au cours du temps.

Supports de visite

❖ Pour concrétiser la nouvelle forme d'administration, mémoriser les étapes de l'injection, et présenter tous les avantages de la galénique dès le prémarketing, les Délégués Médicaux Hospitaliers disposent :

- **de produits factices** : seringues factices Zoladex SafeSystem non stériles permettant de s'exercer à la technique de l'injection.

- **de ventres mous en silicone** : permettant de simuler un ventre humain dans lequel l'injection doit se pratiquer



Source : document interne AstraZeneca

Figure 52 : Kit de démonstration Zoladex : ventre mou+ produit factice

❖ De plus, afin de diffuser les messages clés de la campagne, les délégués disposent d'un support qui est l'**ADV ou Aide de Visite**. Un ADV est le support visuel principal à partir duquel le délégué fait ses visites et sur lequel les claims, messages clés et résultats d'études cliniques du produit sont présents. Il est souvent réalisé au format A4 et contient plusieurs pages. Ce document est uniquement un support de visite médicale et ne doit pas être remis au médecin à la fin de la visite.

Dans un premier temps, la communication s'est axée **sur la valorisation de l'innovation technique** en expliquant le fonctionnement du système et sur **les progrès réalisés grâce à ce nouveau système de sécurité** en profitant de la nouveauté pour faire redécouvrir tous les avantages du produit.

Dans un deuxième temps, les urologues ont été sensibilisés à la problématique des accidents d'exposition au sang (AES) afin de valoriser l'innovation Zoladex SafeSystem qui est le seul à proposer une solution à ce problème sur son marché. Pour cela, des documents (brochure, fiche posologique) ont été conçus (Figure 53 et 54). Ces documents permettent non seulement de représenter tous les avantages de Zoladex mais aussi de sensibiliser les urologues au problème des AES et ainsi de mettre en évidence l'avantage sécurité de ce nouveau système.



Source : Brochure AES Zoladex SafeSystem AstraZeneca

Figure 53 : Brochure AES Zoladex SafeSystem

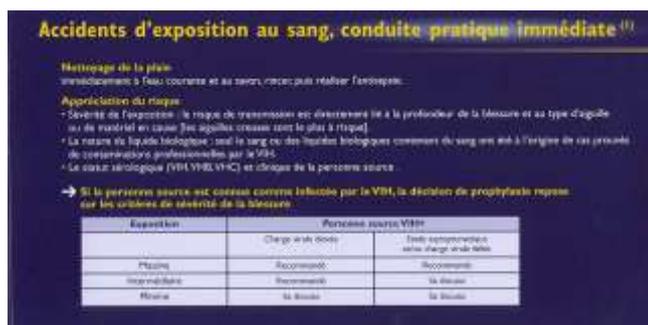
La fiche posologique est un document promotionnel de petit format (10*20 mm) qui contient les messages clefs nécessaires à l'administration et à la prescription du produit (Figure 54). Cet élément est remis systématiquement aux prescripteurs à la fin de la visite ou dans ce cas aux infirmières et doit, par conséquent, contenir les mentions légales du produit concerné.

Une fiche posologique peut contenir un service utile en plus des messages produit pour s'assurer qu'elle sera conservée.

Comme tout document promotionnel il faut l'accord du département réglementaire pour pouvoir être diffusé et doit faire l'objet d'un circuit de validation :

- validation par le directeur Marketing
- validation par le département médical
- validation par le département réglementaire

Une fois seulement obtenue la validation du département réglementaire, le document pourra être imprimé puis distribué aux délégués.



Source : Fiche Posologique AES Zoladex SafeSystem

Figure 54 : Fiche posologique sur les AES : Quoi faire en cas d'AES?

❖ Enfin d'autres éléments ont été développés afin de **favoriser la mémorisation de la nouvelle identité produit** :

- **ordonnanciers** Zoladex SafeSystem pour les urologues (Figure 55)



Source : Ordonnanciers Zoladex SafeSystem

Figure 55 : Ordonnanciers Zoladex SafeSystem

Ces ordonnanciers ont été réalisés par l'intermédiaire des délégués médicaux hospitaliers qui proposaient aux urologues la réalisation des ordonnanciers à l'image de Zoladex SafeSystem. Ce support de communication légalement très contrôlé, répond à des normes strictes Afnor. Par conséquent, certaines mentions doivent obligatoirement y figurer (numéro d'ordre, numéro Finess de l'établissement de soins) avec une vérification systématique des informations et les ordonnanciers doivent obligatoirement être réalisés sur du papier sécurisé.

- **Objets promotionnels : Montres mousqueton, Porte clé Zoladex SafeSystem en forme d'ampoule, pochette plastique**



**Montre Mousqueton
Zoladex SafeSystem**



**Porte clé Zoladex
SafeSystem**



**Pochette plastique
Zoladex SafeSystem**

2.1.2.2. Information

L'objectif étant de former mais aussi d'informer un maximum d'urologues sur le lancement, des moyens de communication de masse permettant d'informer rapidement et en nombre une grande partie de la cible du lancement de Zoladex SafeSystem ont été choisis.

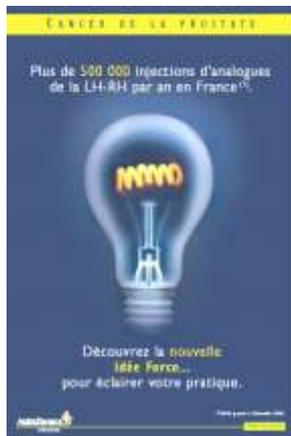
(1) Mailing de lancement

L'envoi de ce mailing à plus de 1200 urologues nous a donc permis d'informer un très grand nombre d'urologues de la nouveauté SafeSystem.

Notre choix s'est porté sur ce type de média car sa puissance est grande : en effet la quasi totalité de notre cible a été touchée par ce mailing. De plus, le mailing permet un fort impact visuel (logo produit, couleur produit, image produit), permet de diffuser nos messages clés via un argumentaire et possède aussi des avantages au niveau de la mémorisation.

Ce mailing est composé de 3 parties (Figure 56):

- une page d'information sur le changement de forme du produit
- une page décrivant les étapes clés de la manipulation du produit
- l'encart presse sélectionné lors du test décrit précédemment.



Source : mailing de lancement urologues Zoladex SafeSystem

Figure 56 : Mailing de lancement destiné aux urologues

Ce mailing a été envoyé avant le symposium de lancement afin de permettre d’informer une première fois et de sensibiliser les urologues au lancement de la nouvelle forme. Ce mailing est aussi un support visuel important intervenant dans un processus de mémorisation de notre image produit.

(2) Symposium de lancement

L’objectif de ce symposium était de créer un événement pour annoncer officiellement le lancement de Zoladex SafeSystem et marquer la cible des prescripteurs de la mise à disposition de cette nouvelle forme d’administration. Ce symposium fut organisé sous la forme d’une grande réunion scientifique, avec des débats animés par des groupes d’experts, où plusieurs thèmes scientifiques en urologie ont été abordés. Ce symposium avait aussi

l'objectif de replacer Zoladex dans l'actualité du cancer de la prostate par l'innovation Zoladex SafeSystem et de diffuser les preuves d'efficacité de Zoladex.

