

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Capucine LECENDRIER

Présentée et soutenue publiquement le 13 Décembre 2013

Retour sur la stratégie de lancement d'un produit innovant sur un marché mature en décroissance. Les ambitions d'une approche digitale, quels bénéfices pour le produit et pour Amgen ?

Président : Mr Christos ROUSSAKIS, Pr de Biologie Cellulaire et de Génétique Moléculaire, Faculté de Pharmacie de NANTES

Membres du jury: Mr Jean-Michel ROBERT, Pr de Chimie Thérapeutique, Faculté de Pharmacie de NANTES
Mr Julien FLEURENCE, Doctorant en Immunologie et Cancérologie

REMERCIEMENTS

A mon Président de thèse,

Mr Christos ROUSSAKIS,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ma thèse,
Pour vos enseignements dispensés à la Faculté de Nantes,
Pour votre accompagnement et vos conseils.

Veillez trouver ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.

A mon directeur de thèse,

Mr Jean-Michel ROBERT,

Pour avoir eu la gentillesse de suivre ma thèse,
Pour vos enseignements dispensés à la Faculté de Nantes,
Pour votre confiance, votre accompagnement et vos conseils.

Vous trouverez ici le témoignage de mon profond respect.

Au membre du jury,

Monsieur Julien FLEURENCE,

Pour avoir eu la gentillesse de suivre ma thèse.

A l'ensemble de l'équipe Amgen,

Pour votre accueil, votre sympathie, votre soutien, votre écoute,
Pour les missions confiées pendant ce stage de fin d'étude,
Pour l'expérience des plus professionnalisante réalisée auprès de vous.

A tout le corps enseignant de la faculté de Pharmacie de Nantes,

A tout le corps enseignant d'HEC Paris,

Tout particulièrement à Mme Dominique ROUZIES et Mr Jean-Michel GAUTIER.

A l'ensemble des maîtres de stage et interlocuteurs du monde officinal et industriel,

Pour vos recommandations et conseils,
Pour votre soutien.

A mes parents,

Pour ces 25 années de bonheur passées auprès de vous et pour celles à venir,
Pour votre présence et votre soutien de tous les instants,
Pour vos précieux conseils,
Pour tout ce que vous m'avez appris,
Pour votre confiance.

Merci infiniment à vous deux.

A Alexandre,

Pour tout ce que nous avons construit
Pour tout ce que nous allons construire.

Avec tout mon amour, merci.

A la petite fratrie Félix, Benjamin & Marianne,

Pour l'attention sans limite et plein de tendresse envers votre «petite sœur»,
Pour tous les moments de bonheur à venir.

A ma grand-mère ainsi qu'à toute ma famille,

A Catherine, Olivier,

Pour votre accueil chaleureux au sein de votre famille,
Pour votre gentillesse, votre générosité et votre soutien.

A mes amis d'enfance,

Marine, Pierre, Quentin et Clément,
Pour tous ces fous rires,
Pour ce portail repeint en rose.

A mes joyeux camarades des bancs de la faculté,

Thomas, Pauline, Julien, Gaëtan, Solène et Gabriel.

A la très belle promotion des IM HEC 2012,

Tout particulièrement à Anna, Béatrice, Céline, Cyril, Clotilde, Nathalie et Romain,
Pour tous les travaux de groupes que nous avons réalisés ensemble,
Pour tous ces bons moments passés ensemble à HEC.

A tous ceux avec qui j'ai passé d'excellents moments.

A la mémoire de Mr R. DESPIERRES

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	1
TABLE DES MATIERES	1
LISTE DES FIGURES.....	11
LISTE DES TABLEAUX	12
INTRODUCTION.....	13
1. LES METASTASES OSSEUSES DES CANCERS METASTATIQUES AVANCES.....	14
1.1 Le cancer du sein	14
1.1.1 Physiopathologie du cancer du sein.....	14
1.1.2 Epidémiologie du cancer du sein.....	15
1.1.3 Diagnostic du cancer du sein.....	15
1.1.4 Stadification du cancer du sein	16
1.1.5 Prise en charge du cancer du sein	16
1.1.5.1 Traitement de la maladie locorégionale	17
1.1.5.2 Traitement de la maladie métastatique récurrente	18
1.2 Le cancer de la prostate	19
1.2.1 Physiopathologie du cancer de la prostate	19
1.2.2 Epidémiologie du cancer de la prostate	19
1.2.3 Diagnostic du cancer de la prostate	20
1.2.4 Stadification du cancer de la prostate.....	20
1.2.5 Prise en charge du cancer de la prostate	21
1.2.5.1 Traitement de la maladie au stade localisé	21
1.2.5.2 Traitement de la maladie au stade localement avancé.....	21
1.2.5.3 Traitement en cas d'atteinte ganglionnaire non métastatique.....	22
1.2.5.4 Traitement du cancer de la prostate métastatique	22
1.2.5.5 Le cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC)	22
1.3 Le cancer du poumon.....	23
1.3.1 Classification du cancer du poumon	23
1.3.1.1 Cancer du poumon à petites cellules (CBPC)	23
1.3.1.2 Cancer du poumon non à petites cellules (CBNPC)	23
1.3.2 Epidémiologie du cancer du poumon.....	24

1.3.3	Diagnostic du cancer du poumon.....	24
1.3.4	Stadification du cancer du poumon	25
1.3.5	Prise en charge du cancer du poumon.....	26
1.3.5.1	Traitement du CBPC.....	26
1.3.5.2	Traitement du CBNPC	26
1.4	Les métastases : dissémination de la tumeur maligne	27
1.4.1	Définition des métastases	27
1.4.2	Le processus métastatique.....	27
1.4.3	Les sites métastatiques	28
1.4.3.1	Les sites courants de métastases.....	28
1.4.3.2	Répartition des métastases en fonction de la tumeur primitive	28
1.4.4	Les différentes métastases.....	29
1.4.4.1	Les métastases cérébrales	29
1.4.4.2	Les métastases hépatiques	29
1.4.4.3	Les métastases pulmonaires.....	29
1.4.4.4	Les métastases osseuses.....	30
1.5	Les métastases osseuses	31
1.5.1	Activité du tissu osseux sain	31
1.5.1.1	Le rôle des 4 acteurs du remodelage.....	31
1.5.1.2	Equilibre entre la formation et la résorption osseuse	31
1.5.2	L'origine de la métastase osseuse	32
1.5.2.1	Dérégulation du RANK L lors d'une métastase osseuse	32
1.5.2.2	Installation du cercle vicieux de la destruction osseuse lors d'une métastase osseuse.....	32
1.5.3	Définition des métastases osseuses.....	33
1.5.3.1	Localisation des métastases osseuses	33
1.5.3.2	Classification des métastases osseuses	33
1.5.3.3	Incidence des métastases osseuses.....	33
1.5.3.4	Bilan	34
1.5.4	Diagnostic des métastases osseuses	34
1.5.5	Le traitement des métastases osseuses.....	34

1.6	Les complications liées aux métastases osseuses	35
1.6.1	Complications osseuses liées aux métastases osseuses	35
1.6.1.1	Définition	35
1.6.1.1.1	La radiothérapie osseuse	35
1.6.1.1.2	La chirurgie osseuse	36
1.6.1.1.3	Les fractures pathologiques	36
1.6.1.1.4	La compression médullaire	37
1.6.1.2	L'hypercalcémie d'origine maligne	38
1.6.1.3	Les douleurs osseuses.....	38
1.6.2	Incidence et conséquences des SRE	39
1.6.2.1	Incidence des SRE.....	39
1.6.2.2	Survenue des SRE.....	39
1.6.2.3	Types de SRE	40
1.6.2.4	Les facteurs de risque de SRE	40
1.6.2.5	Les conséquences des SRE pour le patient	41
1.6.3	Résumé	41

2 LE MARCHÉ DES AGENTS ANTIRESORPTIFS OSSEUX EN ONCOLOGIE EN FRANCE DE 1990 A 2011..... 43

2.1	Présentation des différents protagonistes du marché des BTA en oncologie en France. 43
2.1.1	Un marché qui repose sur quatre acteurs majeurs..... 43
2.1.1.1	Bayer
2.1.1.1.1	Présentation du laboratoire Bayer
2.1.1.1.2	Aires thérapeutiques du laboratoire..... 43
2.1.1.1.3	Place des BTA dans le portefeuille produit du laboratoire
2.1.1.2	Nordic Pharma
2.1.1.2.1	Présentation du laboratoire Nordic Pharma
2.1.1.2.2	Aires thérapeutiques du laboratoire..... 44
2.1.1.2.3	Place des BTA dans le portefeuille produit du laboratoire
2.1.1.3	Novartis..... 44
2.1.1.3.1	Présentation du laboratoire Novartis..... 44
2.1.1.3.2	Aires thérapeutiques du laboratoire..... 44
2.1.1.3.3	Place des BTA dans le portefeuille produit du laboratoire
2.1.1.4	Roche

2.1.1.4.1	Présentation du laboratoire Roche	45
2.1.1.4.2	Aires thérapeutiques du laboratoire.....	45
2.1.1.4.3	Place des BTA dans le portefeuille produit du laboratoire	45
2.1.2	Les bisphosphonates, classe thérapeutique historique du marché.....	46
2.1.2.1	Rappel historique.....	46
2.1.2.2	Structure chimique	46
2.1.2.3	Classification des bisphosphonates	47
2.1.2.4	Les propriétés pharmacocinétiques des bisphosphonates.....	47
2.1.2.5	Les effets biologiques des bisphosphonates.....	48
2.1.2.5.1	Inhibition de la calcification	48
2.1.2.5.2	Inhibition de la résorption osseuse.....	49
2.1.2.5.3	L'effet anti-tumoral.....	49
2.1.2.5.4	L'effet anti-angiogénique	49
2.1.2.5.5	L'effet sur la formation osseuse.....	49
2.1.2.5.6	L'effet pro-inflammatoire.....	50
2.1.2.5.7	L'effet sur les tissus non calcifiés	50
2.1.2.6	Sécurité d'emploi des bisphosphonates.....	50
2.1.2.7	Recommandations en faveur des bisphosphonates.....	51
2.2	Le marché français des BTA en oncologie de 1990 à 2011.....	52
2.2.1	En 1990, commercialisation d'AREDIA® par Novartis, puis en 2005 OSTEPAM® par Nordic Pharma.....	52
2.2.1.1	Indication	52
2.2.1.2	Posologie, administration	52
2.2.1.3	Etudes cliniques et preuves d'efficacité	52
2.2.1.4	SWOT OSTEPAM®	53
2.2.2	En 1997et 2004, commercialisation de CLASTOBAN® et LYTOS® par Bayer et Roche ...	53
2.2.2.1	Indication	53
2.2.2.2	Posologie, administration	54
2.2.2.3	Etudes cliniques et preuves d'efficacité	54
2.2.2.4	SWOT CLASTOBAN® LYTOS®	55
2.2.3	En 2001, commercialisation de ZOMETA® par Novartis	55
2.2.3.1	Indication	55
2.2.3.2	Posologie, administration	55
2.2.3.3	Etudes cliniques et preuves d'efficacité	55

2.2.3.4	SWOT ZOMETA®	57
2.2.4	En 2003, arrivée des premiers génériques sur le marché français des BTA.....	57
2.2.4.1	Qu'est-ce qu'un générique	57
2.2.4.1.1	Définition officielle des génériques.....	57
2.2.4.1.2	Cadre réglementaire des génériques en France	57
2.2.4.2	Les indications du générique de l'acide pamidronique différent du médicament princeps.....	58
2.2.4.2.1	Acide pamidronique Hospira.....	58
2.2.4.2.2	Acide pamidronique Mylan & Ratiopharm	58
2.2.4.3	Impact de l'arrivée des génériques de l'acide pamidronique sur le marché des BTA en Oncologie en France.....	58
2.2.5	En 2005, commercialisation BONDRONAT® par Roche	59
2.2.5.1	Indication	59
2.2.5.2	Posologie, administration	59
2.2.5.3	Etudes cliniques et preuves d'efficacité	59
2.2.5.4	SWOT BONDRONATE®	60
2.3	Le marché français des BTA en oncologie en 2012.....	61
2.3.1	Bilan.....	61
2.3.1.1	Tableau récapitulatif des acteurs du marché français en oncologie	61
2.3.1.2	Utilisation des bisphosphonates.....	61
2.1.1.1	Les parts de marché.....	61
2.1.1.2	L'évolution du marché de 2010 à 2013	62
2.1.2	Quel avenir pour le marché français des BTA en oncologie ?.....	63
3.	STRATEGIE MISE EN PLACE PAR AMGEN POUR LE LANCEMENT D'UNE NOUVELLE THERAPEUTIQUE SUR LE MARCHE DES BTA EN ONCOLOGIE EN FRANCE.....	64
3.1	Contexte du marché des BTA en 2012	64
3.1.1	Un environnement économique et légal plus complexe	64
3.1.1.1	Le marché pharmaceutique mondial.....	64
3.1.1.2	Le marché du médicament en France en 2012.....	64
3.1.1.3	Un accès au marché plus complexe	65
3.1.2	Une pression concurrentielle qui va s'accroître sur le marché des BTA avec l'arrivée en 2013 de nouveaux entrants sur le marché.....	66
3.1.2.1	Le marché des génériques en France en 2012.....	66

3.1.2.2	Arrivée sur le marché de BTA des premiers génériques ZOMETA® en 2013.....	67
3.1.2.3	Impact des nouveaux entrants sur le marché.....	67
3.2	AMGEN, nouvel acteur du marché des BTA en oncologie en France.....	68
3.2.1	Présentation d'Amgen : 3 décennies d'innovation thérapeutique	68
3.2.2	Amgen en 2013.....	68
3.2.3	Amgen en France.....	69
3.2.4	La recherche Amgen : horizon vers de nouveaux traitements	69
3.2.5	Amgen Oncologie	70
3.3	Le denosumab, 1er anticorps monoclonal 100% humain du marché des BTA en oncologie en France	71
3.3.1	Le denosumab : anticorps monoclonal 100% humain anti RANKL	71
3.3.1.1	Histoire de la découverte du denosumab.....	71
3.3.1.2	Une production par génie génétique.....	71
3.3.1.3	Les effets pharmacologiques du denosumab	72
3.3.1.3.1	Mécanisme d'action	72
3.3.1.3.2	Pharmacocinétique	72
3.3.1.3.3	Effets Pharmacodynamiques.....	73
3.3.1.3.4	Immunogénicité	73
3.3.1.4	Une efficacité prouvée en oncologie	73
3.3.1.4.1	Etude STOPECK.....	74
3.3.1.4.2	Etude FIZAZI.....	75
3.3.1.4.3	Etude HENRY	77
3.3.1.5	La tolérance du denosumab	78
3.3.1.5.1	Le profil de tolérance général	78
3.3.1.5.2	Les effets secondaires d'intérêt	79
3.3.1.5.3	Populations particulières.....	80
3.3.1.6	Posologie et mode d'administration du denosumab en oncologie.....	81
3.3.2	Le denosumab, nouvelle option thérapeutique pour les patients commercialisé sous le nom de XGEVA® en France	82
3.3.2.1	Avis de la commission de transparence sur le denosumab en oncologie	82
3.3.2.1.1	ASMR & SMR	82
3.3.2.1.2	Intérêt de Santé Publique.....	83
3.3.2.2	Analyse du potentiel du denosumab	84

3.3.2.2.1	Tableau comparatif denosumab et ZOMETA®	84
3.3.2.2.2	SWOT denosumab.....	86
3.3.2.3	Commercialisation du denosumab sous le nom de XGEVA®	86
3.4	Pré-lancement de XGEVA® en France : quelle stratégie Amgen a-t-il adoptée en 2012? ..	88
3.4.1	L'objectif de la phase de pré-lancement	88
3.4.2	Mobilisation de l'ensemble de la force de vente oncologie en 2012 pour XGEVA®	88
3.4.2.1	Communication auprès de la cible en 3 temps.....	88
3.4.2.2	Mobilisation de la force de vente	88
3.4.2.3	Présence remarquée lors d'événements scientifiques.....	88
3.4.3	Timeline du pré-lancement et lancement de XGEVA®	89
3.5	La stratégie mise en place par Amgen pour le lancement de XGEVA® sur le marché des BTA en oncologie en France	90
3.5.1	L'objectif.....	90
3.5.2	Les impératifs stratégiques	90
3.5.2.1	Les impératifs stratégiques.....	90
3.5.2.2	Les axes clés et mise en œuvre de la communication.....	90
3.6	Un premier bilan est réalisé 7 mois après le lancement.....	91
3.6.1	Des ventes au-delà des objectifs fixés.....	91
3.6.2	Le marché des BTA en France en 2013.....	91
3.6.2.1	Evolution du marché des BTA en 2013	91
3.6.2.2	La répartition du marché entre les concurrents.....	92
3.6.3	Qui sont les patients XGEVA® ? Et d'où viennent-ils ?	93
3.6.4	Facteurs clés de succès et enseignements.....	93
3.6.4.1	Les facteurs clés de succès du lancement.....	93
3.6.4.2	Les enseignements du lancement.....	93
3.6.4.3	Un développement clinique prometteur.....	94
3.7	L'avenir du denosumab consolidé par les acquis du lancement	95
3.7.1	Les nouveaux objectifs	95
3.7.2	SWOT XGEVA® en 2013.....	96

4.	LES AMBITIONS D'UNE STRATEGIE DIGITALE	97
4.1	Santé : du marketing classique au début du marketing multicanal	97
4.1.1	Le marketing classique	97
4.1.1.1	Les principaux clients du marketing classique	97
4.1.1.2	Segmentation et ciblage classiques	97
4.1.1.3	La visite médicale au cœur du marketing classique	98
4.1.2	Le marketing multicanal	98
4.1.2.1	Définition	98
4.1.2.2	La force de vente.....	98
4.1.2.3	Le mailing	99
4.1.2.4	Le phoning.....	99
4.1.2.5	Internet ou le digital.....	99
4.1.3	L'environnement pharmaceutique en pleine mutation.....	99
4.1.3.1	Evolution du marché pharmaceutique français.....	99
4.1.3.2	Pression réglementaire	99
4.1.3.3	Mutation interne de l'entreprise	99
4.1.3.4	Renouvellement des professionnels de santé	100
4.1.3.5	Mutation de la visite médicale.....	100
4.1.3.6	Conclusion.....	101
4.2	Le marketing digital en 2013	102
4.2.1	Généralités	102
4.2.1.1	Les définitions	102
4.2.1.1.1	Marketing digital	102
4.2.1.1.2	<i>Digital natives vs digital immigrants</i>	102
4.2.1.1.3	<i>Owned Media, Earned Media & Paid Medias (POEM)</i>	103
4.2.1.2	Les chiffres clés internet et les réseaux sociaux en 2013	104
4.2.2	Les utilisations du digital	107
4.2.2.1	Expertise des annonceurs sur la question du digital	107
4.2.2.2	Freins et attraits à l'utilisation du digital	107
4.2.2.3	La mixité des opérations menées	107
4.2.2.3.1	Vision globale	107
4.2.2.3.2	Les opérations e-marketing directes.....	108
4.2.2.3.3	Les opérations sur le mobile	108

4.2.2.3.4	Les opérations de marketing collaboratif et participatif.....	108
4.2.3	Le digital, un nouvel outil adopté par le mass market.....	109
4.2.3.1	Le digital une présence multi-secteurs.....	109
4.2.3.2	Oasis: Succès story de la marque dans le digital.....	110
4.2.3.2.1	Histoire de la marque.....	110
4.2.3.2.2	Le renouveau d'Oasis.....	110
4.2.3.2.3	Vers l'ère des réseaux.....	111
4.3	Digital & Santé : une économie en devenir.....	113
4.3.1	Les utilisations du digital par les professionnels de santé en 2013.....	113
4.3.2	Les utilisations du digital par le grand public en 2013.....	113
4.3.3	Les utilisations du digital par les industries du médicament en 2013.....	114
4.3.3.1	Expertise des entreprises du médicament dans le digital.....	114
4.3.3.2	Les cibles des actions digitales.....	114
4.3.3.3	Les e-Tactiques des entreprises de santé en 2013.....	114
4.3.3.3.1	e-marketing.....	114
4.3.3.3.2	m-marketing.....	115
4.3.3.3.3	Les réseaux sociaux.....	116
4.3.3.4	Quatre barrières au succès du digital dans la santé.....	116
4.3.4	Les utilisations du digital chez Amgen en 2013.....	117
4.3.4.1	Benchmark opérations digitales mises en œuvre au niveau produit.....	117
4.3.4.2	<i>Business unit</i> Oncologie.....	118
4.3.4.3	<i>Business unit</i> Néphrologie et Rhumatologie.....	118
4.3.4.4	<i>Benchmark</i> opérations digitales mises en œuvre au niveau institutionnel.....	118
4.3.5	SWOT d'Amgen dans le DAS digitale en 2013.....	119
4.4	L'avenir du digital chez Amgen.....	120
4.4.1	Approche intéressante pour une communication digitale ciblée proposée par «Markentive».....	120
4.4.2	Adaptation de la proposition à Amgen pour atteindre les médecins.....	120
4.4.2.1	Les enjeux d'Amgen.....	120
4.4.2.2	L' <i>Inbound Marketing</i> répond aux besoins d'Amgen.....	120
4.4.2.3	Une approche de communication complète.....	121
4.4.2.3.1	Stratégie offline.....	121
4.4.2.3.2	Stratégie digitale.....	121

4.4.2.3.3	Stratégie de marketing de contenus	122
4.4.2.4	Les nouveaux projets Amgen pour les médecins et leur adéquation avec l' <i>Inbound Marketing</i>	122
4.4.2.4.1	Projets communautaires et plateformes collaboratives.....	122
4.4.2.4.2	Projet de plateforme collaborative	123
4.4.2.4.3	Projets institutionnels	124
4.4.3	Adaptation de la proposition à Amgen oncologie pour atteindre les patients.....	124
4.4.4	Les impératifs liés à la mise en œuvre d'une stratégie digitale au sein d'Amgen.....	125
4.4.4.1	Développer une culture digitale d'entreprise.....	125
4.4.4.2	Réallocation des ressources de communication.....	125
4.4.4.2.1	Ressources humaines	125
4.4.4.2.2	Ressources budgétaires.....	126
4.4.4.3	Mesurer l'efficacité des actions menées	126
4.4.4.3.1	Qu'est-ce que la mesure d'efficacité ?.....	126
4.4.4.3.2	Mesurer l'efficacité du <i>Paid Media</i>	126
4.4.4.3.3	Mesurer l'efficacité du <i>Owned Media</i>	127
4.4.4.3.4	Mesurer l'efficacité du <i>Earned Media</i>	127
4.4.5	Recommandations de mise en oeuvre	127
5.	CONCLUSION	128
	BIBLIOGRAPHIE	129
	RESUME	139

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Cancer canalaire infiltrant et cancer canalaire <i>in situ</i>	14
Figure 2: Anatomie et emplacement de la prostate	19
Figure 3: Cancer du poumon non à petites cellules et cancer du poumon à petites cellules.....	23
Figure 4: Le processus métastatique exemple de l'os ⁽²⁵⁾	28
Figure 5: Sites courants de métastases à distance.....	28
Figure 6: Installation du cercle vicieux de la destruction osseuse	32
Figure 7: Radiothérapie osseuse	35
Figure 8: Chirurgie osseuse	36
Figure 9: Fracture pathologique.....	37
Figure 10: Compression médullaire	37
Figure 11: Délai jusqu'au premier SRE et médiane de survie de divers cancers ^(64,66,67,68,69,70)	40
Figure 12: Fréquence des SRE par type de cancer ^(64,71)	40
Figure 13: Durée moyenne de l'hospitalisation en fonction du profil patient.....	41
Figure 14: Analogie des structures chimiques du pyrophosphate et des bisphosphonates.....	46
Figure 15: Pathologies des patients sous bisphosphonates en 2010 ⁽⁴⁵⁾	62
Figure 16: Parts de marché des bisphosphonates en 2010 ⁽⁴⁶⁾	62
Figure 17: Evolution du marché des BTA en France ⁽⁴⁷⁾	63
Figure 18: Délai moyen d'accès au marché en Europe	66
Figure 19: Schéma de l'étude STOPECK	74
Figure 20: Schéma de l'étude FIZAZI	76
Figure 21: Schéma de l'étude HENRY	77
Figure 22: Différentiel de prix XGEVA® / ZOMETA® & génériques.....	87
Figure 23: Timeline du pré-lancement et lancement de XGEVA®	89
Figure 24: Evolution de la part de marché de XGEVA® sur le marché total des BTA.....	91
Figure 25: Evolution du marché des agents antirésorptifs en France.....	92
Figure 26: Evolution des parts de marché des acteurs du marché	92
Figure 27: SWOT XGEVA® après le lancement	96
Figure 28: e-Tactiques de l'industrie pharmaceutique en 2013	115
Figure 29: Barrières à l'implémentation de digitale dans les industries de santé en 2013	117
Figure 30: SWOT d'Amgen dans le DAS digital en 2013	119
Figure 31: <i>Inbound Marketing</i>	121

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Cancer du sein, fréquence et survie par stade ⁽⁶⁾	16
Tableau 2: Cancer de la prostate, fréquence et survie par stade ⁽¹⁴⁾	21
Tableau 3: Cancer du poumon non à petites cellules, fréquence et survie par stade ⁽²²⁾	25
Tableau 4: Tumeurs primitives et leurs sites métastatiques.....	28
Tableau 5: Incidence et aspect de la métastase osseuse par type de tumeur primitive ^(32,45,46,47)	34
Tableau 6: Incidence des métastases osseuses et des SRE par type de cancer	39
Tableau 7: Structure chimique des bisphosphonates utilisés en clinique	47
Tableau 8: SWOT OSTEPAM®	53
Tableau 9: SWOT CLASTOBAN® & LYTOS®	55
Tableau 10: SWOT ZOMETA®	57
Tableau 11: SWOT BONDRONATE®	60
Tableau 12: Récapitulatif des Bisphosphonates en oncologie.....	61
Tableau 13: Utilisation des bisphosphonates IV pour le traitement des métastases osseuses.....	61
Tableau 14: Profil de tolérance générale	79
Tableau 15: Intérêt pour la santé publique.....	83
Tableau 16: Comparaison XGEVA versus ZOMETA ^(14,20)	85
Tableau 17: SWOT denosumab	86
Tableau 18: Le développement clinique de XGEVA®	94
Tableau 19: La révolution du marketing digital.....	102
Tableau 20: <i>Owned, Paid, Earned Medias</i>	103

INTRODUCTION

Le secteur pharmaceutique connaît un certain nombre de mutations et évolue depuis quelques années dans un contexte économique global peu favorable. En effet, une crise de l'innovation est constatée dans le milieu de la santé, conduite par une augmentation considérable des coûts de développement, des expirations de brevets, un durcissement réglementaire et un déficit d'image liés à des scandales sanitaires. Pour faire face, les industries de santé réduisent leurs coûts, notamment de développement et de vente et sont à la recherche de nouveaux relais de croissance.

Le marketing digital, ou Marketing 3.0, est une nouvelle arme de communication déjà fortement implémentée dans les autres industries. Le marketing digital représente pour les industriels de santé une nouvelle façon de communiquer de manière pérenne et efficace, en accord avec la réglementation et le contexte économique. Cependant, à l'inverse des secteurs du luxe et de la grande distribution, l'industrie pharmaceutique en France ne tire pas encore pleinement parti du digital.

En 2013, Amgen est reconnu comme étant un acteur majeur du monde des biotechnologies. Son activité de recherche florissante lui permet de bénéficier aujourd'hui d'une image innovante. Le dernier né de la recherche Amgen est un anticorps monoclonal 100% humanisé, le denosumab ou XGEVA[®], mis sur le marché en France en Janvier 2013. Six mois après la mise sur le marché de cette nouvelle molécule, le premier bilan souligne le succès du lancement en France.

Bien que les prévisions assurent un avenir prometteur pour XGEVA[®], celui-ci doit cependant faire face à une nouvelle concurrence, des contraintes réglementaires et économiques intensifiées ainsi qu'à une réduction importante de la force de vente.

Ce travail a pour objectif d'évaluer dans quelle mesure le déploiement d'une stratégie digitale, pour le produit et pour Amgen, peut-il être appréhendé comme vecteur de croissance et de création de valeur.

Après une présentation de l'environnement thérapeutique et du contexte concurrentiel, nous aborderons l'histoire du denosumab depuis sa recherche jusqu'à sa commercialisation. Dans un dernier temps nous nous intéresserons au marketing digital, en général puis appliqué secteur de la santé, afin d'établir des hypothèses et des recommandations de travail.

1. LES METASTASES OSSEUSES DES CANCERS METASTATIQUES AVANCES

Trois tumeurs solides, parmi les plus incidentes, induisent fréquemment des métastases osseuses: le cancer du sein, le cancer de la prostate et le cancer du poumon.

1.1 Le cancer du sein

1.1.1 Physiopathologie du cancer du sein

Il existe différents types de cancer du sein, les plus fréquents sont les adénocarcinomes que l'on retrouve dans 95% des cas. Le cancer du sein prend naissance dans le tissu mammaire, soit dans les glandes productrices de lait, dénommées lobules, soit dans les canaux galactophores qui relient les lobules au mamelon. Pour cette raison, le cancer du sein peut-être classé en deux catégories :

- Le cancer du sein lobulaire ;
- Le cancer du sein canalaire⁽¹⁾.

Parallèlement, il existe deux grandes catégories de cancer du sein :

- Cancer du sein non invasif (*in situ*): dans lequel les cellules cancéreuses, n'ayant pas franchi la membrane basale, sont présentes uniquement dans les canaux et lobules. On décrit deux types de cancer *in situ* : le carcinome lobulaire *in situ* (CLIS) et le carcinome canalaire *in situ* (CCIS) le plus fréquent;
- Cancer invasif (infiltrant): dans lequel les cellules cancéreuses ont infiltré le tissu qui entoure les canaux et lobules⁽¹⁾. Seuls les cancers invasifs produisent des métastases dans des sites à distance par infiltration des cellules cancéreuses dans le système lymphatique et sanguin. On parle alors de cancer du sein métastatique.

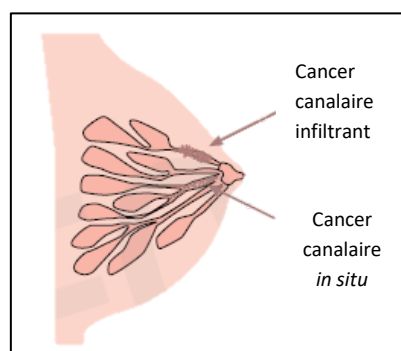


Figure 1: Cancer canalaire infiltrant et cancer canalaire *in situ*

A noter, que l'on distingue le cancer du sein d'emblée métastatique, qui concerne moins de 10% des cas, du cancer du sein traité au stade primaire et qui rechute sous forme métastatique (30-50% des patientes)⁽²⁾.

1.1.2 Epidémiologie du cancer du sein

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme avec, suivant les estimations, 1,38 millions de nouveaux cas de cancer diagnostiqués dans le monde en 2008, soit 23% de tous les cancers⁽³⁾.

En France, le nombre de nouveaux cas de cancer par an est en constante augmentation. En effet les projections de l'Institution Nationale de Veille Sanitaire (InVS) évaluent à 53 000 nouveaux cas de cancer du sein en France en 2011, soit 33% des cancers féminins^(1,3). Parallèlement, on observe, en France, une diminution de son taux de mortalité, avec en 2011 un nombre de décès liés à la maladie estimé à 11 358 par an⁽⁴⁾. Ces évolutions inverses s'expliquent en partie par le dépistage organisé, depuis 2004, ayant amené à des diagnostics plus précoces, mais aussi par l'amélioration de l'efficacité des traitements disponibles. On estime que 85 % des patientes sont encore en vie 5 ans après le diagnostic, tout âge et tous stades confondus^(3,4).

Il est important de souligner que le cancer du sein peut aussi survenir chez l'homme. En effet moins de 1% des diagnostics de cancer du sein dans le monde sont établis chez l'homme. Le cancer du sein chez l'homme est rare, en effet il représente 0,5% des cancers masculins^(1,3,5).

1.1.3 Diagnostic du cancer du sein

Le cancer du sein entraîne peu de signes cliniques durant les premiers stades de la maladie, il est en effet asymptomatique⁽³⁾ lorsque la tumeur est petite et potentiellement curable. Ces tumeurs sont habituellement détectées, en dehors de toutes expressions cliniques, au cours d'un dépistage de routine par une mammographie⁽¹⁾. Ce dépistage, dans le cadre du plan cancer, est proposé tous les deux ans chez les femmes âgées de 50 à 74 ans^(1,3). Pour les femmes dont une parente (mère, sœur, tante) a développé un cancer du sein avant 50 ans, et d'autant plus lorsqu'une mutation génétique associée a été identifiée, un suivi régulier, hors dépistage, est particulièrement important (mammographie, échographie et IRM mammaires)⁽³⁾. Le cancer du sein peut également être suspecté devant des éléments cliniques évocateurs, notamment la palpation d'une tumeur mammaire, la présence d'un écoulement mamelonnaire, la présence d'une rétraction cutanée ou la découverte d'une adénopathie axillaire⁽⁴⁾.

Par la suite, le diagnostic du cancer du sein est confirmé par un examen anatomopathologique. Cette étape consiste à prélever un échantillon de tissu pour diagnostic soit par cytoponction, ou par biopsie au trocart, ou encore par une intervention chirurgicale pour enlever la masse et l'analyser⁽⁴⁾.

1.1.4 Stadification du cancer du sein

A l'issu du bilan initial, le stade de la maladie est établi. Il a une signification pronostique et permet d'orienter la stratégie thérapeutique. Le système stadification le plus couramment utilisé pour les tumeurs solides est le système TNM de l'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC)⁽³⁾. Cette classification est définie en fonction du:

- « T », indique la taille de la tumeur primitive et son degré de dissémination à l'intérieur du sein ; un nombre de 0 à 4 est attribué.
- « N » indique l'absence (N0) ou la présence (N1-N3) d'implication des ganglions lymphatiques.
- « M » indique l'absence (M0) ou la présence (M1) de métastases à distances.

La stadification TNM est complétée par un bilan préthérapeutique afin d'identifier les comorbidités de la patiente (âge de la patiente, le niveau d'expression des récepteurs hormonaux et HER2) et la faisabilité des différents traitements⁽⁴⁾. Le bilan préthérapeutique permet, par la suite, la classification du cancer du sein en quatre stades. Il est ici important de noter que le taux de survie diminue avec l'augmentation du stade de la maladie⁽⁶⁾.

Stade	Distribution des stades	Taux de survie relatif à 5 ans
Local	60%	98%
Régional	33%	84%
Métastatique ou à distance	5%	23%
Inconnu	2%	58%

Tableau 1: Cancer du sein, fréquence et survie par stade⁽⁶⁾

1.1.5 Prise en charge du cancer du sein

La prise en charge thérapeutique est définie en accord avec la patiente sur la base de l'avis rendu en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) en tenant compte de la situation de la patiente et en s'appuyant sur des référentiels de bonne pratique^(4,5). Les choix thérapeutiques, pour le cancer du sein, reposent sur le stade de la maladie et sur les caractéristiques biologiques de la tumeur^(1,6).

Il existe trois modalités thérapeutiques principales, qui peuvent être utilisées seules ou en association, selon la situation :

- La chirurgie
- La radiothérapie
- Le traitement systématique : la chimiothérapie, l'hormonothérapie, la thérapie ciblée.

1.1.5.1 Traitement de la maladie locorégionale

Le traitement d'un cancer du sein non métastatique repose sur la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie et l'hormonothérapie.

La chirurgie est le traitement de référence du cancer du sein. Elle a pour objectif de retirer la tumeur primitive, qui sera analysée par un anatomopathologiste pour confirmer le diagnostic de malignité, préciser le stade d'évolution et recueillir des éléments nécessaires au choix du traitement en postopératoire^(1,3). Les femmes atteintes d'un cancer du sein à un stade précoce peuvent subir une tumorectomie (chirurgie conservatrice) ou une mastectomie (chirurgie non conservatrice), en fonction de la taille de la tumeur, de l'ampleur de la maladie et des préférences de la patiente^(1,3,4). En cas de carcinome infiltrant, la chirurgie mammaire s'accompagne d'un geste chirurgical axillaire homolatéral afin de rechercher d'éventuels foyers secondaires^(3,4).

La radiothérapie (RT) est un traitement locorégional utilisant des radiations à haute énergie pour détruire les cellules cancéreuses et empêcher leur développement. Le plus souvent la RT est utilisée après l'opération pour détruire les cellules cancéreuses qui auraient pu échapper au geste chirurgical. Après une chirurgie conservatrice, une irradiation locale des glandes mammaires est indiquée pendant 5 à 7 semaines, afin d'éradiquer toutes cellules cancéreuses résiduelles et de réduire le risque de récurrence locale^(1,3,4). Dans certains cas, la RT peut être préopératoire. Elle a alors pour objectif de diminuer la taille de la tumeur et de proposer à la patiente une chirurgie conservatrice.

Les traitements médicamenteux généraux ont pour objectif d'éviter d'éventuelles rechutes après la chirurgie et peuvent être associés à la radiothérapie en tant que traitement adjuvant. Dans certains cas, ils peuvent être utilisés en première intention pour réduire le volume tumoral permettant éventuellement de conserver le sein : on parle de chimiothérapie néo-adjuvante⁽⁴⁾. Pour les carcinomes infiltrant les traitements de référence sont la chimiothérapie et l'hormonothérapie. L'indication et le choix du traitement sont à discuter en fonction des facteurs pronostiques et des facteurs prédictifs de réponses au traitement⁽⁴⁾.

L'hormonothérapie, comme traitement adjuvant, a pour objectif de limiter les risques de récurrence en empêchant les cellules tumorales de recevoir les hormones nécessaires à leur développement. Pour réagir à une hormonothérapie, le cancer doit être hormono-sensible. Ainsi, l'hormonothérapie est utilisée seulement chez les femmes dont les tumeurs expriment des récepteurs hormonaux (RH), aux œstrogènes et/ou de la progestérone^(1,3). L'hormonothérapie est généralement administrée après la chimiothérapie et la radiothérapie⁽⁴⁾. L'hormonothérapie peut être utilisée dans certains cas avant l'opération pour réduire la taille de la tumeur et permettre une chirurgie conservatrice: néo-adjuvante. On distingue trois types d'hormonothérapie : les anti-œstrogènes, les anti-aromatases et les suppresseurs de la synthèse ovarienne des œstrogènes^(1,3,4).

1.1.5.2 Traitement de la maladie métastatique récurrente

Un stade avancé ou métastatique requiert généralement un traitement systémique. Celui-ci repose sur un traitement médical comme l'hormonothérapie et/ou la chimiothérapie associée à une thérapie ciblée. Un traitement locorégional doit être envisagé chez les patientes en état de rémission de leur maladie métastatique. L'objectif du traitement systémique est de permettre une stabilisation de la maladie avec amélioration de la qualité de vie, voir des rémissions plus ou moins prolongées sur plusieurs années^(4,7).