Enfin, il était aussi important de renforcer l'image d'AstraZeneca en tant que leader en urologie.

Ce symposium a été un réel succès quant au nombre d'urologues participants soit plus de 120 au total, avec une forte interactivité avec l'auditoire lors du débat d'actualité.

Nous avons aussi souhaité réaliser une enquête de satisfaction pour obtenir des informations concernant la logistique de la manifestation (choix de la ville, de l'hôtel, qualité de la restauration, du lieu de la réunion, de la soirée) et concernant la manifestation scientifique en elle même (densité de la session, pertinence des thèmes, clarté des messages, rigueur scientifique, apport de la session à la pratique quotidienne). Nous avons aussi réservé une place pour les remarques concernant la logistique et la manifestation scientifique afin de pouvoir recueillir un maximum d'informations sur le ressenti des urologues lors de ce symposium.

Cette enquête a été envoyée par lettre et demandée à être retournée par fax pour faciliter un plus important taux de réponses.

Ainsi nous avons pu obtenir les résultats suivants avec 42 répondants au questionnaire (Figure 57 et 58).

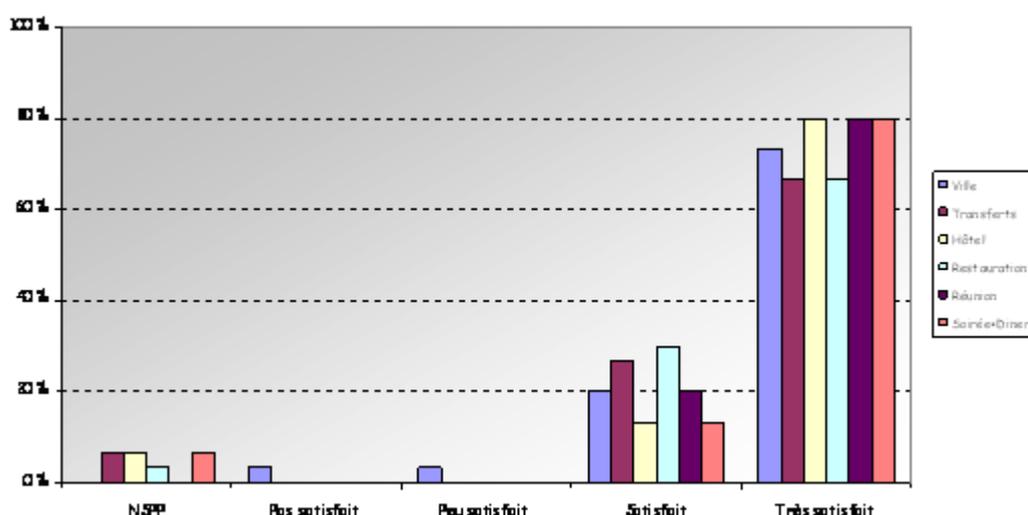


Figure 57 : Résultats de l'enquête concernant la logistique de la manifestation

Au total 95% des urologues ont été satisfaits à très satisfaits de la logistique de la manifestation.

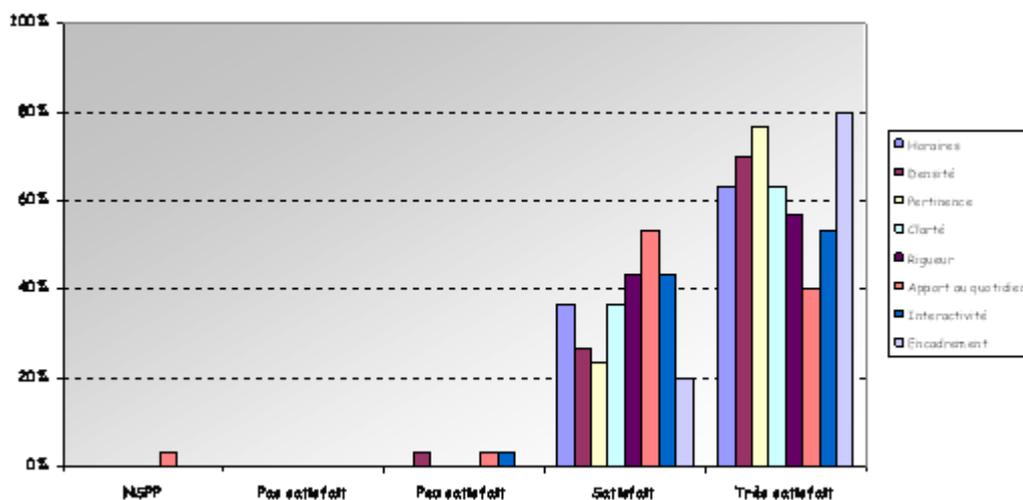


Figure 58 : Résultats de l'enquête concernant la manifestation scientifique

Au total, 98% des urologues ont été satisfaits à très satisfaits de la manifestation scientifique. Nous avons aussi obtenu de nombreux retours très positifs concernant la qualité du débat d'actualité.

⇒ **Ce symposium a donc permis de fortement contribuer au succès du lancement de Zoladex SafeSystem avec un fort impact positif de la cible des prescripteurs.**

2.1.3. Résultats

Nous pouvons voir l'impact positif de tous les moyens mis en place pour accroître et fidéliser la cible des urologues.

D'après une **étude menée sur un panels d'urologues** concernant **le ressenti de la visite médicale**, au moment du lancement, Zoladex SafeSystem enregistre l'impact le plus élevé de son marché lui permettant de se distinguer des autres analogues (Figure 59 et 60).

- ❖ La visite de lancement a marqué le médecin grâce à différents éléments :
 - la **nouveauté produit** grâce au nouveau système de sécurité

- **l'interactivité** grâce à la démonstration de l'administration du produit ainsi que des essais de manipulation
- l'illustration des **preuves d'efficacité** par des études, des données sur les AES

❖ Cette visite est **une visite impactante** :

- en effet, tous les avantages de la galénique sont mémorisés et restitués naturellement par les urologues
- de plus, 1/3 des urologues ne trouvent aucun point faible au produit

❖ 3 thèmes principaux sont abordés lors de la visite :

➤ **La sécurité** offerte par la nouvelle seringue est très bien assimilée par tous les panélistes concernés : la moitié d'entre eux a d'ailleurs mémorisé le nouveau nom du produit. La démonstration a permis aux urologues de bien noter l'avantage du système de protection : en effet tous rapportent le rabat automatique du manchon sur la seringue après injection. Nous pouvons constater que l'adhésion des urologues pour cette galénique est forte avec un score de 8.2 (Figure 59). La diminution des risques de piqûres pour le personnel soignant est aussi prise en compte. Certains urologues soulignent en effet les efforts du laboratoire pour aller dans ce sens.