1.2 Le cancer de la prostate

1.2.1 Physiopathologie du cancer de la prostate

La prostate est une glande de l'appareil génital masculin dont la fonction est de sécréter une partie du liquide séminale, constitutif du sperme, et de le stocker. La prostate entoure l'urètre au-dessus de la vessie en avant du rectum. Elle se compose d'une zone de transition développée autour de l'urètre prostatique et d'une zone périphérique qui entoure la zone de transition. On connaît de nos jours trois affections de la prostate : l'hypertrophie bénigne de la prostate, la prostatite et le cancer de la prostate. ⁽⁸⁾

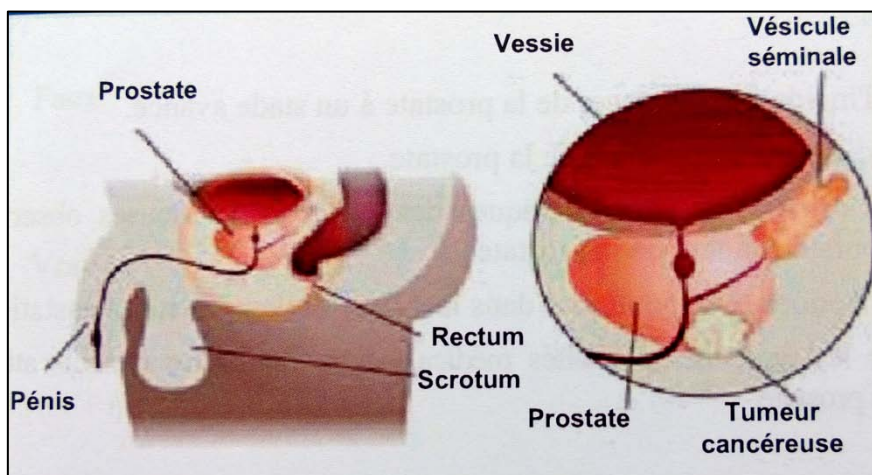


Figure 2: Anatomie et emplacement de la prostate

Le cancer de la prostate se développe dans 70% des cas dans la zone périphérique, la tumeur est alors souvent palpable au toucher rectal. Et dans 30% des cas, la tumeur se développe dans la zone de transition. Le cancer prostatique est multifocal, ainsi le traitement doit porter sur l'ensemble de la glande dans les formes locales.

1.2.2 Epidémiologie du cancer de la prostate

Le cancer de la prostate constitue un problème de santé publique important. En France, il se situe au premier rang des cancers chez l'homme, avec une estimation à plus de 71 000 nouveaux cas en 2011⁽⁹⁾. Son incidence est en forte augmentation en raison de l'effet combiné: du vieillissement de la population, de l'amélioration de la sensibilité des techniques de diagnostic et de la diffusion du dépistage par dosage du PSA (Antigène Spécifique de la Prostate)⁽⁹⁾. Parallèlement, on observe une diminution de son taux de mortalité du fait notamment de l'amélioration de l'efficacité des traitements. La mortalité est évaluée en France à 8 685 décès par an. La survie relative à 5 ans est estimée à plus de 80%⁽⁹⁾ et l'histoire de la maladie longue de 10 à 15 ans, expliquent la proportion majoritaire de patients âgés (plus de 70 ans) et très âgés (plus de 80 ans), au stade métastatique.

1.2.3 Diagnostic du cancer de la prostate

Au stade précoce de la pathologie, le cancer de la prostate est asymptomatique. Son diagnostic est établi face^(9,10,11,12) :

L'examen clinique est le toucher rectal qui permet de suspecter le cancer avant l'apparition des signes cliniques. L'objectif du toucher rectal est de détecter une excroissance en périphérie prostatique, toutefois l'absence d'excroissance n'exclut pas le cancer.

Le dosage du marqueur sérique est généralement réalisé en complément de l'examen clinique. Le PSA est une protéine synthétisée par la prostate et normalement retrouvée dans le sang. Chez la plupart des hommes en bonne santé le taux de PSA est inférieur à 4 ng/mL de sang. Les taux sériques sont corrélés à l'âge et au volume de la prostate, mais pas nécessairement à la présence d'un cancer. La principale raison de l'augmentation du PSA sérique est représentée par les différentes affections prostatiques, qu'il s'agisse d'un cancer de la prostate, d'une prostatite, ou d'une hyperplasie bénigne de la prostate. De manière générale, plus le taux de PSA est élevé plus le risque de cancer de la prostate est grand, ainsi les experts s'accordent à dire qu'une valeur supérieure à 4 ng/mL doit entraîner la réalisation d'un examen complémentaire.

La biopsie prostatique: Le diagnostic du cancer de la prostate est confirmé par l'examen anatomopathologique. La biopsie, examen complémentaire de référence, peut être demandée devant une anomalie constatée au toucher rectal et/ou une élévation du PSA sérique total. Des signes urologiques ou généraux peuvent également être associés. La biopsie prostatique consiste à prélever des fragments de tissu prostatique à l'aide d'une aiguille par voie rectale et sous anesthésie locale.

Le bilan d'extension est effectué que s'il peut avoir une incidence sur la prise en charge du patient⁽⁹⁾.

1.2.4 Stadification du cancer de la prostate

A l'issue du bilan initial, le stade clinique est établi et permet d'orienter la stratégie thérapeutique. Il existe plusieurs systèmes de classification dans le cadre du cancer de la prostate :

- Le système de stadification TNM de AJCC^(9,12) vu précédemment;
- La classification de d'Amico des formes localisées : cette classification établit trois sous-groupes de cancers de la prostate selon le risque de rechute à 10 ans après un traitement local: risque faible, risque intermédiaire et risque élevé. Le score de d'Amico est défini selon les principaux facteurs de pronostic : les données du toucher rectal, du

score de Gleason et du taux de PSA⁽⁹⁾. A noter que le score de Gleason est un indice histopronostique utilisé pour définir l'agressivité de la tumeur et est fondé sur son degré de différenciation;

- Le dernier système de stadification révèle la signification pronostique du stade de la maladie. Il est important de souligner que le taux de survie diminue avec l'augmentation du stade de la maladie⁽¹⁴⁾.

Stade	Distribution des stades	Taux de survie relatif à 5 ans
Local	80%	100%
Régional	12%	100%
Métastatique ou à distance	4%	30%

Tableau 2: Cancer de la prostate, fréquence et survie par stade⁽¹⁴⁾

1.2.5 Prise en charge du cancer de la prostate

La stratégie de prise en charge est définie en accord avec le patient et en lien avec le médecin traitant sur la base de l'avis rendu en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)⁽⁹⁾. Les stratégies thérapeutiques sont définies en fonction de la stadification du cancer, des caractéristiques du patient et des préférences du patient⁽⁹⁾.

1.2.5.1 Traitement de la maladie au stade localisé

Chez la plupart des patients diagnostiqués avec un cancer de la prostate, la maladie est détectée à un stade précoce grâce au dépistage. Etant donné que les cas de cancer de la prostate d'évolution lente sont nombreux, tous les patients ne nécessitent pas un traitement immédiat. Dans ce contexte, les décisions thérapeutiques reposent sur l'espérance de vie projetée, la présence d'une comorbidité, les effets secondaires potentiels du traitement et les préférences du patient.

Les options thérapeutiques dans le cadre d'une maladie à un stade précoce sont ⁽⁹⁾:

- La chirurgie : prostatectomie
- La radiothérapie
- Le traitement systémique par hormonothérapie
- La surveillance : évaluation régulière de l'évolution de la maladie

1.2.5.2 Traitement de la maladie au stade localement avancé

Le traitement de référence, pour les formes localement avancées, consiste en une radiothérapie de la loge prostatique étendue aux aires ganglionnaires pelviennes, associée à une hormonothérapie d'une durée de 3 ans⁽⁹⁾.

1.2.5.3 Traitement en cas d'atteinte ganglionnaire non métastatique

L'hormonothérapie précoce de longue durée est le traitement de référence en cas d'atteinte ganglionnaire⁽⁹⁾.

1.2.5.4 Traitement du cancer de la prostate métastatique

La suppression androgénique par castration chirurgicale est le traitement standard de première ligne. L'initiation précoce ou secondaire, d'un analogues LHRH ou d'un antagoniste LHRH, sera discutée en cas d'atteinte ganglionnaire, ou instaurée précocement en cas de symptômes osseux⁽⁹⁾.

1.2.5.5 Le cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC)

Le cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC)⁽¹¹⁾ est défini par une reprise évolutive biologique (élévation du PSA) et clinique (augmentation du nombre de métastases et des douleurs), alors que l'hormonosuppression est maintenue et que la testostéronémie est effondrée. Elle survient dans un délai de 18 à 24 mois après la mise en route de la privation androgénique chez le patient métastatique. Avant de proposer une chimiothérapie, il est actuellement recommandé de disposer d'au moins deux augmentations successives du PSA au-dessus de la référence antérieure ($>5 \text{ ng.mL}^{-1}$). En parallèle, une thérapeutique palliative peut être mise en place afin d'améliorer la qualité de vie du patient.

1.3 Le cancer du poumon

1.3.1 Classification du cancer du poumon

Il existe deux grands types de cancer du poumon dont l'aspect des cellules cancéreuses diffère:

- Cancer du poumon à petites cellules (CBPC);
- Cancer du poumon non à petites cellules (CBNPC).

Il est important de distinguer CBPC et CBNPC, car ces deux types cellulaires se comportent très différemment dans la progression du cancer et dans leur sensibilité au traitement⁽¹⁷⁾.

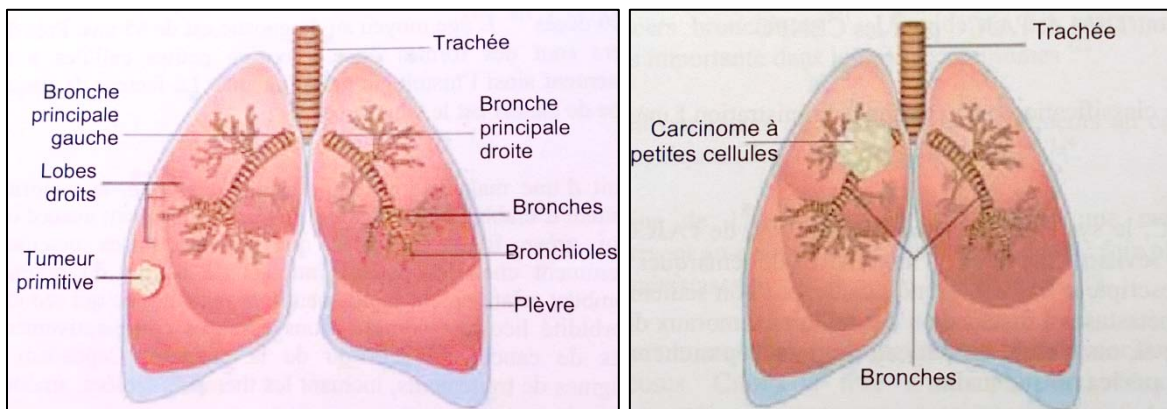


Figure 3: Cancer du poumon non à petites cellules et cancer du poumon à petites cellules

1.3.1.1 Cancer du poumon à petites cellules (CBPC)

Le CBPC représente 20% des cancers bronchiques^(15,16,17). D'origine neuro-endocrine, le CBPC se développe fréquemment dans les parties centrales du thorax et ne possède aucun sous-type. La prise en charge du CBPC dépend largement de sa localisation, selon qu'il soit confiné dans le thorax ou qu'il soit disséminé dans des sites à distance. Le CBPC étant un cancer d'évolution rapide et à forte capacité métastatique, la plupart des patients sont diagnostiqués d'emblée avec une forme disséminée.

1.3.1.2 Cancer du poumon non à petites cellules (CBNPC)

Le CBNPC représente environ 80% des cancers bronchiques^(15,16,17). Le CBNPC se sous-divise, en fonction de l'histologie, en carcinomes épidermoïdes, adénocarcinomes et carcinomes à grandes cellules⁽¹⁶⁾. Le CBNPC se situe plutôt à la périphérie du poumon, et sa capacité à exprimer des symptômes dépend de la taille, du siège de la tumeur et de l'ampleur de la dissémination.

1.3.2 Epidémiologie du cancer du poumon

Le cancer du poumon est le cancer le plus fréquent dans le monde, depuis plusieurs décennies. En 2008, le nombre de nouveaux cas estimés s'élevait 1 610 000, soit 12,7% des nouveaux cas de cancer diagnostiqués. Il était également la cause la plus fréquente de décès par cancer, avec 1,38 millions de décès (18,2% du total).

En France en 2011, l'incidence du cancer du poumon a été évaluée, par estimation de l'InVS, à 39 500 nouveaux cas avec une mortalité estimée de 29 100 décès⁽¹⁸⁾. L'âge moyen au diagnostic est de 67 ans chez l'homme et de 68 ans chez la femme. Près de 75 % des cancers du poumon surviennent chez l'homme. Alors que l'on observe une diminution de l'incidence chez l'homme, liée à une diminution de consommation tabagique, l'incidence continue d'augmenter chez la femme (entre 2000 et 2005 : -0,5 % par an vs +5,8%).

Les facteurs de risque du cancer du poumon sont multiples. L'exposition à la fumée de tabac est responsable de près de 90% des cancers du poumon, puis viennent les expositions professionnelles et facteurs environnementaux. Les effets du tabagisme passif sur la santé des non-fumeurs sont désormais bien établis. Ainsi le risque de cancer du poumon chez un non-fumeur exposé continuellement à la fumée des autres est augmenté de 26 % à 30%. On estime à quelques milliers, le nombre de morts par an liés au tabagisme passif, principalement par affections cardiovasculaires.^(16,19,20)

1.3.3 Diagnostic du cancer du poumon

La plupart des personnes atteintes de cancer du poumon présentent des symptômes qui conduisent au diagnostic^(16,15,19,21) :

- **Des symptômes d'obstruction bronchique** sont évocateurs d'un cancer du poumon et sont présents dans 50 % des cas. Cela peut se traduire par une toux persistante, avec quintes et sans cause apparente, pneumonie, essoufflement d'apparition récente, douleur au niveau du thorax ou des épaules, crachats purulents ou sanglants (hémoptysie), infections broncho-pulmonaires récidivantes mal contrôlées par les antibiotiques ;
- **Des symptômes d'envahissement local** peuvent également être présents : douleur pariétale, dyspnée, syndrome cave supérieur, dysphonie ;
- **Des symptômes liés à la présence d'une ou de plusieurs métastase(s)** de siège cérébral osseux, hépatique, cutané, surrénalien ou ganglionnaire médiastinal ou susclaviculaire peuvent également être associés.

Devant une suspicion clinique, le diagnostic d'un cancer du poumon s'établit sur la base de plusieurs bilans^(15,21) :

- **Les examens biologiques** systématiques sont l'hémogramme, l'ionogramme complet, la clairance calculée de la créatinine, la calcémie, le bilan hépatique, le taux de prothrombine, le temps de céphaline avec activateur;
- **Le bilan d'imagerie initiale** comprend une radiographie du thorax et un scanner thoraco abdominal;
- **Un examen anatomopathologique** par biopsie confirme le diagnostic et précise le type histologique de la tumeur, voir le sous-type dans le cas d'un CBNPC.

Un fois le diagnostic établi sur une preuve histologique il est nécessaire de réaliser un bilan pré-thérapeutique⁽¹⁵⁾. Ce bilan apprécie l'extension de la maladie ainsi que l'opérabilité du patient. Il permet de définir le stade de la maladie et de choisir le traitement le plus adapté défini lors de réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

1.3.4 Stadification du cancer du poumon

Du fait d'une maladie longtemps asymptomatique, la majorité des patients présentent d'emblée une maladie à un stade localement avancé ou métastatique.

Deux systèmes de stadification sont utilisés pour le cancer du poumon :

- Système de classification du *Veterans Administration Lung Group* pour le CBPC;
- Classification TNM de l'AJCC pour les BCNPC⁽²²⁾ vue précédemment.

Dans le stadification des CBPC, les patients sont classés comme suit :

- **Forme localisée au thorax** : maladie confinée à l'hémithorax ipsilatéral et pour laquelle l'ensemble des lésions peut-être pris dans un seul champ de radiothérapie;
- **Formes disséminées** : dissémination de la maladie au-delà des hémithorax ipsilatéraux, incluant envahissement pleural malin et/ou métastases hématogènes.

Dans le CBNPC, la survie est fortement corrélée au stade de la maladie au diagnostic et de sa prise en charge⁽²²⁾.

Stades	Fréquence au diagnostic	Survie relative à 5 ans
Cancer localisé (I & II)	15-30%	52,6%
Cancer localement avancé (III)	20%	23,7%
Cancer métastatique (IV)	40-55%	3,8%

Tableau 3: Cancer du poumon non à petites cellules, fréquence et survie par stade⁽²²⁾

1.3.5 Prise en charge du cancer du poumon

Le choix du traitement par l'oncologue dépend, du type histologique (CBPC ou CBNPC), de l'extension de la maladie, des critères anatomopathologiques et des comorbidités du patient. La décision thérapeutique est définie, en accord avec le patient, lors des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) en s'appuyant sur des référentiels de bonne pratique⁽¹⁵⁾.

1.3.5.1 Traitement du CBPC

Le pronostic de la maladie est corrélé à la rapidité de prise en charge thérapeutique. La chimiothérapie et la radiothérapie (RT) sont les traitements de choix pour la plupart des patients. Les rares patients dont la maladie est opérable peuvent bénéficier d'une intervention chirurgicale⁽¹⁵⁾.

Pour les CBPC à un stade localisé l'objectif thérapeutique est la guérison. Les patients sont traités à la fois par chimiothérapie et RT. Pour les CBPC à un stade disséminé l'objectif thérapeutique est palliatif et vise à prolonger la vie. La chimiothérapie est généralement la seule modalité de traitement utilisée pour les CBPC à un stade disséminé même si la RT peut également être indiquée pour des patients avec une métastase isolée.

1.3.5.2 Traitement du CBNPC

Chez les patients atteints d'une maladie à un stade local la chirurgie peut être envisagée pour enlever la tumeur primitive. Elle sera suivie le plus souvent d'une chimiothérapie adjuvante, selon le stade et la réussite de l'intervention chirurgicale.

Le traitement est plus compliqué pour les patients atteints de CBNPC localement avancé. Certains patients sont opérables et bénéficieront classiquement d'une chimiothérapie adjuvante plus ou moins associée à une RT. D'autres sont inopérables et bénéficieront si leur état général le permet, d'une RT et d'une chimiothérapie concomitante⁽¹⁵⁾.

Au stade métastatique, la chimiothérapie est largement utilisée pour le traitement des CBNPC. La chirurgie a un rôle mineur dans ce contexte et est réservée aux patients présentant une lésion unique métastatique. De même, la RT peut être utilisée dans le CBNPC métastatique en présence d'une lésion métastatique distincte qui se prête à un traitement local. Pour la majorité des patients un traitement systémique est recommandé, s'ils sont à même de le tolérer⁽²²⁾.

1.4 Les métastases : dissémination de la tumeur maligne

1.4.1 Définition des métastases

La cause majeure de décès des patients cancéreux est liée à la présence de métastases localisées au sein d'organes distants de la tumeur solide primitive. Ce processus, dit processus métastatique, représente généralement la phase la plus préoccupante de l'évolution du cancer et constitue la phase ultime de la progression tumorale.