ADHESION (Note /10)	Zoladex	Décapeptyl	Enantone
EFFICACITE	8.3	8.0	6.8
TOLERANCE	8.0	8.0	7.4
GALENIQUE	8.2	6.6	7.0

Source : Etude Promoscope Juin 2004

Figure 59 : Score d'adhésion aux arguments de la visite

Les urologues se sont aussi souvenus du mailing informant sur la mise à disposition d'un nouveau dispositif d'injection sécurisé destiné à protéger le personnel soignant contre les risques de piqûres accidentelles.

➤ **L'efficacité**, thème principal de la visite, est mémorisée par tous les panélistes. Tous citent systématiquement un élément parmi tous les avantages de l'implant et la moitié rapporte son indication en traitement adjuvant à la radiothérapie.

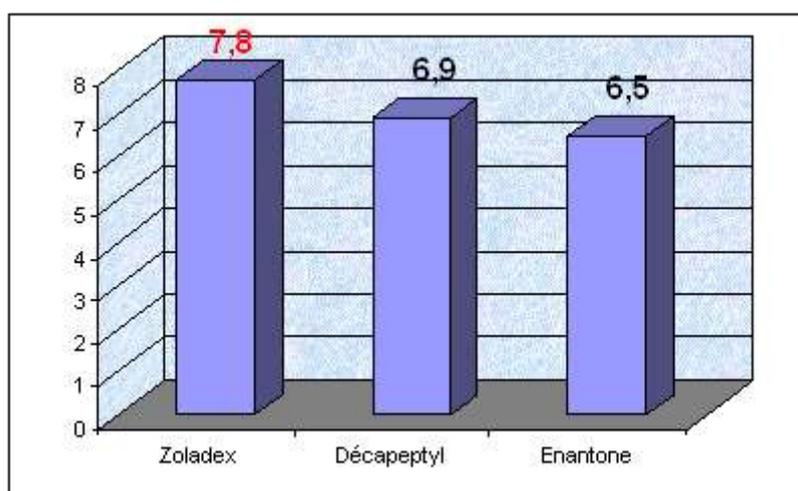
L'efficacité de Zoladex fait donc l'unanimité au sein du panel. Les scores attribués sont élevés et homogènes pour atteindre une moyenne de 8.3 (Figure 59), la valeur la plus haute parmi les produits étudiés.

Les avantages de l'implant sont reconnus par la quasi totalité des panélistes et différencient Zoladex des autres spécialités. D'autre part, l'atout de la libération régulière et prolongée du produit et le maintient sans renouvellement sur 16 semaines est très important pour certains urologues qui voient en cette présentation un grand intérêt en cas d'oubli.

⇒ Seul à détenir l'AMM en traitement adjuvant à la radiothérapie externe, Zoladex recueille sur ce thème des appréciations majoritairement positives.

➤ Concernant **la tolérance** les urologues ont essentiellement fait référence à la bonne tolérance générale de Zoladex avec la possibilité de prescrire chez les personnes sous anticoagulants grâce à la voie sous cutanée et sont satisfaits de l'absence de contre indication contrairement aux autres analogues. Les urologues sont très satisfaits de ce confort d'administration.

Seule une très faible minorité parmi les moins favorables évoquent la douleur à l'injection provoquée par la grosseur de l'aiguille.



Source : Etude Promoscope Juin 2004

Figure 60 : Score d'intention de prescription

⇒ Ainsi, suite au lancement, Zoladex SafeSystem bénéficie d'un score d'adhésion aux arguments et un score d'intention de prescription les plus élevés des aLHRH (Figure 59 et 60).

Cette visite bénéficie d'un accueil très positif et consensuel de la forme SafeSystem avec :

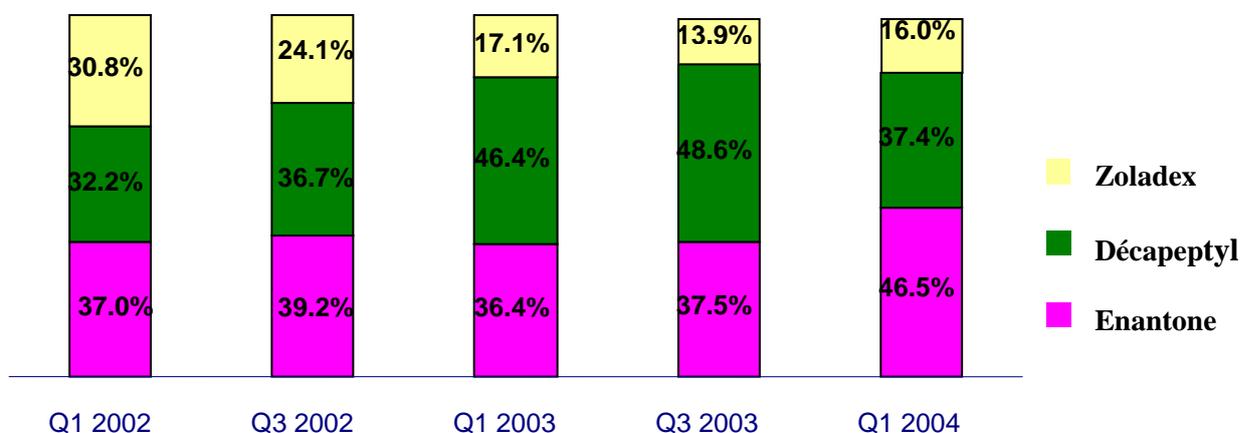
- 100% de citations du nouveau système de protection
- 50% de mémorisation du nom « SafeSystem »
- 30% le citent comme un élément favorisant de la prescription

2.2. STRATEGIE DE DEVELOPPEMENT AUPRES DE LA CIBLE DES RADIOTHERAPEUTES

Nous avons vu que les radiothérapeutes sont aussi initiateurs de traitement des aLHRH et qu'ils interviennent aussi dans le circuit d'influence de prescription de l'urologue via des staffs multidisciplinaires. En vue d'augmenter les parts de marché et de maintenir Zoladex SafeSystem dans une forte dynamique de croissance, plusieurs actions ont été menées sur la cible des radiothérapeutes.

2.2.1. Objectifs

On peut remarquer (Figure 61) que les **radiothérapeutes sont insuffisamment visités** par rapport à nos concurrents et que les concurrents restent relativement présents sur cette cible.



Source : Etude Louis Harris 2004 – 100 Urologues – 960 dossiers

Figure 61 : Parts de voix des aLHRH chez le Radiothérapeute

On peut aussi constater que notre **positionnement** est relativement **équilibré** entre le stade métastaté et localement avancé et qu'il nous reste une **marge de croissance importante sur le territoire du localement avancé** où nous sommes les seuls à posséder l'AMM dans cette indication (Figure 62). Nous avons donc sur ce territoire un fort potentiel de prescription à développer.



Source : Etude Louis Harris 2004 – 100 Urologues – 960 dossiers

Figure 62 : Parts de prescription des aLHRH selon les stades

Au vue de ces résultats, l'objectif principal est d'accroître le nombre de nouveaux prescripteurs : les radiothérapeutes.

Il faut pour cela augmenter notre part de voix auprès des radiothérapeutes et accentuer la présence pour ainsi augmenter le nombre de prescription.