Le terme métastase est utilisé pour définir un cancer ayant migré de son foyer d'origine et qui se développe dans un nouvel emplacement sans lien direct avec l'emplacement d'origine. La métastase peut également être dénommée « tumeur maligne secondaire » en opposition à la tumeur primitive.

Les cellules cancéreuses retrouvées au niveau du site métastatique sont identiques à celles de la tumeur primitive, mais la différenciation peut être plus poussée ou au contraire moindre. Cette analogie de structure permet, si la métastase est le premier signe de cancer, d'orienter les investigations vers l'organe d'origine. Cette analogie est également à prendre en compte lors de l'établissement de la thérapeutique.

1.4.2 Le processus métastatique

La tumeur primitive peut se développer et progresser en envahissant directement des structures voisines, mais ce processus ne donne pas forcément lieu à des métastases à distance.

Le processus métastatique n'est pas aléatoire, il se compose en deux grandes étapes essentielles pour l'implantation d'une métastase sur un nouveau site^(23,24) :

- La migration à partir de la tumeur primitive:
 - ✓ Envahissement du tissu environnant;
 - ✓ Pénétration dans les vaisseaux sanguins et lymphatiques;
 - ✓ Transport des cellules cancéreuses dans l'organisme via le système vasculaire.
- La colonisation d'un nouveau site:
 - ✓ Sortie du système vasculaire;
 - ✓ Fixation dans le nouveau tissu;
 - ✓ Adaptation au microenvironnement.

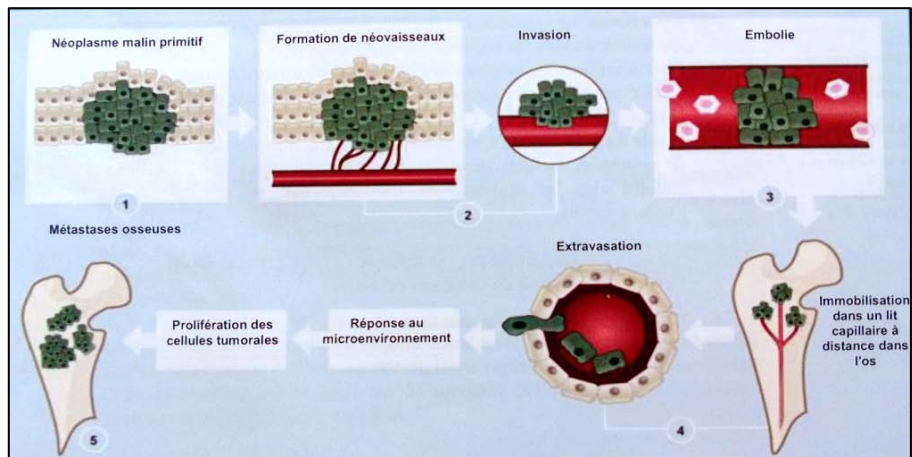


Figure 4: Le processus métastatique exemple de l'os⁽²⁵⁾

1.4.3 Les sites métastatiques

1.4.3.1 Les sites courants de métastases

En général, les sites les plus courants de la dissémination métastatique d'un cancer sont le foie, les poumons, les os et le cerveau⁽²⁹⁾. Toutefois, les différents types de tumeurs peuvent avoir des modèles différents de localisation métastatique.

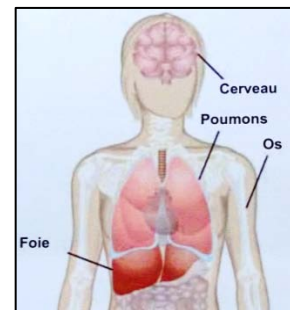


Figure 5: Sites courants de métastases à distance

1.4.3.2 Répartition des métastases en fonction de la tumeur primitive

Certains cancers semblent avoir une prédilection pour certains sites métastatiques.

Tumeurs primitives	Os	Cerveau	Foie	Poumon
Cancer du sein	X	X	X	X
Cancer de la prostate	X			
Cancer du poumon	X	X	X	
Carcinome à cellules rénales	X	X		X
Cancer de la thyroïde	X			
Mélanome		X	X	X
Cancer colorectal			X	X
Cancer de l'œsophage			X	
Cancer du pancréas			X	
Sarcome des os et tissus mous				X
Tumeurs à cellules germinales				X
Carcinome épidermoïde tête et cou				X

Tableau 4: Tumeurs primitives et leurs sites métastatiques

Pour cette raison, les patients nouvellement diagnostiqués bénéficient d'un bilan d'extension de leur maladie qui peut différer selon la tumeur primitive et le stade de la pathologie. Dans les cancers les plus incidents: le cancer du sein et de la prostate, la maladie métastatique survient généralement des mois, voire des années après le traitement réussi de la tumeur primitive. Chez les patients dont le traitement de la tumeur primitive a réussi, il est important de régulièrement rechercher le développement de métastases.

1.4.4 Les différentes métastases

1.4.4.1 Les métastases cérébrales

Les métastases du système nerveux central sont le plus souvent localisées dans le tissu cérébral. Les métastases peuvent aussi survenir dans les méninges, à la base du crâne ou dans les nerfs crâniens⁽³⁰⁾. Les symptomatiques des métastases cérébrales sont des maux de tête et autres symptômes neurologiques, elles sont souvent traitées par radiothérapie palliative. Les métastases cérébrales sont plus fréquentes que les tumeurs cérébrales primitives malignes. Les cancers primitifs les plus fréquemment à l'origine des métastases cérébrales sont les carcinomes bronchiques, suivi par les cancers du sein et les mélanomes.

1.4.4.2 Les métastases hépatiques

Les métastases hépatiques sont le plus souvent retrouvées chez les patients atteints de cancer colorectal et autres tumeurs gastro-intestinales. Cette dissémination secondaire s'explique par le fait qu'un volume important de sang passe du tractus gastro-intestinal au foie via la circulation portale, ouvrant aux cellules cancéreuses gastro-intestinales une voie d'accès direct au foie⁽³¹⁾. D'autres cancers tels que le cancer du poumon, le cancer du sein et le mélanome, se propagent également au foie via les vaisseaux sanguins.

Les métastases hépatiques peuvent devenir symptomatiques et être révélées par un ictère dû à une obstruction des voies biliaires dans le foie. Le traitement des métastases hépatiques est habituellement palliatif, bien que la chirurgie puisse être envisagée chez certains types de patient.

1.4.4.3 Les métastases pulmonaires

Les poumons représentent le deuxième site de développement des métastases, en effet le cancer du sein, les sarcomes des os et tissus mous, le cancer colorectal, les tumeurs à cellules germinales, le mélanome, le carcinome à cellules rénales et le carcinome épidermoïde tête et cou sont très souvent pourvoyeurs de métastases pulmonaires⁽²⁸⁾. Les cellules cancéreuses de ces tumeurs atteignent les poumons par les vaisseaux sanguins ou lymphatiques⁽²⁴⁾. Les patients présentant des métastases pulmonaires sont souvent asymptomatiques⁽²⁸⁾. Lorsqu'ils existent, les symptômes sont généralement de la toux, une dyspnée, une douleur thoracique non spécifique et une hémoptysie. Le diagnostic des

métastases pulmonaires a généralement lieu lors d'un bilan d'extension du cancer primitif et la prise en charge est palliative, bien que l'exérèse soit possible chez un petit nombre de patients.

1.4.4.4 Les métastases osseuses

Bien que leur nombre annuel dans le monde ne soit pas connu, les métastases osseuses sont plus fréquentes que les cancers primitifs de l'os tel que les ostéosarcomes et sont considérées aujourd'hui comme une cause majeure de morbidité prolongée chez les patients atteints de cancer⁽³²⁾.

1.5 Les métastases osseuses

1.5.1 Activité du tissu osseux sain

1.5.1.1 Le rôle des 4 acteurs du remodelage

Chez les adultes, le squelette osseux se renouvelle continuellement. Le maintien de la masse osseuse résulte d'un équilibre entre l'activité de formation et de résorption osseuse faisant intervenir cinq acteurs.

- **Les ostéoclastes** sont de grandes cellules multinuclées, présentes à la surface de l'os. Les ostéoclastes fonctionnent conjointement aux ostéoblastes dans le processus de développement, de croissance, de réparation de l'os et de maintien de la masse osseuse. Les ostéoclastes sont responsables de la résorption osseuse, via des enzymes sécrétées qui digèrent la matière organique, ainsi que des acides qui dissolvent les sels minéraux⁽³³⁾.
- **Les ostéoblastes** sont des cellules présentes à la surface de l'os, responsables de la formation osseuse. Ils participent également à la régulation de l'échange de calcium et de minéraux entre le sang et l'os⁽³⁴⁾. Lorsque les ostéoblastes sont emprisonnés dans la matrice osseuse qu'ils ont sécrétée, ils deviennent des ostéocytes. Au repos ces ostéoblastes sont appelés cellules bordantes, susceptibles d'être réactivées.
- **Le RANK** (Récepteur Activateur du Facteur nucléaire kappa B) est une protéine transmembranaire présente à la surface des ostéoclastes et de leurs précurseurs. Il sert de récepteur au RANK L.
- **Le RANK L**^(35,36,37), protéine produite par les ostéoblastes, est un médiateur essentiel pour la formation des ostéoclastes, pour leur fonctionnement et leur survie. La fixation du RANK L au RANK permet la différenciation et la maturation des précurseurs ostéoclastiques aboutissant à la formation des ostéoclastes. Le couple RANK/RANK L a donc un effet puissant sur la résorption osseuse et joue un rôle clé dans la perte osseuse.
- **L'ostéoprotégérine (OPG)**^(35,36,37) est une glycoprotéine produite par les ostéoblastes et est un récepteur soluble appartenant à la famille des récepteurs TNF-β. L'OPG est un récepteur leurre qui annule l'effet du RANKL, en se fixant sur celui-ci. L'OPG est ainsi un inhibiteur puissant de l'ostéoclastogénèse, de l'activité et de la survie des ostéoclastes.

1.5.1.2 Equilibre entre la formation et la résorption osseuse

Comme vu précédemment, la voie OPG/RANK/RANK L^(35,36,37) permet de réguler la formation osseuse et la résorption osseuse et d'éviter une perte osseuse excessive. Il est important de noter le rôle joué par la balance OPG/RANK L, car de ce rapport dépend la perte osseuse ou la conservation de la masse osseuse.

- Equilibre du rapport OPG/RANK L, on observe un équilibre entre le résorption et le formation osseuse ;
- Déséquilibre du rapport OPG/RANK L en faveur du RANK L, on observe une augmentation de la perte osseuse ;
- Déséquilibre du rapport OPG/RANK L en faveur de l'OPG, permet de prévenir une perte osseuse importante.

1.5.2 L'origine de la métastase osseuse

1.5.2.1 Dérégulation du RANK L lors d'une métastase osseuse

Comme vu précédemment, une perte d'équilibre de la balance OPG/RANK L induit une anomalie du métabolisme osseux.

Dans le cadre des métastases osseuses c'est un déséquilibre de la balance OPG/RANK L en faveur du RANK L qui est observé. Le processus métastatique à l'os induit dans ce sens une augmentation de la résorption osseuse et est responsable de la destruction osseuse^(39,40).

1.5.2.2 Installation du cercle vicieux de la destruction osseuse lors d'une métastase osseuse

Chez les patients atteints d'un cancer avec des métastases osseuses, la surexpression du RANK L déclenche le cercle vicieux de la destruction osseuse.

Les cellules tumorales, présentes au niveau de l'os, induisent la sécrétion de facteurs de croissance et de cytokines stimulant la surexpression du RANK L par les ostéoblastes. Cette surexpression du RANK L entraîne une augmentation de l'expression et du relargage du RANK L par les ostéoblastes. Par la suite, elle augmente la formation, la fonction et la survie des ostéoclastes. Cette stimulation excessive des ostéoclastes entraîne une résorption osseuse massive. La résorption osseuse entraîne à son tour la libération de facteurs de croissance qui pourraient agir sur la tumeur⁽⁴¹⁾.

Le cercle vicieux de la destruction osseuse est installé et s'entretien.

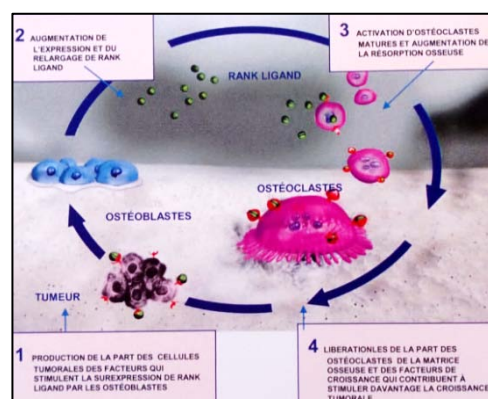


Figure 6: Installation du cercle vicieux de la destruction osseuse

1.5.3 Définition des métastases osseuses

1.5.3.1 Localisation des métastases osseuses

Le squelette humain moyen d'un adulte contient plus de 200 os⁽³⁴⁾, on distingue le squelette axial et appendiculaire. Le squelette axial forme l'axe longitudinal du corps. Il soutient et protège les organes de la tête, du cou et du tronc et il comprend le crâne, le thorax et la colonne vertébrale. Le squelette appendiculaire est composé des os des membres inférieurs et supérieurs, ainsi que la ceinture scapulaire et du bassin, lesquels rattachent les membres au squelette axial⁽²⁾.

C'est au niveau du squelette axial que survient le plus souvent les lésions métastatiques, en particulier dans les sites de la moelle hématopoïétique, comme la colonne vertébrale, le bassin et les côtes. Les os longs du squelette, comme le fémur et l'humérus, peuvent être également touchés⁽³²⁾.

1.5.3.2 Classification des métastases osseuses

Les métastases osseuses sont généralement classées en deux catégories selon leur aspect radiographique^(39,42) :

- **Les métastases ostéolytiques** se caractérisent par une destruction du tissu osseux médiée par la formation excessive d'ostéoclastes. La plupart des métastases osseuses sont de nature ostéolytique.
- **Les métastases ostéoblastiques** se caractérisent par une ostéoformation excessive. L'augmentation de la formation osseuse est imputable à l'augmentation de l'activité des ostéoblastes.

En réalité, les patients présentent souvent à la fois des métastases ostéolytiques et ostéoblastiques. On parle alors de **lésions mixtes**.

1.5.3.3 Incidence des métastases osseuses

La fréquence et l'aspect des métastases osseuses varient en fonction de la tumeur primitive et de la durée de la pathologie à un stade avancé.

Les métastases osseuses sont des complications fréquentes des cancers à forte prévalence. En effet, les cancers du sein, de la prostate et du poumon sont responsable de plus de 80% de tous les cas de métastases osseuses⁽³²⁾.

Les métastases osseuses des cancers du sein, de la prostate peuvent se traduire par une morbidité importante, car ces patients peuvent vivre dans cet état pathologique pendant de nombreuses années. La médiane de survie après développement des métastases osseuses est de 2 ans dans le cancer du sein et de 22 mois dans le cancer de la prostate^(32,43,44).

1.5.3.4 Bilan

Tumeur primitive	Incidence	Aspect Ostéolytique	Aspect Ostéoblastique	Aspect mixte
Sein	65-75%	69%	1%	30%
Prostate	65-75%	9%	59%	32%
Poumon	30-40%	96%	0%	4%

Tableau 5: Incidence et aspect de la métastase osseuse par type de tumeur primitive^(32,45,46,47)

1.5.4 Diagnostic des métastases osseuses

Initialement les métastases osseuses peuvent être asymptomatiques, elles peuvent également provoquer des complications irréversibles qui permettent révéler la présence de métastases osseuses. Les complications qu'elles induisent sont souvent révélatrices de leur présence.

Des examens d'imagerie sont nécessaires pour détecter les métastases osseuses. La scintigraphie osseuse est souvent utilisée comme mesure de dépistage initial en raison de sa sensibilité élevée. Cette technique est intéressante en cas de lésions multiples et extra-articulaires. Cependant dû à sa faible spécificité la scintigraphie est généralement suivie d'autres examens radiologiques pour affirmer le diagnostic. La radiographie du squelette apporte des informations utiles sur l'équilibre entre la résorption osseuse et la formation du tissu osseux, permettant ainsi la classification de la métastase osseuse.

1.5.5 Le traitement des métastases osseuses

La prise en charge des métastases osseuses est pluridisciplinaire et fait généralement intervenir un chirurgien, un radiothérapeute et un oncologue médical. A côté de la chirurgie et de la radiothérapie il existe 3 approches générales pour le traitement des patients atteints d'une maladie osseuse maligne :

- Traiter le cancer sous-jacent avec des traitements systémiques, comme la chimiothérapie
- Traiter la maladie osseuse avec des médicaments qui ciblent la résorption osseuse
- Améliorer le confort des patients par la prescription d'antalgiques.

1.6 Les complications liées aux métastases osseuses

1.6.1 Complications osseuses liées aux métastases osseuses

1.6.1.1 Définition

Le terme SRE ou *Skeletal Related Events* est un terme utilisé pour désigner un ensemble de complications osseuses qui apparaissent secondairement aux métastases osseuses chez les patients atteints de tumeurs solides à un stade avancé. La définition des SRE peut varier d'une littérature à une autre. Mais selon les autorités réglementaires, ces événements osseux comprennent la radiothérapie osseuse, les fractures pathologiques, la chirurgie osseuse, et les compressions médullaires.

1.6.1.1.1 La radiothérapie osseuse

La radiothérapie (RT) osseuse constitue à la fois une option thérapeutique et un SRE. La RT est l'un des traitements les plus couramment utilisés pour réduire la charge tumorale dans le cadre du traitement du cancer primitif. Lorsque le cancer s'est propagé dans l'os, elle sert aussi à traiter ou à contrôler les métastases osseuses et à soulager la douleur⁽⁴⁸⁾.

La RT utilise des rayonnements ionisants pour endommager l'ADN des cellules cancéreuses. Les rayonnements réduisent la capacité de développement et de division des cellules, entraînant leur destruction et la diminution du volume tumoral. La radiothérapie osseuse peut être délivrée par un faisceau de rayons émis par une source externe et dirigé sur le site d'intérêt, ou sous forme de produits radiopharmaceutiques, dont les effets se localisent de préférence dans les os⁽⁴⁹⁾.



Figure 7: Radiothérapie osseuse

Le rayonnement comporte des risques qui lui sont propres, limitant ainsi son utilisation à des zones ciblées. En effet les rayonnements peuvent induire des lésions osseuses permanentes, mais aussi avoir une incidence potentielle sur la fabrication des cellules sanguines au sein de la moelle osseuse⁽⁵⁰⁾.

1.6.1.1.2 La chirurgie osseuse

La chirurgie osseuse, au même titre que la radiologie osseuse, est à la fois une option thérapeutique et un SRE. Lorsque l'os présente un risque de fracture ou est déjà fracturé, une intervention chirurgicale en urgence peut être nécessaire. Les objectifs de la chirurgie sont de soulager la douleur, de stabiliser l'os, de préserver la fonction & la mobilité, et de prévenir des complications ultérieures⁽⁵¹⁾. Chez les patients atteints de cancer à un stade avancé, la chirurgie osseuse peut être une intervention majeure et nécessite généralement une hospitalisation du patient⁽⁵²⁾.

Il existe deux types d'interventions chirurgicales permettant de traiter les patients avec des métastases osseuses : la technique de fixation osseuse et la technique mini-invasive. De nombreux facteurs sont pris en considération afin de déterminer la meilleure stratégie chirurgicale pour chaque patient notamment l'étendue des lésions, l'état de santé du patient, son niveau d'activité et son espérance de vie⁽⁵³⁾.

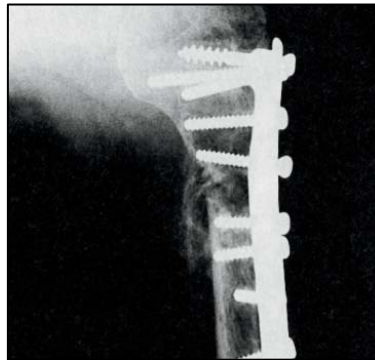


Figure 8: Chirurgie osseuse

La technique de fixation osseuse implique l'utilisation de clous, de plaques, de vis intramédullaires, de ciment osseux en polyméthacrylate de méthyle (PMMA) et de prothèses osseuses pour stabiliser l'os. La technique mini-invasive consiste à introduire des aiguilles dans les lésions et à injecter un ciment osseux en PMMA dans la zone atteinte pour la stabiliser⁽⁵³⁾.

En conclusion sur la chirurgie osseuse et la radiologie osseuse, leur utilisation est liée à un risque fracturaire ou à une compression médullaire qui constituent des complications des métastases osseuses. Ceci explique pourquoi, la radiothérapie osseuse et la chirurgie osseuses sont toutes deux incluses dans les critères d'évaluation composite des SRE.

1.6.1.1.3 Les fractures pathologiques

Ce terme désigne une fracture qui s'est produite dans une zone affaiblie par un processus pathologique. Une fracture pathologique chez un patient atteint d'un cancer avancé peut être un événement important qui nécessite généralement une hospitalisation. Outre la

douleur, ces fractures peuvent entraîner une grave déficience et une incapacité du patient^(52,54). Les fractures pathologiques sont parmi les SRE les plus fréquemment retrouvés chez les patients atteint d'un cancer à un stade avancé.



Figure 9: Fracture pathologique

1.6.1.1.4 La compression médullaire

La dissémination du cancer dans une vertèbre peut induire une excroissance osseuse et provoquer une compression médullaire. Les compressions médullaires peuvent également être issues d'une fracture vertébrale ou d'un tassement vertébral. Si les compressions médullaires sont moins fréquentes que les autres types de SRE, elles représentent cependant l'un des types de SRE les plus dévastateurs en raison de leurs effets neurologiques : la douleur, l'engourdissement, la paralysie et l'incontinence⁽⁵⁷⁾. Les compressions médullaires sont des urgences oncologiques et nécessitent une intervention immédiate. La RT, en réduisant la charge tumorale et en soulageant la douleur, est le traitement de référence des compressions médullaires. Toute fois les corticoïdes par voie intraveineuse et des interventions chirurgicales, telles que la chirurgie de décompression, sont également utilisés.



Figure 10: Compression médullaire

1.6.1.2 L'hypercalcémie d'origine maligne

L'hypercalcémie d'origine maligne (HCM) ou hypercalcémie induite par les tumeurs, est parfois, elle aussi, considérée comme un type de SRE dans la littérature médicale. Une HCM survient lorsque les métastases osseuses détruisent l'os, ce qui provoque une libération excessive de calcium dans la circulation sanguine. Il en résulte une augmentation des taux de calcium sérique. Dans les formes sévères, l'HCM peut se manifester par des signes cliniques tels que : constipation, nausée, perte d'appétit, vomissements, fatigue et confusion. La déshydratation des patients est fréquente, due à l'augmentation de la production d'urine par les reins pour faire face à des taux de calcium sériques élevés. Si l'hypercalcémie n'est pas diagnostiquée et traitée, elle peut être mortelle dans la mesure où, à des niveaux plus élevés, elle peut conduire à une insuffisance rénale, à une perte de conscience ou à un coma, à des arythmies cardiaques et éventuellement au décès^(58,59).

De nos jours, le principal traitement de l'HCM est l'hydratation du patient avec une solution saline et l'administration de diurétiques de l'anse, de calcitonine et voir de bisphosphonates en intraveineuse⁽⁶⁰⁾.

1.6.1.3 Les douleurs osseuses

Les métastases osseuses constituent la cause la plus fréquente de douleur liée au cancer⁽⁶¹⁾. Des études ont montré qu'environ 70% des patients atteints de cancer en situation métastatique ou en récurrence loco-régionale présenteront des douleurs osseuses, et ce nombre atteint 80% pour les patients atteints de cancer du sein ou de la prostate à un stade avancé⁽⁶²⁾.

La douleur peut être secondaire à une complication de type SRE. L'évaluation de la douleur chez les patients peut se faire grâce, au score obtenu par le BPI ou *The Brief Pain Inventory*. Celui-ci est calculé avec une échelle numérique simple de 0 à 10. Sur l'échelle BPI, une douleur modérée est définie comme un score de douleur maximal de 5-6 et une douleur sévère est définie comme un score de douleur maximale de 7-10⁽⁶³⁾.

Un traitement pour soulager la douleur osseuse sera nécessaire chez 60 à 80% des patients présentant un cancer récidivant ou métastatique. Un large éventail d'antalgiques mais aussi des traitements non antalgiques sont utilisés. Les schémas thérapeutiques comprennent les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les inhibiteurs de cyclo-oxygénase-2, la chimiothérapie, les opioïdes, la radiothérapie et la chirurgie de stabilisation⁽⁶¹⁾.

1.6.2 Incidence et conséquences des SRE

1.6.2.1 Incidence des SRE

L'incidence des SRE a été déterminée par une analyse des données issues de différentes études cliniques comparant les bisphosphonates par voie intraveineuse à un placebo pour traiter les patients avec des métastases osseuses provenant de tumeurs solides. D'après ces données :

- **Cancer du sein** : 64% des patientes atteintes d'un cancer du sein avec métastases osseuses présenteront un SRE dans les 24 mois si elles ne sont pas traitées⁽⁶⁴⁾;
- **Cancer de la prostate** : 49% des patients atteints d'un cancer de la prostate avec métastases osseuses présenteront un SRE dans les 24 mois s'ils ne sont pas traités⁽⁵⁵⁾;
- **Cancer du poumon et autres tumeurs solides** : 44% des patients atteints d'un cancer du poumon et autres tumeurs solide avec métastases osseuses présenteront un SRE dans les 9 mois s'ils ne sont pas traités⁽⁶⁵⁾.

Cancer	Incidence métastases osseuses	Incidence SRE
Prostate	65-75%	49%
Sein	65-75%	64%
CBNPC	30-40%	48%

Tableau 6: Incidence des métastases osseuses et des SRE par type de cancer

1.6.2.2 Survenue des SRE

Dans un essai clinique, le délai jusqu'au premier SRE est défini comme le délai médian entre la randomisation du patient et la survenue du premier SRE chez ce patient.

Selon les données issues des études cliniques :

- **Cancer du sein** : le délai médian jusqu'au premier SRE chez les patientes non traitées et présentant des métastases osseuses a été de 7,0 mois. La médiane de survie atteignait 25,2 mois^(64,66);
- **Cancer de la prostate** : le délai médian jusqu'au premier SRE chez les patients non traités et présentant des métastases osseuses a été de 10,7 mois. La médiane de survie atteignait 21,7 mois^(67,68);

- **Cancer du poumon et autres tumeurs solides** : le délai médian jusqu'au premier SRE chez les patients non traités et présentant des métastases osseuses a été de 5,2 mois. La médiane de survie atteignait 12 mois^(69,70).

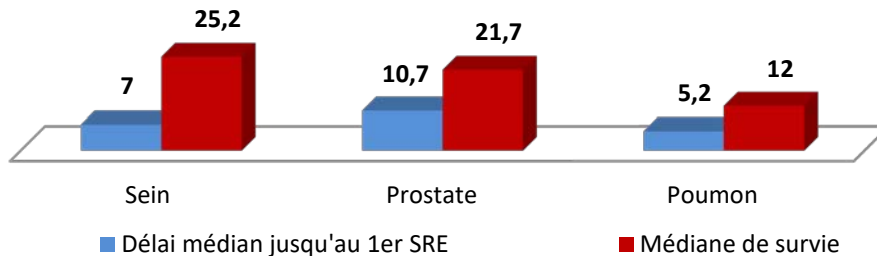


Figure 11: Délai jusqu'au premier SRE et médiane de survie de divers cancers^(64,66,67,68,69,70)

1.6.2.3 Types de SRE

La répartition des SRE par cancer a été déterminée grâce aux données issues de quatre études pivots sur les bisphosphonates intraveineuse (IV) *versus* placebo chez des patients atteints de métastases osseuses d'un cancer du sein, de la prostate ou du poumon^(64,71). Les fractures pathologiques et la radiothérapie osseuse sont les SRE les plus fréquents et ce quels que soit les types de cancers^(64,71).

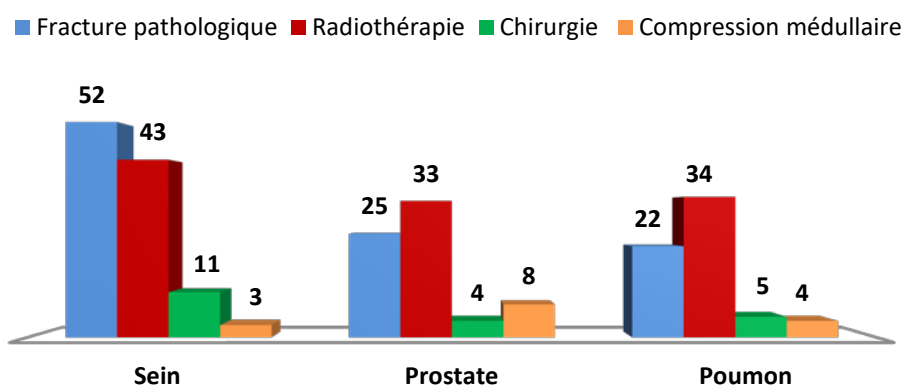


Figure 12: Fréquence des SRE par type de cancer^(64,71)

1.6.2.4 Les facteurs de risque de SRE

Il existe un risque de SRE chez tous les patients ayant des métastases osseuses douloureuses ou non⁽⁷²⁾. Les études mettent en évidence que les patients, ayant déjà présenté un SRE, ont un risque significativement plus élevé de nouvelles complications osseuses ultérieures⁽⁷²⁻⁷⁶⁾. En effet l'incidence de ces complications osseuses est élevée, variant de 1,5 événements/an pour le cancer de la prostate, 2,7/an pour le cancer du poumon à 4 événements par an pour le cancer du sein^(64,73), avec en moyenne une complication tous les 3 à 6 mois.

1.6.2.5 Les conséquences des SRE pour le patient

La survenue des SRE, liée à la présence de métastases osseuses, peut avoir un impact négatif sur la vie des patients et les conséquences de ces SRE sont multiples avec notamment une survie plus courte, des douleurs et une mobilité réduite.

La survenue de ces complications osseuses a également un impact non négligeable sur les coûts médicaux. Une analyse récente a été menée au Royaume-Uni afin de déterminer les frais hospitaliers associés aux métastases osseuses avec ou sans SRE, pour les patients atteints d'un cancer du sein et de la prostate. Chez les patients cancéreux métastatiques, ayant déjà présentés un SRE, la durée d'hospitalisation a été beaucoup plus longue que pour les patients métastatiques, n'ayant jamais présentés de SRE.

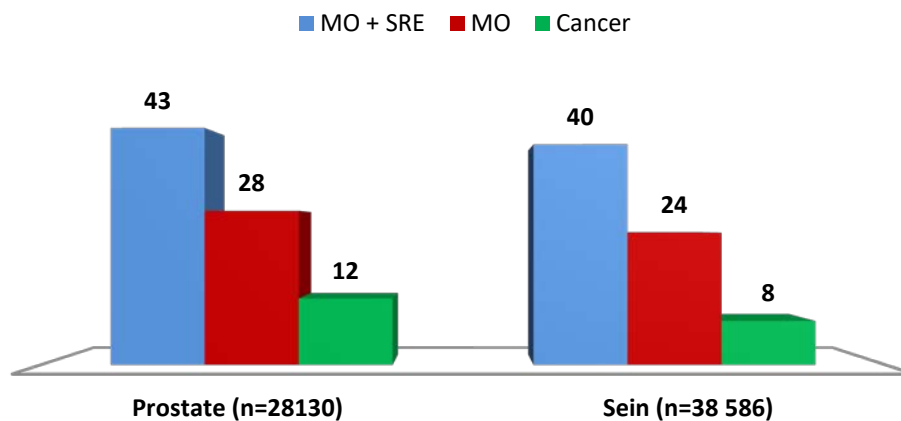


Figure 13: Durée moyenne de l'hospitalisation en fonction du profil patient

Cette hospitalisation prolongée et les actes thérapeutiques apportés peuvent doubler le coût total du traitement d'un patient atteint de cancer à un stade avancé⁽⁷⁷⁾.

1.6.3 Résumé

Trois tumeurs solides, parmi les plus incidentes, induisent fréquemment des métastases osseuses: le cancer du sein, le cancer de la prostate et le cancer du poumon. Ces métastases osseuses (ostéolytiques, ostéoblastiques ou mixtes) sont généralement localisées au niveau du squelette axial. Ces métastases osseuses entraînent une destruction de l'os et conduisent à des complications osseuses (SRE). Cinq types de SRE sont répertoriés : la fracture osseuse, la compression médullaire, la radiothérapie osseuses (RT), la chirurgie osseuse et l'hypercalcémie maligne. L'impact des SRE peut être majeur, notamment sur la qualité de vie des patients. Les SRE nécessitent généralement une hospitalisation et une prise en charge adaptée du patient.

La prise en charge des SRE peut être non médicamenteuse (chirurgie ou RT) mais également médicamenteuse. Parmi les médicaments prescrits on retrouve les antalgiques pour la prise en charge de la douleur et les bisphosphonates. Les bisphosphonates, agents antirésorptifs osseux (*Bone-Targeted Agents* ou BTA), sont considérés comme le traitement de référence, en France jusqu'en 2013, pour réduire le risque de SRE chez les patients atteints d'un cancer avancé métastatiques à l'os.

2 LE MARCHE DES AGENTS ANTIRESORPTIFS OSSEUX EN ONCOLOGIE EN FRANCE DE 1990 A 2011.

2.1 Présentation des différents protagonistes du marché des BTA en oncologie en France.

2.1.1 Un marché qui repose sur quatre acteurs majeurs

2.1.1.1 Bayer

2.1.1.1.1 Présentation du laboratoire Bayer

Fondé en 1863, le laboratoire allemand Bayer est aujourd'hui un groupe international dont les cœurs de métiers se situent dans les secteurs de la santé, de l'agrochimie et des matériaux hautes performances. Initialement entreprise de colorant, Bayer a rapidement développé ses secteurs d'activité et a également étendu sa présence au niveau international ; notamment en Europe en Asie et en Amérique. Aujourd'hui le groupe Bayer se compose de trois branches : Bayer Healthcare, Bayer Material of Science et Bayer Corp Science. En 2012, la branche Bayer Healthcare est la plus importante du groupe Bayer, elle regroupe cinq franchises dont les ventes pèsent pour environ la moitié des ventes globales du groupe⁽¹⁾.

2.1.1.1.2 Aires thérapeutiques du laboratoire

Les cinq différentes franchises de Bayer Healthcare représentent chacune une aire thérapeutique, dont les deux principales sont Pharmaceuticals et Consumers Care qui représentent 87% du chiffre d'affaire en France en 2011 de Bayer Healthcare. Au travers de ces cinq franchises, Bayer Healthcare s'impose comme un acteur du marché diabétologie, oncologie, cardiologie/hématologie, dermatologie, santé de la femme et santé animale⁽¹⁾.

2.1.1.1.3 Place des BTA dans le portefeuille produit du laboratoire

Initialement présent en oncologie avec un BTA CLASTOBAN®, Bayer Healthcare Pharmaceuticals intensifie sa présence en oncologie avec le développement de thérapies ciblées. NEXAVAR®, une thérapie ciblée issue de la recherche Bayer et Onyx pharmaceutical, inhibe la division cellulaire et interrompt simultanément l'alimentation sanguine de la tumeur. Ou encore XOFIGO® qui est un médicament radiopharmaceutique indiqué dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration et métastatique à l'os⁽¹⁾.

2.1.1.2 Nordic Pharma

2.1.1.2.1 Présentation du laboratoire Nordic Pharma

Les origines de NORDIC GROUP remontent à 1995, année de création d'une première société marketing et ventes, Nordic Drugs, en Suède. Depuis 2001, NORDIC GROUP se développe grâce aux filiales Nordic Pharma, présentes dans toute l'Europe, tout en complétant son activité avec l'acquisition ou la création de sociétés spécialisées dans les services pharmaceutiques⁽²⁾.

2.1.1.2.2 Aires thérapeutiques du laboratoire

Nordic Pharma France, créée en 2002, a commencé son activité commerciale à l'hôpital avec le lancement de son premier produit en décembre 2003, OSTEPAM®. Le portefeuille s'est ensuite développé en 2005 avec le lancement de SYNERCID®. L'accélération de la croissance de l'entreprise a eu lieu en 2007, avec les lancements de METOJECT® en rhumatologie et l'enregistrement de nouveaux produits de spécialités hospitalières tel que HYALOBARRIER®. Aujourd'hui, Nordic Pharma France commercialise une dizaine de produits de santé (médicaments et dispositifs médicaux) auprès des hôpitaux et des officines de ville. Les domaines d'expertise principaux de Nordic Pharma France sont la rhumatologie, la gynécologie, l'oncologie et le critical care (chirurgie, soins intensifs)⁽²⁾.

2.1.1.2.3 Place des BTA dans le portefeuille produit du laboratoire

Le premier produit commercialisé en 2003 en France par Nordic Pharma est l'agent antirésorptif OSTEPAM®. Initialement commercialisé par NOVARTIS sous le nom de marque ARELIA®, OSTEPAM® fait aujourd'hui partie de la gamme classique du laboratoire⁽²⁾.

2.1.1.3 Novartis

2.1.1.3.1 Présentation du laboratoire Novartis

Fondé en 1996 et issue de la fusion Sandoz et Ciba Giegy, Novartis est aujourd'hui un leader mondial dans l'offre de médicaments. L'organisation du laboratoire suisse est en lien avec son positionnement diversifié dans la santé. On retrouve ainsi cinq filiales : Novartis Pharmaceuticals, Alcon, Sandoz, Novartis Consumer Health et Novartis Vaccins and Diagnostics. Novartis Pharmaceuticals est la filiale la plus importante du groupe, en effet elle représente, en 2012, 57% des ventes globales⁽³⁾.

2.1.1.3.2 Aires thérapeutiques du laboratoire

Novartis Pharma se subdivise lui-même en neuf franchises, représentant chacune une aire thérapeutique, dont les principales sont oncologie/hématologie et cardiologie métabolisme. En 2008, ces deux franchises pèsent chacune pour 31% des ventes de Novartis

Pharmaceuticals. La neuroscience, l'immunologie/ pathologies infectieuses ainsi que les maladies respiratoires sont également des aires thérapeutiques où le laboratoire est également présent⁽³⁾.

2.1.1.3.3 Place des BTA dans le portefeuille produit du laboratoire

En oncologie, Novartis possède dans son portefeuille deux agents antirésorptifs et se positionne ainsi comme un acteur historique du marché. AREDIA[®], un bisphosphonate de première génération, est commercialisé en 1990, puis de ZOMETA[®], un bisphosphonate azoté, commercialisé en 2005. Au travers ces activités de recherche et développement, le laboratoire possède aujourd'hui plusieurs thérapies ciblées et intensifie sa position en oncologie avec de nombreuses molécules dans son pipeline⁽³⁾.