2.2.2. Actions

Une **stratégie spécifique** concernant les **radiothérapeutes a donc été adoptée** : ainsi une **offre ciblée et adaptée** permettant **de créer un motif de visite** et associer visite produit et service de qualité a été développée.

Les radiothérapeutes sont des médecins possédant à la fois une maîtrise médicale, technique et scientifique. Ils sont très intéressés par l'actualité médicale et ont besoin d'être informés sur les dernières techniques et les protocoles de radiothérapie les plus récents. Toutefois, ce sont aussi des personnes qui ne possèdent pas beaucoup de temps à consacrer à la recherche de ces nouveaux articles scientifiques.

Par conséquent, un **service pratique** sous forme de document au format fiche posologique où sont mises à disposition plusieurs publications récentes et spécialisées en radiothérapie, des actualités sur les congrès, des recommandations et bonne pratiques a été mis en place spécifiquement pour les radiothérapeutes.



Source : ActuExpress Zoladex SafeSystem

Figure 63 : ActuExpress, revue de la littérature en radiothérapie

Ce document appelé ActuExpress servira de support aux délégués médicaux hospitaliers pour visiter les radiothérapeutes.

Lors de la visite chez le radiothérapeute le délégué devra aussi présenter tous les avantages de Zoladex et faire redécouvrir Zoladex sous tous ses aspects en y associant une démonstration de l'injection.

⇒ Ainsi, ce document permettra **d'apporter une information médicale de qualité** au travers d'un **service à forte valeur ajoutée** (mise à disposition d'actualités scientifiques, d'actualités congrès et des techniques de radiothérapie) et **constituera un motif de visite afin de présenter l'innovation.**

2.2.3. Résultats

Le nombre de demandes de publication est très forte depuis la mise en place de ce service. En effet, plus de 20 radiothérapeutes ont fait une demande d'articles et déjà 120 articles ont été envoyés.

Ce service bénéficie d'un accueil très positif de la part des radiothérapeutes. Ainsi, devant le succès de ce service, plusieurs autres documents seront réalisés dans l'année afin de donner un suivi à ce projet.

3. STRATEGIE SPECIFIQUE DE DEVELOPPEMENT AUPRES DES INFIRMIERES

Il y a environ 50 000 infirmières libérales et hospitalière en France. Comme nous l'avons vu cette **cible est prioritaire**. En effet, elles sont les **acteurs clés de l'injection** de Zoladex SafeSystem car elles en sont les administrateurs principaux à 66% et agissent aussi dans le circuit d'influence de prescription (Figure 64).

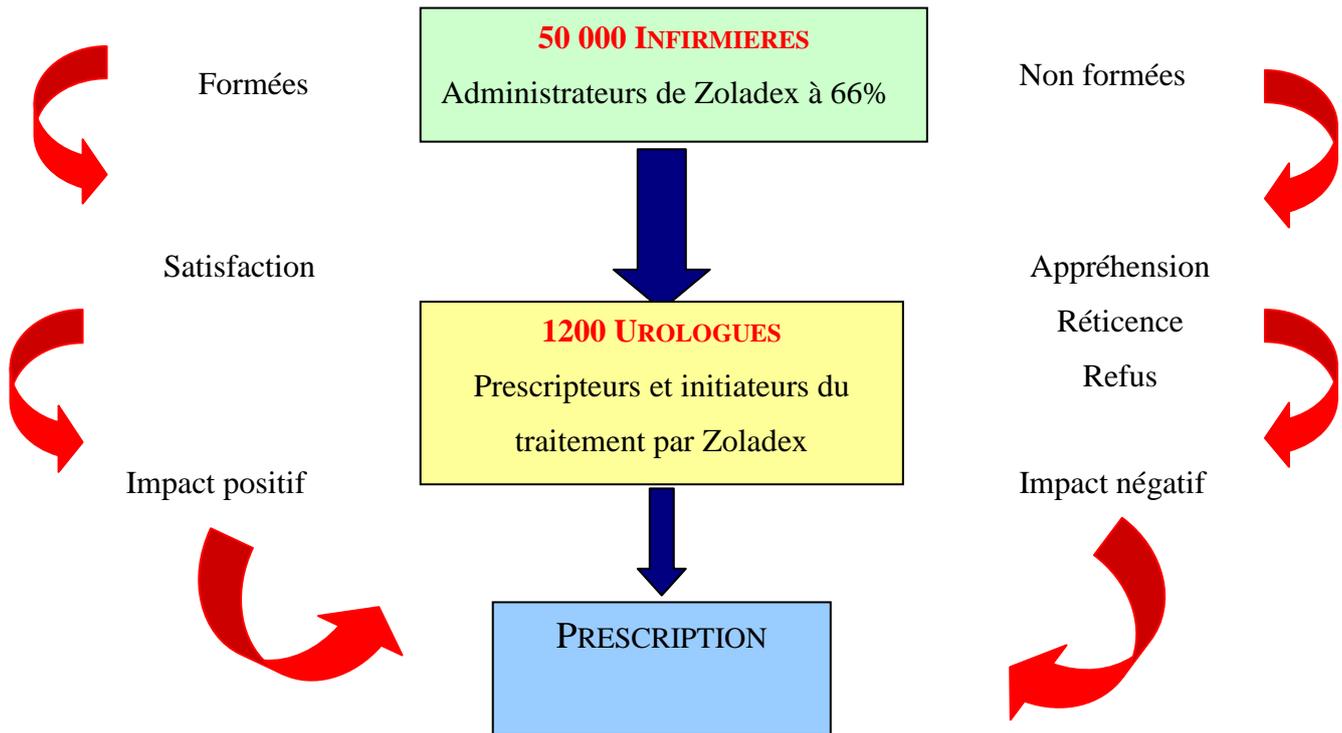


Figure 64 : Le circuit d'influence de prescription

3.1. OBJECTIFS

Ce nouveau système d'administration entraîne un changement d'apparence du produit, des modalités d'administration différentes qui requièrent un apprentissage particulier auprès des professionnels de santé. Au vue de l'expérience internationale, nous savons que la formation des infirmières est essentielle dans la maîtrise des modalités d'injection.

L'objectif est de **former et d'informer dans un intervalle de temps limité, avec un réseau peu nombreux, un maximum d'infirmières exposées à la prescription de Zoladex**, sur la manipulation du produit. Nous allons donc voir en regard des deux lancements déjà effectués aux USA et au Japon, quelles actions et quelle stratégie ont été adoptées, dans ce contexte

particulier, afin de former et informer les infirmières et faire de ce lancement un réel succès en France.

3.2. ACTIONS

3.2.1. Opérationnel

3.2.1.1. Organisation de réunions régionales infirmières

Pour sécuriser le chiffre d'affaires du produit, l'outil le plus efficace pour toucher un maximum d'infirmières est l'organisation de réunions régionales de formation spécifiques pour les infirmières. Un ciblage a été élaboré pour cibler les infirmières invitées aux réunions. Celles qui doivent être invitées aux réunions sont les infirmières les plus rapidement exposées à la manipulation du produit. Les secteurs où les infirmières étaient en plus grand nombre avec un fort quota produit (nombre de produits vendus) doivent donc être ciblés en priorité. Ainsi plus de 21000 infirmières ont été ciblées

L'objectif de ces réunions infirmières est **d'informer les administrateurs de la nouveauté SafeSystem dans les secteurs prioritaires** et de leur donner les moyens de **s'entraîner au nouveau geste d'injection** SafeSystem avant leur 1^{ère} injection sur les patients.