2.1.1.4 Roche

2.1.1.4.1 Présentation du laboratoire Roche

Fondé en 1896 par Fritz Hoffmann-La Roche, le laboratoire Roche se divise en deux filiales : Roche Pharmaceuticals et Roche Diagnostic. En effet, Roche commercialise des produits et services diagnostiques et thérapeutiques depuis le dépistage précoce et la prévention des maladies jusqu'au diagnostic, traitement et suivi du traitement. Roche Pharmaceuticals représente 77% du chiffre d'affaire en 2012, contre 33% pour la division Diagnostic⁽⁴⁾.

2.1.1.4.2 Aires thérapeutiques du laboratoire

Les activités pharmaceutiques de Roche s'exercent dans des pathologies où les besoins médicaux ne sont pas encore satisfaits. Ainsi Roche propose aux patientes des thérapeutiques dans les domaines de la cancérologie, des maladies rhumatismales, de la virologie, de l'anémie, de la médecine de transplantation et des maladies du métabolisme⁽⁴⁾.

2.1.1.4.3 Place des BTA dans le portefeuille produit du laboratoire

En oncologie, Roche a mis sur le marché plusieurs thérapies ciblées: HERCEPTIN[®], AVASTIN[®], MABTHERA[®], XELODA[®] et TARCEVA[®]. En parallèle des thérapies ciblées, Roche met à disposition des médecins et des patients, des soins de support. Roche commercialise deux BTA pour la prise en charge des ostéolyses malignes et la prévention des complications osseuses en cas de cancer métastatique à l'os : LYTOS[®] en 1997 puis BONDRONAT[®] en 2005⁽⁴⁾.

2.1.2 Les bisphosphonates, classe thérapeutique historique du marché

2.1.2.1 Rappel historique

Synthétisés pour la première fois en 1865, les bisphosphonates (BPs) étaient initialement utilisés dans l'industrie textile, chimique et agricole pour leur capacité à inhiber les précipités de carbonates de calcium⁽⁵⁾.

Ce n'est que 100 ans plus tard, que les recherches s'orientent vers le domaine médical, avec en 1960 la découverte de la présence de polyphosphates dans les urines et le plasma par Herbert Fleish.

Les recherches se poursuivent vers des analogues structuraux des pyrophosphates, ayant les mêmes propriétés biologiques mais résistant à l'hydrolyse enzymatique⁽⁷⁾. Leur développement clinique met en évidence une inhibition de la calcification ectopique des tissus mous mais également une inhibition de la minéralisation des tissus calcifiés (os, cartilage, dentine, émail, ciment).

On découvre alors que les BPs ont une très forte affinité pour l'hydroxyapatite et qu'ils sont capables d'inhiber la résorption osseuse. Cet élément mis en évidence est particulièrement intéressant pour le traitement de diverses maladies osseuses⁽⁷⁾ et permet à la recherche de se concentrer sur le développement de nouveaux BPs. Les BPs sont ainsi utilisés en clinique depuis plus de 30 ans avec l'étidronate, la première molécule approuvée et mise sur le marché⁽⁸⁾.

2.1.2.2 Structure chimique

Les BPs, ou encore appelés les diphosphonates, sont des analogues structuraux du pyrophosphate associé à deux chaînes latérales. Sur le plan de leur structure chimique, les BPs se caractérisent tous par l'existence de deux groupes phosphates liés à un atome central de carbone, formant ainsi un complexe P-C-P. Le complexe P-O-P du pyrophosphate ainsi remplacé, confère à la molécule une résistance à l'hydrolyse enzymatique tout en conservant des propriétés physicochimiques similaires.

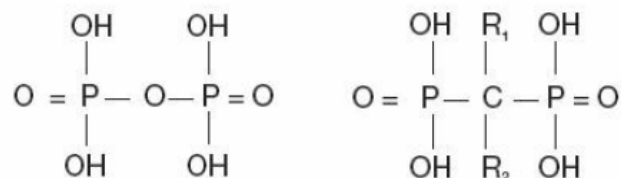


Figure 14: Analogie des structures chimiques du pyrophosphate et des bisphosphonates

Deux chaînes latérales (R^1 et R^2) sont liées à la structure P-C-P. La chaîne R^1 permet la formation d'un complexe avec les cristaux d'hydroxyapatite, responsable de la forte affinité des BPs pour le minéral osseux. La chaîne latérale R^2 est, quant à elle, responsable de l'activité inhibitrice des bisphosphonates sur les ostéoclastes⁽⁹⁾.

2.1.2.3 Classification des bisphosphonates

Il existe deux classes de BPs : les BPs azotés et les BPs non azotés, dont les mécanismes d'action diffèrent.

- **Les bisphosphonates non-azotés** sont internalisés dans la cellule et, grâce au groupe pyrophosphates, provoquent une accumulation intracellulaire d'un analogue cytotoxique de l'adénosine triphosphate (ATP). Cet analogue a pour effet d'inhiber le métabolisme énergétique cellulaire. L'ostéoclaste initie son apoptose et meurt, ce qui se traduit par une diminution globale de la résorption osseuse⁽¹⁰⁾.
- **Les bisphosphonates azotés** possèdent un groupement azoté au niveau de la chaîne latérale R^2 . Ils agissent sur le métabolisme osseux en se liant à un site de fixation et en inhibant l'enzyme farnésyl diphosphate synthase (FPPS) dans la voie de HMG-CoA réductase. Ce mécanisme conduit à une inhibition de nombreuses voies de signalisation dans les ostéoclastes et à leur apoptose⁽¹¹⁾.

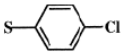
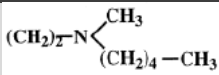
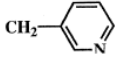
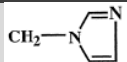
Structure	Nom	R^1	R^2
Non-azotés	Etidronate	OH	CH ₃
	Clodronate	Cl	Cl
	Tiludronate	H	
Azotés	Pamidronate	OH	CH ₂ CH ₂ NH ₂
	Alendronate	OH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
	Ibandronate	OH	
	Risédrionate	OH	
	Zolédronate	OH	

Tableau 7: Structure chimique des bisphosphonates utilisés en clinique

2.1.2.4 Les propriétés pharmacocinétiques des bisphosphonates

- **L'absorption**

La biodisponibilité des BPs dépend de leur mode d'administration, en effet les BPs peuvent être administrés soit par voie intraveineuse soit par voie orale. Les BPs pris *per os* ont une absorption intestinale très faible et sont dose dépendante. La biodisponibilité chez l'homme

varie entre 0,5 et 10%, celle-ci se fait par une diffusion passive au niveau de l'intestin grêle supérieur, là où la surface d'absorption est la plus grande⁽¹²⁾.

Déjà très faible, l'absorption orale des BPs est diminuée lorsque le médicament est pris au cours d'un repas, en particulier en présence de calcium et de fer par formation de complexes insolubles⁽¹²⁾. L'administration des BPs est donc conseillée en dehors des repas, au moins une demi-heure avant le petit déjeuner ou deux heures avant le repas de midi, avec un grand verre d'eau⁽¹⁵⁾.

- **La distribution :**

Les BPs dans l'organisme se lient en très faible quantité aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine sérique. Une partie de la fraction libre (20 à 80%) est captée par les os en raison de la grande affinité des BPs pour le calcium^(12,16). Leur fixation se fait principalement au niveau de l'os spongieux des épiphyses et métaphyses des os longs^(7,10).

La répartition des BPs dépend également de l'âge. En effet la fixation osseuse est plus importante sur les os jeunes car leur taux de résorption est plus important. Les BPs stockés dans l'os ont une demi-vie très longue puisqu'ils ne seront à nouveau libérés que lorsque l'os sera résorbé. Aujourd'hui, on estime que la demi-vie osseuse de l'alendronate chez l'homme est de plus de 10 ans^(14, 15).

Les BPs peuvent également être présents au niveau des tissus mous de l'organisme: l'estomac, le foie et la rate, cependant l'exposition des tissus mous aux BPs est de très courte durée^(7,12).

- **Le métabolisme :**

Les BPs sont métaboliquement stables. Ils sont caractérisés par une grande solubilité dans l'eau et une résistance à l'hydrolyse enzymatique⁽¹⁴⁾. Aujourd'hui, aucun métabolisme des bisphosphonates n'est connu.

- **L'élimination :**

L'élimination urinaire des bisphosphonates circulant dans le sang, non captés par l'os, est rapide sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination plasmatique des bisphosphonates est très courte : 30 minutes à 2 heures^(7,15,16). L'excrétion biliaire est, quant à elle, considérée comme insignifiante⁽¹⁴⁾.

2.1.2.5 Les effets biologiques des bisphosphonates

2.1.2.5.1 Inhibition de la calcification

Les BPs sont capables, au même titre que les polyphosphates, d'inhiber la formation de cristaux de phosphate calcique. Le mécanisme d'action est d'ordre physico-chimique. Les BPs ont une très forte affinité pour les cristaux de phosphate calcique, ils se lient au calcium

et empêchent à la fois la dissolution et la croissance des cristaux⁽⁷⁾. Chez l'homme, les doses nécessaires pour inhiber les calcifications des tissus mous, entre 5 et 20 mg/kg/jour.

2.1.2.5.2 Inhibition de la résorption osseuse

Comme nous l'avons vu précédemment, les BPs sont des inhibiteurs de la résorption osseuse qui s'accumulent dans l'os dû à leur forte affinité pour les cristaux d'hydroxyapatite. Leur mécanisme d'action est structure-dépendent mais également dose-dépendent. En effet, l'importance de l'effet anti-résorptif dépend de la dose administrée et non pas de la quantité accumulée dans l'os puisque les BPs enfouis profondément dans le tissu osseux sont inactifs.

2.1.2.5.3 L'effet anti-tumoral

Des expérimentations sur des modèles animaux ont montré que les BPs pouvaient réduire la charge tumorale et ralentir la progression des lésions osseuses^(17,18). Les BPs agiraient soit par un mécanisme indirect en réduisant l'ostéolyse et la libération locale de facteurs de croissance ils rendraient l'os moins favorable à la croissance des cellules tumorales, et ils pourraient aussi inhiber leur adhésion à la matrice extracellulaire osseuse⁽⁵⁾. Soit par un mécanisme direct : les BPs semblent capables d'induire directement l'apoptose de lignées cellulaires tumorales⁽¹⁷⁾. De nombreux essais cliniques sont en cours pour tenter d'évaluer l'intérêt de l'administration de BPs en tant que traitement adjuvant dans certains cancers. Très récemment, les résultats de l'étude AZURE (*Adjuvant Zoledronic acid to redUce REcurrence*) se sont révélés très décevants, l'administration systématique de zolédronate à des patientes atteintes de cancer du sein n'a pas permis d'améliorer ni la survie ni la fréquence des rechutes⁽¹⁹⁾.

2.1.2.5.4 L'effet anti-angiogénique

Les molécules antiangiogéniques sont capables de s'opposer à la formation de nouveaux vaisseaux en diminuant la prolifération des cellules endothéliales et en augmentant leur apoptose, en diminuant la formation des capillaires. L'activité antiangiogénique des BPs et son importance doit cependant être confirmée en clinique humaine⁽¹⁸⁾.

2.1.2.5.5 L'effet sur la formation osseuse

Des études ont suggéré que les bisphosphonates pourraient avoir un effet direct sur la formation osseuse.

Récemment, une étude a montré que le zolédronate et l'ibandronate étaient capables d'améliorer l'expression des gènes des marqueurs de différenciation des ostéoblastes lorsqu'ils sont présents à une certaine concentration. En revanche, à des concentrations plus faibles, ils conduiraient à une diminution de l'expression de ces gènes. Les BPs non azotés auraient moins d'influence⁽²⁰⁾.

2.1.2.5.6 L'effet pro-inflammatoire

L'inhibition de la farnésyl diphosphate synthase (FPPS), par les bisphosphonates azotés, provoque l'accumulation d'isopentenyl pyrophosphate (IPP) qui va activer les lymphocytes T. Les lymphocytes T libèrent alors le facteur TNF- α responsable de la phase inflammatoire. Cet effet pro-inflammatoire est particulièrement bien mis en évidence par la survenue fréquente d'un syndrome pseudo grippal lors de l'administration IV de bisphosphonates⁽²¹⁾.

2.1.2.5.7 L'effet sur les tissus non calcifiés

A très forte dose, les bisphosphonates ont montré de multiples effets qui restent encore mal connus : effets sur le système immunitaire, augmentation des HDL, inhibition de la croissance des parasites protozoaires (*Entamoeba*, *Plasmodies*, *Trypanosomes*, *Toxoplasma*, *Cryptosporidies*, et *Leishmania*), action sur la muqueuse gastrique^(5,22,23).

2.1.2.6 Sécurité d'emploi des bisphosphonates

Globalement les BPs sont généralement bien tolérés. Cependant les BPs sont associés à plusieurs effets secondaires graves, qui sont parfois problématiques et susceptibles de modifier les stratégies thérapeutiques.

- **La toxicité rénale**

Les BPs IV sont éliminés par voie rénale et peuvent être à l'origine d'une néphrotoxicité chez certains patients. Par conséquent un suivi régulier de la fonction rénale est nécessaire.

Les facteurs pouvant augmenter le risque d'altération de la fonction rénale sous BPs sont la déshydratation, l'insuffisance rénale préexistante, le nombre élevé de perfusions de BPs, la prescription antérieure de BPs, ainsi que la co-prescription de médicaments néphrotoxiques⁽²⁴⁾.

La créatinine sérique doit être contrôlée avant l'administration de chaque dose. Une altération de la fonction rénale étant plus fréquente chez les personnes âgées, il convient d'accorder une attention particulière à la surveillance de la fonction rénale des patients âgés de 65 ans ou plus. La posologie doit être ajustée pour les patients présentant initialement une altération de la fonction rénale⁽²⁵⁾.

- **La réaction à la perfusion**

Environ 15 à 30% des patients traités par des BPs intraveineuse (IV) présentent une réaction à la perfusion marquée par des symptômes pseudo-grippaux, notamment de la fièvre et des douleurs musculaires, articulaires et osseuses⁽²⁴⁾.

Il s'agit d'une réaction transitoire qui dure en moyenne 3 jours et qui peut être prévenue par du paracétamol⁽²⁴⁾. Ces symptômes ont tendance à être moins prononcés lors des injections suivantes. Si ces symptômes se renouvellent à chaque administration, il est recommandé d'allonger la durée de la perfusion⁽²⁴⁾.

- **Ostéonécrose de la mâchoire (ONM)**

L'ONM est une complication rare mais potentiellement grave des BPs, principalement observée en cas d'administration par voie IV⁽²⁴⁾. On considère qu'un patient a une ONM liée aux BPs si trois caractéristiques sont réunies⁽²⁶⁾:

- ✓ Exposition ou nécrose de l'os de la région maxillo-faciale, qui persiste depuis plus de 8 semaines ;
- ✓ Aucun antécédent d'irradiation de la mâchoire ;
- ✓ Traitement actuel ou antérieur avec un BPs.

Le système de stadification est utilisé pour décrire les 3 stades de la pathologie :

- ✓ **Stade 1** : présence de l'os exposé ou nécrotique chez des patients par ailleurs asymptomatique et qui ne montrent pas de signes d'affections;
- ✓ **Stade 2** : présence de l'os exposé ou nécrotique chez des patients souffrant de douleur et ayant des signes d'affections;
- ✓ **Stade 3** : présence de l'os exposé ou nécrotique chez des patients souffrant de douleur et d'infection et d'au moins un élément de la liste suivante : os exposé et nécrotique au-delà de la région de l'os alvéolaire, fistule extra-oral, communication orosinusale/oronasale, ou ostéolyse s'étendant au bord inférieur de la mandibule ou du plancher sinusal.

Actuellement la prise en charge est avant tout préventive et repose sur un bilan bucco-dentaire avant la mise sous traitement. Une infection avérée ou potentielle devra être traitée. De même les actes invasifs devront être évités dans la mesure du possible et le cas échéant réalisés sous couverture antibiotique⁽²⁴⁾.

Quant au traitement curatif, il repose sur la prescription d'antibiotique, sur une hygiène buccodentaire rigoureuse, sur l'élimination des traumatismes prothétiques éventuels, associés à un geste chirurgical afin d'éliminer le tissu osseux nécrotique⁽²⁴⁾.

2.1.2.7 Recommandations en faveur des bisphosphonates

Les recommandations du *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, de l'*European Society for Medical Oncology (ESMO)* et de l'*American Society of Clinical Oncology (ASCO)*, ainsi que l'*Intergroupe de cancérologie Rhône Alpes (GIP ONCORO)* sont favorables à l'utilisation des BPs IV chez des patients présentant des métastases osseuses.

2.2 Le marché français des BTA en oncologie de 1990 à 2011

2.2.1 En 1990, commercialisation d'AREDIA® par Novartis, puis en 2005 OSTEPAM® par Nordic Pharma

2.2.1.1 Indication

Le pamidronate a été initialement commercialisé de 1990 à 2007 par Novartis sous le nom d'AREDIA® en 1990. Depuis 2005, le pamidronate est commercialisé sous le nom d'OSTEPAM® par Nordic Pharma. OSTEPAM® est indiqué dans le traitement de l'hypercalcémie d'origine maligne, la maladie de Paget, le traitement du myélome stade III avec au moins une lésion osseuse. OSTEPAM® est également indiqué pour le traitement palliatif des ostéolyses d'origine maligne avec ou sans hypercalcémie, en complément d'un traitement spécifique de la tumeur⁽²⁹⁾.

2.2.1.2 Posologie, administration

Pour le traitement des métastases osseuses ou des lésions osseuses du myélome, le pamidronate 90 mg est perfusé par voie intraveineuse lente pendant 2 à 4 heures toutes les 4 semaines.

Pour les ostéolyses d'origines malignes et en l'absence d'hypercalcémie, les 90 mg de pamidronate sont dilués dans 250 mL et administré par une perfusion de 2 heures. En cas d'hypercalcémie, il est recommandé de diluer les 90 mg de pamidronate dans 500 mL et d'allonger le temps de perfusion à 4 heures.

L'administration du pamidronate n'est pas recommandée en cas de clairance de la créatinine < 30mL/min. Une surveillance de la fonction rénale sera périodiquement effectuée chez les patients traités pour une hypercalcémie ou un myélome multiple, notamment pour ceux ayant une altération préalable de la fonction rénale. Le traitement doit être interrompu en cas d'altération de la fonction rénale⁽²⁹⁾.

2.2.1.3 Etudes cliniques et preuves d'efficacité

Il existe trois études pivots sur l'utilisation du pamidronate pour retarder les SRE (fractures pathologiques, radiothérapie osseuse, chirurgie osseuse et compression médullaire), l'une dans le contexte du myélome multiple et deux dans le cadre du cancer du sein⁽²⁹⁾.

Dans l'étude pivot sur le myélome multiple, 377 patients atteints de la maladie au stade III et présentant au moins une lésion lytique ont été randomisés pour recevoir 90 mg de pamidronate ou un placebo, administrés en perfusion IV de 4 heures toutes les 4 semaines pendant 9 mois, en plus de leur traitement anticancéreux. Après 9 mois de traitement, 41% des patients ayant reçu le placebo ont présentés une SRE *versus* 24% des patients traités par

pamidronate (DS $p \leq 0,001$). De plus le délai jusqu'au premier SRE a été statistiquement plus long pour les patients sous pamidronate que pour ceux sous placebo⁽³⁰⁾.

Deux essais majeurs ont été réalisés avec le pamidronate versus placebo chez des patientes atteints d'un cancer du sein et présentant au moins une métastase osseuse. Dans ces deux études, les patientes recevaient toutes les 3 à 4 semaines, en perfusion de 2 heures, 90 mg de pamidronate ou un placebo pendant 2 ans⁽²⁷⁾. La première étude a été menée chez 380 patientes recevant parallèlement une chimiothérapie, la seconde étude portait sur 371 patientes traitées parallèlement par hormonothérapie. L'étude poolée issue des deux études montre^(24,31) :

- La proportion de patientes avec SRE est significativement diminuée *versus* placebo : 53% vs 68% ; $p < 0,001$.
- Le délai médian de survenue de SRE est significativement augmenté dans le groupe pamidronate : 12,7 mois vs 7 mois ; $p < 0,001$.

2.2.1.4 SWOT OSTEPAM®

Forces	Faiblesses
<ul style="list-style-type: none"> • Indication élargie : <ul style="list-style-type: none"> ○ HCM ○ Maladie de Paget ○ Ostéolyses malignes ○ Myélome multiple 	<ul style="list-style-type: none"> • Administration : <ul style="list-style-type: none"> ○ Perfusion de 2-4h • Fonction rénale: <ul style="list-style-type: none"> ○ Surveillance ○ Monitoring ○ Arrêt de traitement
Opportunités	Menaces
Premier BP sur le marché des BTA	2003 : pression sur les prix avec les génériques 2001 : pression concurrentielle avec ZOMETA® 2013 : Arrivée nouvelles molécule sur marché BTA

Tableau 8: SWOT OSTEPAM®

2.2.2 En 1997 et 2004, commercialisation de CLASTOBAN® et LYTOS® par Bayer et Roche

2.2.2.1 Indication

Le clodronate est le premier agent de la classe des BPs à avoir démontré l'apport d'un bénéfice clinique pour les métastases osseuses. LYTOS® de Roche et CLASTOBAN® de Bayer ont été approuvés en Europe dans sa forme orale pour le traitement palliatif des ostéolyses d'origine maligne, avec ou sans hypercalcémie, en complément d'un traitement spécifique de la tumeur. A noter qu'en cas d'hypercalcémie, le traitement doit s'accompagner d'une réhydratation optimale. La forme IV de ces deux spécialités est quant à elle réservée au traitement de l'hypercalcémie d'origine maligne⁽³²⁾.

2.2.2.2 Posologie, administration

La posologie journalière du LYTOS® est de 1 040 mg, quant à la posologie journalière du CLASTOBAN® est de 1 600 mg en une seule prise. Si la dose prescrite est plus importante, il est recommandé de la répartir en deux prises. La dose journalière doit être prise de préférence le matin à jeun avec un verre d'eau. Dans l'heure qui suit l'administration, le patient doit s'abstenir de manger et boire. Lorsqu'une deuxième dose journalière est administrée, celle-ci doit être prise entre les repas, plus de 2 heures après avoir mangé et bu ou une heure avant. Comme vu précédemment l'absorption du clodronate est faible. Ainsi le clodronate ne pourra être pris avec du lait, des aliments ou des médicaments contenant du calcium ou autres cations divalents⁽³²⁾.

2.2.2.3 Etudes cliniques et preuves d'efficacité

Deux grands essais contrôlés contre placebo portant sur l'efficacité du clodronate par voie orale dans la prévention des SRE dans le cancer du sein, ont été réalisées.

La première étude a été réalisée chez 100 patientes atteintes d'un cancer du sein avec métastases osseuses qui avaient reçu un traitement antinéoplasique de première ligne. Les patientes sont randomisées pour recevoir un placebo ou deux gélules de 400 mg de clodronate deux fois par jour pendant 2 ans. Dans le groupe clodronate on a observé un nombre moins important de complications osseuses comparativement au groupe placebo mais également un délai beaucoup plus long jusqu'à l'apparition du premier SRE par rapport au groupe placebo.

La deuxième étude est une étude contrôlée contre placebo dans laquelle 144 patientes atteintes de cancer du sein et présentant des métastases osseuses ostéolytiques, traitées soit par chimiothérapie soit par hormonothérapie, ont été randomisées pour recevoir 1 600 mg/j de clodronate par voie orale ou un placebo pendant 12 mois. Le traitement par clodronate a permis d'obtenir un délai médian jusqu'à la survenue de la première complication osseuse significativement plus long (244 jours vs 180 jours ; $p=0,05$). De plus chez les patientes traitées par clodronate, l'intensité de la douleur et la consommation d'antalgiques ont été significativement plus faibles que chez les patientes traitées par placebo. Aucune différence significative n'a été observée dans l'incidence globale des événements osseux entre les groupes clodronate oral et placebo.

Une dernière étude a également été réalisée dans le cadre du myélome multiple. 535 patients ont été randomisés afin de recevoir 1 600 mg/j de clodronate par voie orale ou un traitement par placebo, jusqu'à progression de la pathologie. Chez les patients traités par clodronate, une diminution du nombre de fractures vertébrales et non vertébrales a été observée vs le groupe traité par placebo⁽³³⁾.

2.2.2.4 SWOT CLASTOBAN® LYTOS®

Forces	Faiblesses
<ul style="list-style-type: none"> • Voie orale: <ul style="list-style-type: none"> ○ Seul BP <i>per os</i> ○ Pas de monitoring IV ○ Confort de prise Molécule moins chère que les aux BPs	<ul style="list-style-type: none"> • Voie orale: <ul style="list-style-type: none"> ○ Troubles gastro-intestinaux ○ Biodisponibilité ○ Observance Médecins moins convaincus par l'efficacité
Opportunités	Menaces
Etude phase III : résultats positifs pour la prévention des métastases osseuses	2001 : pression concurrentielle avec ZOMETA® et BONDRONAT® 2005 : pression sur les prix avec les génériques du clodronate 2013 : Arrivée nouvelles molécule sur marché BTA

Tableau 9: SWOT CLASTOBAN® & LYTOS®

2.2.3 En 2001, commercialisation de ZOMETA® par Novartis

2.2.3.1 Indication

L'acide zolédronique est commercialisé depuis 2001 par le laboratoire Novartis sous le nom de ZOMETA®. Il est actuellement indiqué pour la prévention des complications liées aux métastases osseuses (fractures pathologiques, compression médullaire, chirurgie osseuse, radiothérapie osseuse) chez les patients atteints de tumeurs malignes à un stade avancé avec atteinte osseuse et pour le traitement de l'hypercalcémie induite par des tumeurs.

2.2.3.2 Posologie, administration

Chez les patients avec une clairance de la créatinine normale > 60 mL/min, ZOMETA® est prescrit à une dose de 4 mg et est administré par une perfusion intraveineuse d'au moins 15 minutes toutes les 3 à 4 semaines⁽³⁴⁾.

En raison du risque d'altération de la fonction rénale, un suivi régulier de celle-ci chez les patients traités par ZOMETA® est nécessaire. De plus les patients recevant ZOMETA® doivent recevoir un apport quotidien de 500 mg de calcium par voie orale et de complexe multivitaminé contenant 400 UI de vitamine D pour réduire le risque d'hypocalcémie^(34,35).

2.2.3.3 Etudes cliniques et preuves d'efficacité

Il existe trois études pivots portant sur l'utilisation de l'acide zolédronique afin de retarder les SRE : une étude combinée du cancer du sein et du myélome multiple qui incluait le pamidronate en tant que comparateur actif, et deux études distinctes, contrôlées contre placebo, du cancer de la prostate et du poumon & autres tumeurs solides^(35,36). Dans chaque

étude, les analyses planifiées comprenaient la proportion de patients ayant présenté un SRE en cours de l'étude et le délai jusqu'au premier SRE. Les SRE ont été définis comme une fracture pathologique, une radiothérapie osseuse, une chirurgie osseuse et une compression médullaire. L'étude sur le cancer de la prostate a également inclus en tant que SRE tout changement de chimiothérapie en raison d'une douleur accrue.

Dans l'étude myélome multiple et cancer du sein, les patients atteints de myélome multiple de stade III et présentant au moins une lésion osseuse et les patientes atteintes de cancer du sein de stade IV avec au moins une métastase osseuse ont été randomisés pour recevoir ZOMETA® 4mg par voie intraveineuse en perfusion d'au moins 15 minutes toutes les 3 à 4 semaines pendant 13 mois ou du pamidronate 90 mg par voie intraveineuse en perfusion de 2 à 4 heures toutes les 3 à 4 semaines pendant 13 mois en plus de leur traitement anticancéreux^(34,35). Après 13 mois de traitement, 52% des patients traités par pamidronate ont présenté un SRE, comparativement à 48% des patients traités par ZOMETA® ($p=0,198$). Le délai jusqu'au premier SRE a été de 356 jours pour les patients traités par pamidronate comparativement à 376 jours pour les patients du groupe ZOMETA® ($p=0,151$)⁽³⁴⁾.

Dans l'étude pivot du cancer de la prostate, les patients atteints de cancer de la prostate⁽³⁶⁾ présentant au moins une métastase osseuse, dont la maladie avait progressé après au moins une hormonothérapie ont été randomisés pour recevoir du ZOMETA® 4 mg ou un placebo par voie intraveineuse en perfusion pendant 15 minutes toutes les 3 semaines pendant 15 mois, en plus de leur traitement anticancéreux. Après 15 mois de traitement, 49% des patients ayant reçu le placebo ont présenté une SRE, comparativement à 38% pour les patients du groupe ZOMETA®, ce qui démontre une réduction significative ($p=0,028$), et correspond à une réduction de 36% du risque de développer des SRE dans le groupe ZOMETA®. En outre le délai jusqu'au premier SRE a été significativement plus long pour les patients du groupe ZOMETA® que pour les patients du groupe placebo : 321 jours vs 488 jours ; $p=0,009$ ⁽³⁴⁾.

Dans l'étude pivot, des patients atteints de tumeurs solides, à l'exclusion du cancer du sein et de la prostate, et présentant des métastases osseuses ont été randomisés pour recevoir du ZOMETA® 4 mg ou un placebo en perfusion de 15 minutes toutes les 3 semaines pendant 9 mois, en plus de leur traitement anticancéreux. Après 9 mois de traitement, 48% des patients du groupe placebo ont présenté une SRE, contre 39% du groupe ZOMETA®. Le délai jusqu'au premier SRE a été statistiquement plus long pour les patients traités par ZOMETA® que le groupe placebo : 155 jours vs 236 jours ; $p=0,009$ ^(34,37).

2.2.3.4 SWOT ZOMETA®

Forces	Faiblesses
Indication élargie Efficacité clinique prouvée Médecins : <ul style="list-style-type: none"> • Notoriété • Convaincus de l'efficacité • Confort de prescription 	<ul style="list-style-type: none"> • Effets secondaires graves : <ul style="list-style-type: none"> ○ ONM ○ Réaction à la perfusion • Fonction rénale: <ul style="list-style-type: none"> ○ Surveillance ○ Monitoring ○ Arrêt traitement
Opportunités	Menaces
2013 : Novartis prévoit l'arrivée des génériques avec sa branche Sandoz	2011: perte du brevet de la molécule 2013 : Arrivée nouvelle molécule sur marché des BTA 2013 : Arrivée des génériques de ZOMETA

Tableau 10: SWOT ZOMETA®

2.2.4 En 2003, arrivée des premiers génériques sur le marché français des BTA

2.2.4.1 Qu'est-ce qu'un générique

2.2.4.1.1 Définition officielle des génériques

Les brevets concernant les médicaments assurent les droits de commercialisation exclusifs au détenteur du brevet et permettent le retour sur investissement pour le laboratoire qui a mis au point le médicament. A l'issue de cette période d'exclusivité, le médicament tombe dans le domaine public, tout autre laboratoire pharmaceutique peut à son tour produire le médicament princeps sous une forme que l'on appelle médicament générique⁽³⁸⁾.

Dans la législation française, le médicament générique est défini par l'article L.5121-1 du code de la Santé publique : on entend par médicament générique d'une spécialité de référence « une spécialité qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées. »⁽³⁹⁾

2.2.4.1.2 Cadre réglementaire des génériques en France

Pour mettre sur le marché un médicament générique, un laboratoire pharmaceutique doit obtenir une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) auprès des autorités de santé. La demande d'AMM est basée sur un dossier allégé, par rapport au dossier du médicament princeps, puisque les données de développement préclinique et clinique du médicament original sont réputées connues, car disponibles dans le domaine public. Sont seules requises des données pharmaceutiques, qui couvrent les aspects liés à la qualité des matières premières et de la fabrication, ainsi que des études particulières dites de biodisponibilité qui sont fournies pour garantir la bioéquivalence entre le générique et le princeps. La

bioéquivalence correspond au comportement identique dans l'organisme (absorption, distribution, métabolisme et élimination) du médicament générique par rapport au princeps⁽³⁸⁾.

En France les autorités de santé tiennent à jour un répertoire officiel des médicaments génériques, qui référence des groupes génériques constitués des médicaments d'origine (princeps) et de leurs génériques. Le répertoire des génériques constitue la base légale pour la substitution, à savoir l'acte de délivrance par le pharmacien d'un médicament générique à la place du médicament princeps prescrit sur l'ordonnance médicale⁽³⁸⁾.

2.2.4.2 Les indications du générique de l'acide pamidronique différent du médicament princeps

Les génériques du pamidronate ont des indications plus restreintes comparativement à la molécule princeps.

2.2.4.2.1 Acide pamidronique Hospira

Le pamidronate Hospira est le seul générique du pamidronate à posséder l'indication dans les SRE. En effet ce générique est indiqué dans la prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, radiothérapie osseuse, chirurgie osseuse et compression médullaire) chez les patients atteints de cancer du sein avec métastases osseuses ou myélomes multiples avec lésions osseuses, en complément d'un traitement spécifique de la tumeur. Le pamidronate Hospira est également indiqué dans le traitement de l'hypercalcémie d'origine maligne⁽⁴⁰⁾.

2.2.4.2.2 Acide pamidronique Mylan & Ratiopharm

Les génériques de l'acide pamidronique des laboratoires Mylan et Ratiopharm sont tous deux indiqués pour le traitement des états liés à une augmentation de l'activité ostéoclastique à savoir : une hypercalcémie d'origine maligne, des lésions ostéolytiques chez les patients présentant des métastases osseuses associées à un cancer du sein et un myélome multiple de stade III^(41,42).

2.2.4.3 Impact de l'arrivée des génériques de l'acide pamidronique sur le marché des BTA en Oncologie en France

Du fait de l'investissement moindre pour développer un médicament générique, le prix de vente de celui-ci est inférieur à celui du médicament original. Ainsi le prix fabricant hors taxe des médicaments génériques est fixé à -60% du prix princeps. Le prix du princeps est quant à lui diminué, à la commercialisation du générique, de 20%.

A l'issue de dix-huit mois d'exploitation, le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) décide soit la mise sous TFR (Tarif Forfaitaire de Responsabilité) du groupe générique

(princeps +générique pour une DCI (Dénomination Commune Internationale), un dosage et une forme galénique), soit la baisse du prix princeps (-12,5%) et des génériques (-7%)⁽⁴³⁾.

2.2.5 En 2005, commercialisation BONDRONAT® par Roche

2.2.5.1 Indication

L'ibandronate, commercialisé sous le nom de BONDRONAT® par le laboratoire Roche, est un bisphosphonate de troisième génération. Il a été approuvé par l'EMA en 2003, pour la prévention des complications osseuses (fractures pathologiques des os, complications osseuses nécessitant une radiothérapie osseuse ou une chirurgie osseuse) chez les patientes atteintes d'un cancer du sein présentant des métastases osseuses. L'ibandronate est également indiqué pour le traitement de l'hypercalcémie induite par des tumeurs avec ou sans métastases⁽⁴⁴⁾.

2.2.5.2 Posologie, administration

Dans le cadre de la prévention des SRE chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avec métastases osseuses, la dose d'ibandronate recommandée est de 6 mg administré par voie intraveineuse toutes les 3 à 4 semaines. La dose doit être perfusée pendant au moins 15 minutes, une durée de perfusion plus courte peut être envisagée uniquement chez les patientes dont la fonction rénale est normale ou en insuffisance rénale légère. Pour toutes administrations, l'ibandronate sera dilué dans du sérum physiologique ou dans une solution de glucose à 5%⁽⁴⁴⁾.

2.2.5.3 Etudes cliniques et preuves d'efficacité

L'efficacité de l'ibandronate IV dans le traitement du cancer du sein métastatique a été démontrée dans des essais de phase III, multicentriques, randomisés, en double aveugle, contrôlés contre placebo. Les résultats des essais ont montré que le traitement avec l'ibandronate était associé à un taux de morbidité osseuse par période significativement plus faible comparativement au placebo ($p=0,004$). Par rapport au groupe placebo, le nombre de SRE a également significativement diminué et le risque de SRE a été réduit de 40% (RR= 0,6 ; $p=0,003$) dans le groupe ibandronate 6 mg⁽⁴⁴⁾.

2.2.5.4 SWOT BONDRONATE®

Forces	Faiblesses
<ul style="list-style-type: none"> • Efficacité : <ul style="list-style-type: none"> ○ Réduction de la douleur • Meilleure tolérance • Implantation forte : <ul style="list-style-type: none"> ○ UK ○ Allemagne 	<ul style="list-style-type: none"> • Produit : <ul style="list-style-type: none"> ○ Mature ○ Eligibilité restreinte ○ Fonction rénale : surveillance, monitoring et arrêt traitement • Implantation : <ul style="list-style-type: none"> ○ Faible sur les marchés européens • Promotion : <ul style="list-style-type: none"> ○ Faible investissement promotionnel
Opportunités	Menaces
<p>Etudes observationnelles :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Etudes de phase III et phase IV • Investigation de l'effet de l'ibandronate pour la prévention des métastases osseuses 	<p>2012 : Perte des brevets 2012 : Arrivée des génériques sur le marché 2013 : Arrivée nouvelle molécule sur marché des BTA</p>

Tableau 11: SWOT BONDRONATE®

2.3 Le marché français des BTA en oncologie en 2012

2.3.1 Bilan

2.3.1.1 Tableau récapitulatif des acteurs du marché français en oncologie

Comme nous venons de le voir, en 2012, six BPs sont disponibles pour une utilisation en oncologie.

Molécule	Produit	Laboratoire	Prévention SRE	Traitement palliatif des ostéolyses d'origine maligne avec ou sans hypercalcémie	Myélome Multiple	Hypercalcémie maligne
Zoledronate	ZOMETA	Novartis	X			X
Clodronate	CLASTOBAN LYTOS	Roche Bayer		X		X
Ibandronate	BONDRONAT	Roche	X Cancer sein			X
Pamidronate	OSTEPAM	Nordic Pharma		X	X	X
	Gé	Hospira	X Cancer sein MM	X	X	X
	Gé	Mylan Ratiopharm		X Cancer sein	X	X

Tableau 12: Récapitulatif des Bisphosphonates en oncologie

2.3.1.2 Utilisation des bisphosphonates

Bien que les BPs IV aient démontré leur capacité à réduire le risque de SRE et en dépit du fait que leur utilisation ait été approuvée par les recommandations internationales, il s'avère que de nombreux patients présentant un risque de SRE ne peuvent pas être traités par des bisphosphonates. Une analyse rétrospective des données impliquant près de 7 000 patients avec des métastases osseuses ou des lésions osseuses, entre 2000 et 2004, a mis en évidence que 54% des patients atteints de cancer du sein, 71% des patients atteints d'un cancer de la prostate, et 82% des patients atteints d'un cancer du poumon n'ont pas reçu de traitement par BPs IV⁽²⁸⁾.