Ces réunions sont coanimées par un ou deux urologues et une infirmière et organisées dans chaque région de France par les DMH.

La thématique des réunions est en générale centrée sur le cancer de la prostate ou sur un thème d'urologie (incontinence urinaire, hypertrophie bénigne de la prostate). Ces réunions sont terminées par une présentation du produit ainsi que par un atelier d'essai pendant lequel les infirmières pourront s'entraîner à l'administration du produit.

➤ **Résultats**

Ces réunions ont été très bénéfiques. En effet, les infirmières participantes ont reçu une **formation complète** sur le produit avec la pratique individuelle de l'injection pour les infirmières qui le souhaitent : une infirmière sachant bien manipuler le produit n'aura pas d'appréhension et ne rencontrera pas de problème au cours de l'injection. Elles pourront également inciter le médecin à prescrire le produit.

De plus, la formation ne s'arrête pas à la personne formée car en général on peut noter une certaine **diffusion de l'information** aux collègues dans le milieu infirmier.

En ce qui concerne les **urologues animateurs**, ces réunions ont permis de leur démontrer les avantages concurrentiels produit.

Les **objectifs quantitatifs** fixés à partir de Mars 2004 étaient de réaliser 6 réunions par secteur et d'optimiser le nombre de participants avec 30 infirmières minimum par réunion avec un objectif final de formation de 4000 infirmières dans l'année.

Au total, avec plus de 90 réunions régionales organisées en France en moins de 5 mois, on peut noter la puissance et l'efficacité des délégués médicaux hospitaliers qui ont réussi à informer et à mobiliser sur la France plus de 2600 infirmières.

De plus, on constate en moyenne que le nombre d'infirmières par réunion de formation est de 31 (avec des amplitudes de 11 et de 80 participants pour certaines réunions) et donc le nombre de participants par réunion a bien été optimisé comme nous l'avions prévu dans les objectifs.

Ainsi, **ces réunions ont été utiles à une bonne formation des infirmières et urologues sur le nouveau geste d'injection SafeSystem** ce qui a indiscutablement favorisé le très bon accueil de la nouvelle forme d'injection chez le personnel soignant.

On a aussi pu constaté que les infirmières avaient une bonne maîtrise du geste lors des premières injections.

Devant le bon retour terrain quant au déroulement de ces réunions, devant la bonne participation en nombre des infirmières et sachant que ces réunions ont permis une bonne démonstration des avantages concurrentiels produit, il est nécessaire de continuer, voire d'intensifier les réunions régionales dans toute la France pour augmenter la diffusion de l'information auprès des infirmières et urologues.

Ces réunions ont aussi permis de conforter la très bonne image de partenaire de formation en urologie d'AstraZeneca.

3.2.1.2. Congrès Cefiec

Un congrès majeur a aussi été l'occasion de toucher un grand nombre d'infirmières.

Le Cefiec (Comité d'Entente des Formations Infirmières et Cadres) regroupe des structures de formation en soins infirmiers (IFSI) représentées pour chaque établissement par un directeur et un formateur. Il existe 310 IFSI en France.

Lors du Congrès Cefiec à Bordeaux les 13 et 14 Mai 2004, nous devions **informer les directeurs et formateurs des IFSI sur le lancement de la nouvelle forme d'injection sécurisée Zoladex SafeSystem** et sur la nouvelle technique d'injection de l'implant afin que les formateurs puissent ainsi diffuser l'information aux étudiants des différents centres de formation infirmiers. Ainsi, la présence sur ce congrès infirmier était important afin **d'éduquer le plus en amont possible** les futurs infirmiers et infirmières **sur la manipulation de Zoladex SafeSystem**.

Pour cela nous disposions de matériel promotionnel tel que des ventres mous et des démonstrateurs factices afin de pouvoir constituer des ateliers d'essai sur le stand, des totems Zoladex SafeSystem (Figure 65), des fiches posologiques infirmières ainsi que des objets promotionnels Zoladex SafeSystem (pochettes, porte clés ampoule).



Source : Totem Zoladex SafeSystem

Figure 65 : Totem Zoladex SafeSystem à disposition sur le stand du Cefiec

La présence sur le stand était très importante car c'était aussi l'occasion de pouvoir aller à la rencontre du personnel soignant, de pouvoir prendre en compte leurs remarques, leurs avis et de pouvoir aussi recueillir leurs réactions face à ce nouveau système d'injection.

Tous les formateurs et directeurs ont reconnu l'importance d'avoir au moins une fois réalisé l'injection en dehors du contexte d'administration au patient car cette injection nécessite une technique d'injection différente d'une sous cutanée classique. Dans l'ensemble on a pu constater une réaction très positive des directeurs et des formateurs concernant ce nouveau système d'injection. Cette nouvelle forme sécurisée a été très bien accueillie par le personnel soignant qui était très sensibilisé au problème des AES.

Ces personnes étaient aussi très demandeuses d'informations sur le produit et très sensible à la démarche du laboratoire concernant son implication dans les AES, et les progrès qui ont été faits concernant le nouveau système d'injection sécurisé.

Ce type de congrès a été très enrichissant car cela a requis beaucoup de relationnel avec les personnes venant s'informer sur le stand ainsi qu'une bonne organisation dans la gestion des essais d'injection afin d'en faire bénéficier un maximum de personnes ainsi que pour répondre aux attentes de chaque personne.

3.2.2. Communication

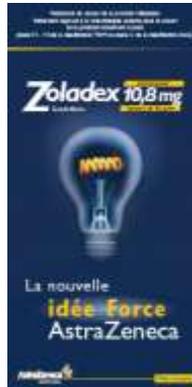
3.2.2.1. Support de communication spécifique

La cible infirmière est une **cible primordiale mais méconnue** de nos délégués par rapport aux urologues. Afin d'élaborer une communication adéquate pour cette cible, un **board infirmières** a été constitué. Ce board se compose de 5 infirmières : infirmière hospitalière et libérale, infirmière de Paris et de Province, infirmière en urologie et en cancérologie, afin que ce board soit le plus représentatif possible de la spécialité.

Ainsi, le rôle de ce board infirmières était de valider et de construire les axes de communication, la mise en place d'actions spécifiques : aide à l'élaboration et rédaction des documents spécifiquement destinés aux infirmières et de participer à l'élaboration de la stratégie adoptée pour la cible.

Voici l'élément principal diffusé grâce à ce panel :

➤ **Fiche posologique infirmière**



Source : Fiche posologique infirmière Zoladex SafeSystem

Figure 66 : Fiche posologique infirmière Zoladex SafeSystem 10.8 mg

En collaboration avec le board infirmières il est ressorti que les infirmières avaient besoin d'avoir les éléments suivants dans un seul et même document :

- le **mode d'action** des aLHRH qui s'est révélé ne pas être toujours connu des infirmières



Source : Fiche posologique infirmière Zoladex SafeSystem

Figure 67 : Fiche posologique infirmière : le mécanisme d'action de Zoladex SafeSystem

- tous les **avantages de Zoladex** (à visée administrateur et non prescripteur) au travers de la technologie de l'implant mais aussi au travers de la sécurité du geste.



Source : Fiche posologique infirmière Zoladex SafeSystem

Figure 68 : Fiche posologique infirmière : les avantages de Zoladex SafeSystem

- la présentation de la nouveauté SafeSystem



Source : Fiche posologique infirmière Zoladex SafeSystem

Figure 69 : Fiche posologique infirmière : la nouveauté SafeSystem

- les différentes étapes de l'injection afin que les infirmières puissent s'y référer à chaque fois qu'elles en ressentiront le besoin



Source : Fiche posologique infirmière Zoladex SafeSystem

Figure 70 : Fiche posologique infirmière : les étapes de l'injection

Ainsi de nombreuses fiches posologiques ont été distribuées dans les services hospitaliers mais aussi lors des congrès infirmières. La réalisation d'une fiche posologique spécialement pour les infirmières a été un très bon outil de communication et de mémorisation, les infirmières pouvant conserver ce document et le consulter.

⇒ **Ce support a fortement contribué à la bonne formation et information des infirmières quant à la maîtrise de la technique d'injection et à la bonne connaissance du produit.**

3.2.3. Information

Toutes les infirmières n'ont pas pu recevoir de formation lors des réunions infirmières régionales. Par conséquent afin de pouvoir élargir la cible touchée, des moyens de communication plus larges ont été mis en place.

3.2.3.1. Plan presse

➤ Magazines spécialisés

Un plan presse a ainsi été mis en place afin de pouvoir **informer un maximum d'infirmières en France dans un court intervalle de temps**. Plusieurs **magazines infirmiers spécialisés** ont été choisis comme support pour notre annonce presse Zoladex SafeSystem.



Figure 71 : Exemple de presse spécialisées support de l'annonce Zoladex SafeSystem

Nous avons choisi ce type de média car il possède :

- un fort impact visuel
- une forte durée de vie (en général le magazine est souvent conservé)
- une bonne sélectivité de la cible des infirmières

Il permet aussi de concevoir une forte argumentation au travers de l'annonce et d'augmenter la mémorisation du produit.

➤ **La revue USI**

La **revue USI** (Urologie et Savoir Infirmier) est la seule **revue annuelle spécifique** dans le domaine de l'urologie qui rassemble les thèmes des principales communications du congrès de l'AFIIU (Association Française des Infirmiers et Infirmières en Urologie).

Ce congrès est un congrès national annuel spécifique en urologie où participent environ chaque année plus de 900 infirmières.

Cette revue, dont le contenu est validé par l'AFIIU et l'AFU (Association Française d'Urologie) fait l'objet d'une rédaction multidisciplinaire : équipes soignantes, médicales et sociales et permet de créer un lien entre les infirmières. AstraZeneca en possède la **distribution exclusive** : USI est le plus souvent distribué lors de congrès AFU, aux médecins et infirmières par l'intermédiaire des délégués médicaux hospitaliers.

Par l'intermédiaire de cette revue, notre objectif est **d'apporter un véritable service de formation aux infirmières** et de **développer l'image d'AstraZeneca en tant que partenaire de la formation des infirmières.**

3.2.3.2. Mailing de lancement

Comme nous l'avons précédemment vu pour les urologues, un mailing de lancement a aussi été réalisé spécifiquement pour les infirmières afin de les informer sur le lancement de la nouvelle forme d'injection sécurisée de Zoladex. Ainsi toutes les infirmières de France ont été informées de ce changement. Cette cible étant les administrateurs principaux du produit, et connaissant leur influence dans le circuit de prescription des urologues, il était important de les informer au même titre que les urologues, afin que ce changement de forme ne génère ni d'échec ni de réticence au niveau de la manipulation du produit.

3.2.3.3. Numéro Vert

Grâce à l'expérience de deux pays où Zoladex SafeSystem a été lancé à ce jour : les USA et le Japon, on a pu constater que la découverte de cette nouvelle seringue a occasionné un flux d'appels d'informations sur les modalités d'injection 10 fois supérieur à la moyenne d'appels avec un pic d'appels noté entre la 6^{ème} et la 8^{ème} semaines après commercialisation du produit.

Dans ce contexte, et particulièrement dans le cadre de la prise en charge des patients atteints de cancer, favoriser le bon usage de Zoladex en facilitant l'information du personnel soignant était indispensable.

C'est pourquoi, un Numéro Vert a été mis en place pour permettre au personnel soignant **d'avoir en temps réel les réponses aux éventuels problèmes techniques rencontrés lors de l'injection de Zoladex SafeSystem** et ainsi **éviter les échecs d'administration**.

Afin que ces informations soient rendues disponibles facilement et immédiatement au moment de l'injection, le Numéro vert doit être présent sur le conditionnement externe du produit en plus de l'information délivrée par les délégués (fiche posologique infirmière) et de l'information envoyée au personnel soignant (mailing infirmière)



Source : Document interne AstraZeneca

Figure 72 : Présence du N° Vert sur le packaging de Zoladex SafeSystem 10.8 mg

Ce service est instauré depuis la date du lancement et jusqu'à fin 2004.

Soixante six pourcents des administrateurs de Zoladex étant des infirmières, il apparaît important que ce soit ces spécialistes de l'administration du produit et ces acteurs de proximité dans la vie du patient cancéreux qui soient les interlocuteurs de ce service. Par conséquent Les télé-opératrices chargées de répondre aux questions directement liées à la technique d'injection sont des infirmières.

Résultats :

Depuis son instauration, il n'y a eu que très **peu d'appels reçus directement liés à la technique d'injection et pas de problème de manipulation rencontré**. Au total nous avons eu **31 appels** qui peuvent être répertoriés de la façon suivante :

Nature de l'appelant	Thème de la question	Action
12 pharmaciens 13 infirmières 2 Médecins 4 patients	Conservation : 6 Médical : 5 Douleur à l'injection : 2 Réclamation produit : 7 Site d'injection : 1 Renseignement SafeSystem : 10 (Cotation de l'acte, Fonctionnement, Demande de documentation)	9 réponses directes des télé- opératrices 22 transferts directs aux CIM (Chargée d'information médicale)

Nous pouvons constater au vue des résultats le **faible nombre d'appels** directement liés à la technique d'injection. Ainsi, le **travail d'information et de formation des infirmières** notamment par les réunions régionales, le mailing d'information, les annonces dans la presse spécialisée, semblent avoir été efficaces car les infirmières ne rencontrent pas de problème lié au changement des modalités d'injection.

La mise en place d'une procédure de relais téléphonique a nécessité l'information et l'implication de nombreuses personnes de différents services d'AstraZeneca tels que la pharmacovigilance, la direction des affaires pharmaceutiques, l'information médicale, le service d'accueil. Il était important que chacun puisse émettre son avis concernant la faisabilité de la procédure, proposer des améliorations et apporter ses compétences dans la réalisation de ce projet au cours de réunions générales.

La participation aux réunions de mise en place du service a été très formateur car j'ai pu me rendre compte de l'importance du relationnel et de la position d'interface du Chef de Produit avec les autres services.

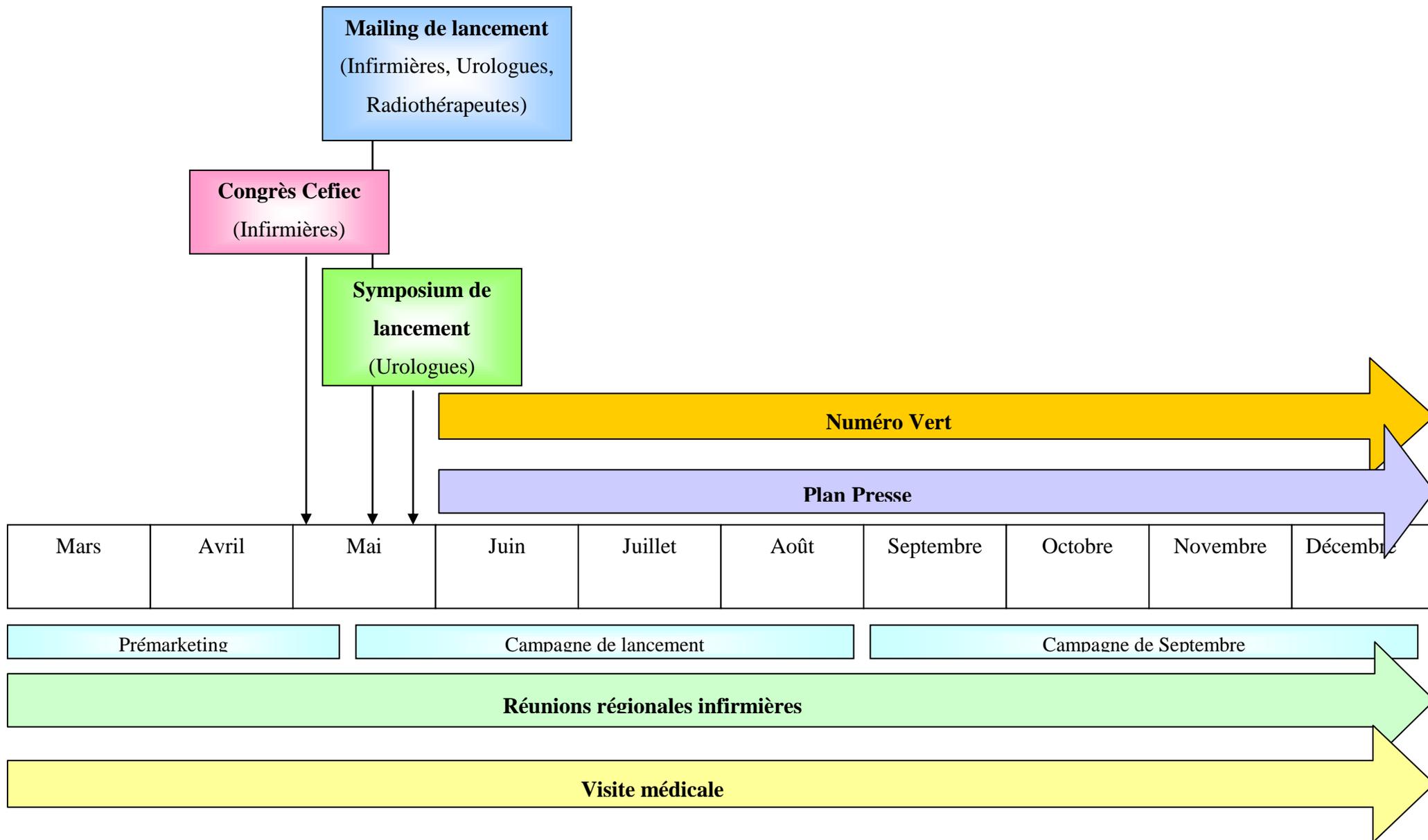


Figure 73 : Schéma récapitulatif de toutes les actions menées auprès des principales cibles

CONCLUSION

En saisissant l'opportunité de relance du produit grâce au nouveau système d'injection sécurisé, Zoladex, produit mature, a su garder une forte croissance sur son marché.

En effet, les moyens spécifiques déployés sur tous les acteurs clés de la prescription (urologues, infirmières et radiothérapeutes) ont permis à Zoladex de gagner des parts de marché et de garder une forte rentabilité : depuis 6 mois Zoladex réalise le meilleur gain de parts de marché unitaires mensuels et affiche une forte dynamique avec une évolution au dessus des 15 %.

Grâce à une opportunité technologique : une nouvelle forme d'injection sécurisée , associée à une stratégie marketing adaptée, Zoladex a pu maintenir une forte dynamique sur le marché très concurrentiel des analogues de la LHRH.

Ainsi, au travers de la mise en place de cette stratégie, le Chef de Produit doit s'adapter en permanence à l'évolution et aux opportunités du marché.

Afin d'assurer la réussite commerciale du produit dont il a la responsabilité, un Chef de Produit doit non seulement pouvoir définir des axes stratégiques et proposer les moyens nécessaires à la réalisation des objectifs mais aussi contribuer au développement des nouvelles formes ou évolutions d'autorisation de mise sur le marché (AMM) de son produit.

De plus, le Chef de Produit se situant à l'interface des études, du commercial, du développement et de la production, doit également tenir compte des exigences de chacun de ces services et les intégrer afin que son plan marketing ne rencontre d'obstacle ni en amont, ni en aval du lancement de son produit.

Enfin, il est aussi essentiel de connaître parfaitement le marché concerné par son produit afin d'anticiper les opportunités et les évolutions possibles et de connaître la concurrence actuelle et future afin de pouvoir adapter sa stratégie.

BIBLIOGRAPHIE

1. ABITEBOUL D. et al.
Incidence des accidents exposant au sang chez le personnel infirmier en France métropolitaine, 1999-2000 : Résultats d'une enquête multicentrique dans 32 hôpitaux.

2. BOLLA M. et al.
Long term results with immediate suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer. A phase III randomised trial.
Lancet 2002 ; 300 : 103-8

3. CAILLARD JF et al.
Onze années de surveillance des AES à L'assistance Publique-Hôpitaux de Paris.
Hygiènes 2003 ; XI : 108-111

4. CUSSENOT O
Histoire naturelle et facteurs pronostiques du cancer de la prostate.
Rev Prat 1994 ; 44 : 580-5

5. CUSSENOT O, FOURNIER G, MUNTZ R
Cancer de la prostate: Prévenir, Détecter et traiter, Dialogue Médecin-Malade
John Libbey Eurotext, Paris, 2003

6. CUSSENOT O, TEILLAC P
Le Cancer de la Prostate
John Libbey Eurotext, Paris, 1999

7. DUNN JE
Cancer epidemiology in populations of the United States with emphasis on Hawaiï and California and Japan.
Cancer Res 1975 ; 35:32-40.

8. FOURCADE RO
La prostate
John Libbey Eurotext, Paris, 1997

9. FRANK IN, GRAHAM SD, NABORS WL.
Urologic and male genital cancer. In : Holleb AI, Fink DJ, Murphy FP, eds. American Cancer Society textbook of clinical oncology.
Atlanta GA 30329 : The American Cancer Society Inc., 1991 ; 280-82
10. GREENLEE RT, HILL HARMON MB, MURRAY T, THUN M
Cancer statistics, 2001
Cancer J Clin 2001 ; 51 : 15-36
11. GROSCLAUDE P, MENEGOZ F, SCAFFER P et al.
Dépistage du cancer de la prostate : le cancer de la prostate est il un problème de santé publique ? Actualisation des chiffres d'incidence et de mortalité en France de 1982 à 1990.
Prog Urol 1997 ; 7 : 647-54
12. PEYROMAURE M, THIOUNN N
Indications thérapeutiques des cancers de la prostate et controverses
La revue du praticien / 2003 : 53
13. RABAUD C
Analyse du comportement du personnel soignant face aux accidents avec exposition au sang.
Hygiènes 2003 ; XI : 169-175
14. RAVERY V
Cancer de la prostate
Springer- Verlag France, Paris, 2002
15. REBILLARD X, TRETARRE B, VILLERS A
Epidémiologie du cancer de la prostate
La revue du praticien/ 2003 : 53
16. REBILLARD X, VILLERS A, RUFFION A et al. et le comité de cancérologie de l'AFU
Recommandations 2002 sur le cancer de la prostate.
Prog Urol 2002 ; 12 : 31-67
17. RIGAUD J, BOUCHOT O
Antigène spécifique de la prostate et diagnostic des cancers prostatiques
La revue du praticien / 2003 : 53

18. SAROSDY MF et al.
Endocrine effects, efficacy and tolerability of a 10.8 mg depot formulation of goserelin acetate administered every 13 weeks to patients with advanced prostate cancer
BJU Int 1999 ; 83/801-6

19. SILVERBERG E
Statistical and epidemiologic data on urologic cancer
Cancer 1987;60:692-717.

20. SOCIETE KTEST
Etude « répartition des ventes d'analogues de la LHRH par indication- rapport d'étude » -
Septembre 2002

21. TARANTOLA A
Les risques infectieux après accidents exposant au sang ou aux liquides biologiques
Hygiène 2003 ; XI :89-95

22. VILLERS A ; POMMIER P
Cancer de la prostate non métastatique. Standards, options et recommandations,
Ed John Libbey

23. VILLERS A, REBILLARD X
Chirurgie des cancers de la prostate
La revue du praticien/ 2003 : 53

24. Résumé des Caractéristiques du Produit Zoladex

25. www.astrazeneca.fr

26. www.beaufour-ipsen.com

27. www.prostate.com

28. www.takeda.fr

29. www.urofrance.org

30. www.uropage.com

Annexe 1

Classification TNM du cancer de la prostate

<p>Cancer non métastaté</p>	<p>T : Tumeur primitive Tx : LA TUMEUR PRIMITIVE NE PEUT ÊTRE ÉVALUÉE To : ABSENCE DE TUMEUR PRIMITIVE T1 : TUMEUR NON PERCUE À L'EXAMEN CLINIQUE OU NON VISIBLE EN IMAGERIE T1a : Tumeur de découverte histologique fortuite envahissant ≤ 5 % du tissu réséqué lors d'une résection de prostate T1b : Tumeur de découverte histologique fortuite envahissant plus de 5 % du tissu réséqué lors d'une résection de prostate T1c : Tumeur découverte sur des biopsies (à l'occasion d'une élévation du PSA)</p> <p>T2 : TUMEUR RESTANT LIMITÉE À LA PROSTATE T2a : Tumeur envahissant la moitié d'un lobe ou moins T2b : Tumeur envahissant plus de la moitié d'un lobe mais pas les deux T2c : Tumeur envahissant les 2 lobes</p> <p>T3 : TUMEUR AVEC EXTENSION AU DELA DE LA CAPSULE PROSTATIQUE T3a : Extension extracapsulaire unilatérale ou bilatérale T3b : Tumeur envahissant la ou les vésicule(s) séminale(s)</p> <p>T4 : LA TUMEUR EST FIXÉE OU ENVAHIT DES STRUCTURES DE VOISINAGE AUTRES QUE LES VÉSICULES SÉMINALES Col vésical, sphincter externe de la vessie, rectum, muscles élévateurs de l'anus et/ou la paroi pelvienne</p>
<p>Cancer métastaté</p>	<p>N : Adénopathies régionales Nx : GANGLIONS REGIONAUX NON EVALUABLES No : ABSENCE DE MÉTASTASE GANGLIONNAIRE REGIONALE N1 : ATTEINTE GANGLIONNAIRE RÉGIONALE</p> <p>M : Métastases à distance Mx : MÉTASTASES À DISTANCE NON ÉVALUABLE Mo : ABSENCE DE MÉTASTASE À DISTANCE M1 : MÉTASTASES À DISTANCE M1a : Adénopathies non régionales M1b : Métastases osseuses M1c : Autre site métastatique</p>

Annexe 2

Echelle d'évaluation de l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR)

ASMR I : Progrès thérapeutique majeur

ASMR II : Amélioration importante en termes d'efficacité thérapeutique
et/ou de réduction des effets indésirables

ASMR III : Amélioration modeste en termes d'efficacité thérapeutique
et/ou de réduction des effets indésirables

ASMR IV : Amélioration mineure en termes d'efficacité et/ou d'utilité au plan clinique :
(acceptabilité, commodité d'emploi, observance), complément de gamme justifié
ou avantage potentiel lié aux propriétés pharmacocinétiques ou au moindre
risque d'interactions médicamenteuses

ASMR V : Pas d'amélioration avec avis favorable à l'inscription

ASMR VI : Pas d'amélioration avec avis défavorable à l'inscription.

Nom - Prénom : MEYRAN - Gaëlle

Titre de la Thèse : Stratégie de Relance d'un Produit Mature

Résumé de la Thèse :

Toute promotion de produit s'accompagne d'une stratégie marketing adaptée en fonction de son cycle de vie. Zoladex (goséréline) commercialisé par le laboratoire AstraZeneca, est un médicament appartenant à la classe des analogues de la LHRH, indiqué dans le cancer de la prostate. Ce produit a fait l'objet de choix stratégiques de la part du laboratoire afin de lui assurer la meilleure rentabilité le plus longtemps possible.

Entrant, dans sa phase de maturité, Zoladex a pu grâce aux innovations de la technologie : une nouvelle forme d'administration sécurisée, associée à une stratégie marketing de différenciation, maintenir une forte dynamique sur le marché concurrentiel des analogues de la LHRH.

MOTS CLES : PROSTATE
ANALOGUES de la LHRH
GOSERELINE
PRODUIT MATURE
MARKETING