Cancer	Traités	Non traités
Sein	46%	54%
Prostate	29%	71%
Poumon	18%	82%

Tableau 13: Utilisation des bisphosphonates IV pour le traitement des métastases osseuses

2.1.1.1 Les parts de marché

En 2010, près de 40 000 patients sont traités par BPs. Une étude sur plus de 1692 patients a permis d'établir une répartition de l'utilisation des BPs en oncologie selon les pathologies. Ainsi, en 2010, 36% des patients recevant un traitement par BPs sont atteints d'un cancer de

la prostate, 19% sont atteints d'un cancer du sein, 20% sont atteints d'un myélome multiple, et enfin 25% sont atteints d'une tumeur solide (hors sein et prostate)⁽⁴⁵⁾.

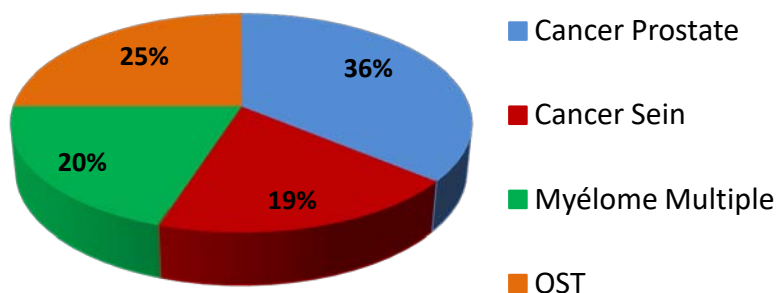


Figure 15: Pathologies des patients sous bisphosphonates en 2010⁽⁴⁵⁾

Le marché des BTA en France en 2010 est marqué par le fort leadership de ZOMETA®. Avec 60% des parts du marché, ZOMETA® s'est implanté dès son lancement comme leader. Il est suivi par la voie orale avec 24,7% des parts du marché. L'utilisation des BPs *per os* en France est plus importante comparée à d'autres pays. Le passage à la VO est envisagé afin de limiter les risques ONM et d'atteinte rénale. Elle permet de limiter l'utilisation de la voie intraveineuse après la chimiothérapie et permet au patient de gagner en confort de vie⁽⁴⁶⁾.

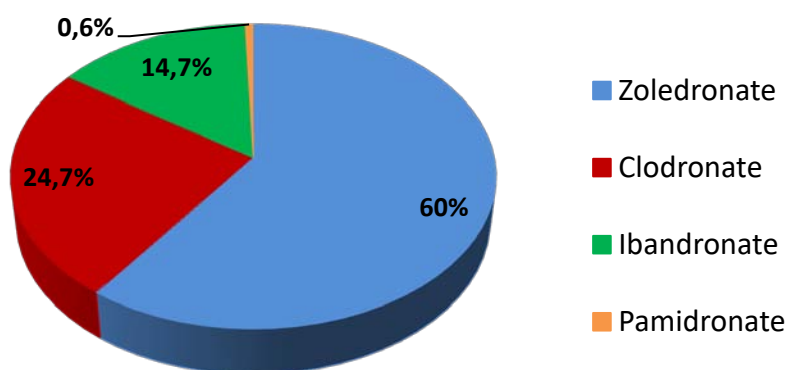


Figure 16: Parts de marché des bisphosphonates en 2010⁽⁴⁶⁾

2.1.1.2 L'évolution du marché de 2010 à 2013

Depuis 2010, le marché global de l'oncologie connaît une décroissance. Parallèlement, le marché des BTA est en France amorcé également une décroissance depuis fin 2010. Cette décroissance, sur ce marché mature, est due au désinvestissement du marché par la force de vente de la concurrence. En effet, en 2011, la force de vente de Novartis n'assure plus la promotion de ZOMETA® face à l'arrivée des génériques de celui-ci, prévue pour 2013⁽⁴⁷⁾.

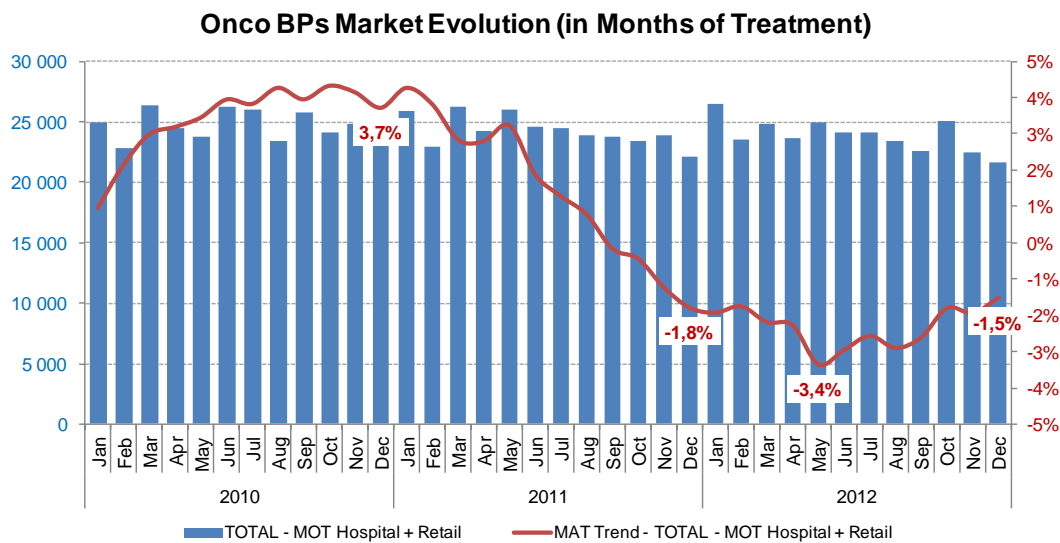


Figure 17: Evolution du marché des BTA en France⁽⁴⁷⁾

2.1.2 Quel avenir pour le marché français des BTA en oncologie ?

Le marché des BTA est un marché mûre en décroissance, caractérisé par le fort leadership de ZOMETA®. C'est dans ce contexte qu'Amgen prévoit le lancement sur ce marché d'une nouvelle molécule, qui constitue une nouvelle option thérapeutique pour les médecins et les patients.

3. STRATEGIE MISE EN PLACE PAR AMGEN POUR LE LANCEMENT D'UNE NOUVELLE THERAPEUTIQUE SUR LE MARCHE DES BTA EN ONCOLOGIE EN FRANCE

3.1 Contexte du marché des BTA en 2012

3.1.1 Un environnement économique et légal plus complexe

3.1.1.1 Le marché pharmaceutique mondial

En 2012, le marché pharmaceutique global est estimé à 856 milliards de dollars, soit un point de croissance par rapport à 2011. Par segmentation géographique, le marché le plus important est le marché américain (40,7%) suivis par les marchés asiatiques (27,6%) et européens (25,5%).

Les principaux marchés matures sont les Etats-Unis, le Japon, les pays de l'Europe de l'Ouest et le Canada. Ces marchés connaîtront un développement faible d'ici 2015. Les marchés émergents sont répartis en 3 catégories :

- Chine;
- Brésil, Russie et Inde;
- Venezuela, Pologne, Argentine, Turquie, Mexique, Vietnam, Afrique du Sud, Thaïlande, Indonésie, Roumanie, Egypte, Pakistan et Ukraine.

Les marchés pharmaceutiques matures et émergents présentent des tendances et des leviers de croissance différents. Dans les marchés matures, les médicaments princeps perdent du terrain face aux médicaments génériques. Les premiers relais de croissance des marchés pharmaceutiques matures sont les médicaments de spécialité ainsi que les pays émergents. Concernant les pays émergents, leurs leviers de croissance sont les médicaments génériques et l'augmentation des volumes sur ces marchés.

3.1.1.2 Le marché du médicament en France en 2012

Le marché français est un marché mature depuis 2008, il est actuellement le deuxième marché européen après l'Allemagne. Il avoisine 27,2 milliards d'euros (PF) en recul de 1.5% avec 21,1 milliards d'euros pour les ventes officinales et 6.1 milliards d'euros pour les ventes hospitalières. Les ventes aux officines ont diminué de 2.8% en 2012, mais celles destinées aux hôpitaux ont progressé de + 3 %^(2,3).

La consommation est en léger recul, 1.3%, en 2012, soit un peu plus de 3,1 milliards de boîtes, en légère baisse par rapport à 2011. Si certains facteurs structurels sont en faveur d'une hausse de la consommation, ce sont les facteurs conjoncturels qui expliquent ce repli de la consommation^(2,3).

- Les organismes payeurs orientent les politiques de remboursement et de prise en charge des produits pharmaceutiques, ils exercent une plus forte pression et ont donc un rôle

dans l'univers du médicament. Le marché pharmaceutique constitue une variable d'ajustement pour réduire les déficits récurrents de l'Assurance Maladie. Les dépenses liées aux médicaments ont ainsi été réduites de 17%, entre 2005 et 2012, à travers de nouvelles taxes, de baisses de prix et des remboursements.

- Les vagues de baisse de prix de certaines spécialités remboursables, décidées chaque année par les autorités, et la hausse de la pénétration des médicaments génériques constituent deux moteurs de cette tendance lourde.
- Le repli de la consommation de médicaments est également expliqué par la modération des prescriptions des médecins en France en 2012. En effet le nombre total d'ordonnances délivré sur l'année a diminué de 1.5% à cela s'ajoute une diminution du nombre de spécialités par ordonnance de 1.1%, ce qui amplifie le phénomène.
- De plus les controverses récentes autour du médicament ont entraîné une certaine perte de confiance du grand public et une modification du rapport des patients français au médicament.

3.1.1.3 Un accès au marché plus complexe

En France, l'industrie pharmaceutique doit faire face à une pression réglementaire sans cesse accrue. L'accès d'un médicament au marché est conditionné par de nombreuses étapes. Le processus d'autorisation est long et coûteux. En effet le temps de développement est en moyenne de 10 à 15 ans. Concernant le coût de développement, celui-ci représente en 2012, un investissement d'environ 1 milliard d'euros. Ainsi en 10 ans les coûts principaux du développement ont plus que doublé, compte tenu des exigences accrues. Cet accroissement est le reflet des étapes : de recherches cliniques, de l'évaluation de la toxicité, des études précliniques et cliniques.

A la suite de son développement, un médicament ne peut être commercialisé que s'il a reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) des autorités sanitaires françaises (l'ANSM) ou européennes (EMA). Les médicaments sont admis au remboursement par décision ministérielle après avis d'une commission scientifique : la commission de la transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS), qui apprécie le SMR (service médical rendu), et évalue l'ASMR (amélioration du service médical rendu), c'est-à-dire les compare aux traitements déjà disponibles.

Leur prix est fixé par le comité économique des produits de santé (CEPS). Le CEPS est chargé de négocier avec les laboratoires pharmaceutiques les prix des médicaments remboursables. Le niveau du prix final devra être le plus avantageux possible pour les assurés sociaux. Les prix des médicaments sont les derniers prix industriels réglementés. À l'hôpital, les prix des médicaments sont, en théorie, libres et ce, depuis 1987. Néanmoins, dans le cadre du plan « Hôpital 2007 », ces prix sont réglementés pour les médicaments innovants et coûteux (tarification à l'activité – T2A) ainsi que pour ceux délivrés à l'hôpital à destination des patients non hospitalisés (rétrocession).

Aujourd'hui, les délais de mise à la disposition des patients, après obtention de l'AMM, restent, en France, longs. Ces difficultés d'accès au marché sont préjudiciables pour le patient et pour l'entreprise. On note aujourd'hui un délai de près de 300 jours en France, pour un délai requis par la directive européenne de 180 jours.

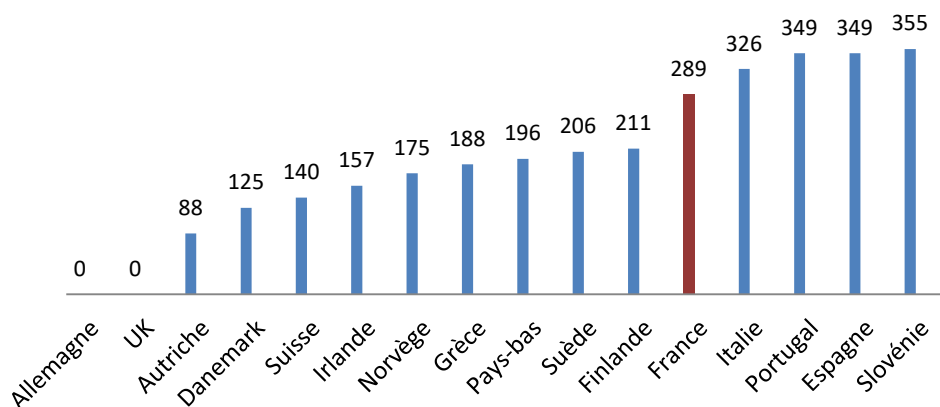


Figure 18: Délai moyen d'accès au marché en Europe (en jours)

Compte tenu de ces étapes et de ce délai d'accès au marché, l'innovation ne bénéficie d'une protection commerciale effective que de dix ans en moyenne. Dans le cadre d'un nouveau produit, la protection commerciale est d'autant plus réduite que le nouveau produit rejoint progressivement sa population cible thérapeutique. L'arrivée des génériques est, quant à elle, devenue très rapide réduisant ainsi le cycle de vie du médicament, induisant une accélération de la diffusion⁽²⁾.

3.1.2 Une pression concurrentielle qui va s'accroître sur le marché des BTA avec l'arrivée en 2013 de nouveaux entrants sur le marché

3.1.2.1 Le marché des génériques en France en 2012

Au sein d'un marché français globalement morose en 2012, le marché des génériques affiche tout de même une performance encourageante. En 2011, le marché des génériques a accusé un repli inédit, avec une baisse de 3.3% en volume et un volume de vente de 616 millions de conditionnement sur l'année. Ce premier décrochage depuis 10 ans est dû au retrait de Di-Antalvic générique à 90%. Les ventes sur le marché du générique ont retrouvé la croissance avec près de 10%, portées par la mise en place de la convention « tiers payant contre générique » au début de l'été qui a fait remonter en flèche le taux de substitution à 79% contre 68,1% un an plus tôt. Les volumes de vente ont quant à elles atteints 675 millions de conditionnement sur l'année. La part de marché des médicaments génériques dans l'ensemble des ventes ne cesse de progresser. Elle s'est établie en 2012 à 26,7%, en hausse de 11.2 points depuis 2006. Cette évolution résulte principalement de deux facteurs que sont la hausse du taux de pénétration des génériques et l'élargissement du nombre de références « généricables »⁽²⁾.

3.1.2.2 Arrivée sur le marché de BTA des premiers génériques ZOMETA® en 2013

Dès sa commercialisation, en 2001, ZOMETA® de Novartis est devenu le leader du marché des agents antirésorptifs osseux. Récemment le brevet de ZOMETA® est tombé dans le domaine public, prévoyant ainsi une arrivée prochaine de ses génériques. Cette entrée imminente des génériques de l'acide zolédronique a entraîné un désinvestissement important du marché par la force de vente de Novartis. Depuis Juin 2013, cinq génériques de l'acide zolédronique, des laboratoires Hospira, Mylan, Medac, Sandoz, Fresenius, sont disponibles sur le marché français^(5,6,7,8).

3.1.2.3 Impact des nouveaux entrants sur le marché

L'impact majeur de la commercialisation des génériques est au niveau du prix du médicament princeps. Dès l'entrée des génériques le prix fabricant hors taxe des médicaments génériques est fixé à -60% du prix de ZOMETA®, soit 107,84€ (PFHT). Le prix de ZOMETA® quant à lui diminué, à la commercialisation du générique, de 20% passant ainsi de 269,6€ à 215.68€ (PFHT)^(5,6,7,8).

3.2 AMGEN, nouvel acteur du marché des BTA en oncologie en France

3.2.1 Présentation d'Amgen : 3 décennies d'innovation thérapeutique

Depuis plus de 30 ans, Amgen utilise les ressources du vivant pour découvrir, développer et mettre à disposition des médicaments innovants dédiés à la santé humaine. Aujourd'hui, avec plus de 50 molécules en développement, Amgen est reconnu comme un acteur majeur du monde des biotechnologies et continue à faire avancer la recherche pour améliorer significativement la vie des malades.

Au début des années 80 Amgen commence ses travaux de recherche sur les biothérapies en santé humaine. Trois ans après sa création, en 1983, les équipes isolent le gène de l'érythropoïétine humaine (EPO), puis en 1985 le gène de facteur de croissance granulocytaire (G-CSF). Ces découvertes sont à l'origine des plus importantes avancées thérapeutiques apportées par les protéines recombinantes dans les années 80 et ont abouti à une autorisation de mise sur le marché américain pour EPOGEN® en néphrologie et NEUPOGEN® en oncologie. Les scientifiques Amgen poursuivent leurs recherches pour optimiser la biodisponibilité de ces molécules innovantes. De leur travail naissent, au début des années 2000, deux médicaments : ARANESP® et NEULASTA®. ARANESP® obtient successivement ses AMM en néphrologie, hématologie et oncologie. NEULASTA® obtient son AMM en oncologie/hématologie en 2002.

Le potentiel d'innovation d'Amgen se concrétise et s'accélère ces dix dernières années avec l'homologation en Europe de cinq nouveaux médicaments dont MINPARA® en néphrologie et NPLATE® en hématologie. Concernant l'oncologie, Amgen acquière, trois AMM pour des anticorps monoclonaux 100% humanisés : PROLIA® en 2011 en rhumatologie, VECTIBIX® en 2007 et XGEVA® en 2011 en oncologie⁽⁹⁾.

3.2.2 Amgen en 2013

En 2013, Amgen est reconnu comme étant un acteur majeur du monde des biotechnologies ayant conservé son indépendance et justifie sa dimension internationale avec plus de 18 000 collaborateurs répartis dans 50 pays. A ce jour, plus de 20 millions de patients dans le monde ont bénéficié des médicaments Amgen.

Les médicaments Amgen ont changé le pronostic de plusieurs maladies et aidé des millions de patients à lutter contre le cancer, les maladies rénales, la polyarthrite rhumatoïde, les pathologies osseuses et d'autres maladies graves. Aujourd'hui, le portefeuille mondial d'Amgen comprend dix médicaments qui recouvrent des trois aires thérapeutiques : l'oncologie/hématologie avec ARANESP®, EPOGEN®, NEULASTA®, NEUPOGEN®, NPLATE®, VECTIBIX®, XGEVA®, la rhumatologie avec ENBREL®, PROLIA® et enfin la néphrologie, MIMAPAR®.

Le fabrication complexe des médicaments biologiques, nécessite un développement, un perfectionnement et une maîtrise des processus de fabrication. Ainsi en 30 ans, Amgen a acquis un savoir-faire industriel de haut niveau. Aujourd'hui, Amgen possède une compétence unique de fabrication de médicaments biotechnologiques et dispose d'une plateforme de production parmi les plus importantes et les plus avancées technologiquement au monde. Pour conserver ce savoir-faire, Amgen perfectionne sans cesse ces procédés de fabrication en tirant des dernières avancées scientifiques et technologiques⁽⁹⁾.

3.2.3 Amgen en France

La filiale française d'Amgen est aujourd'hui la première filiale du groupe. Créée en 1990, elle compte actuellement plus de 300 collaborateurs. En France 8 médicaments sur 10 sont actuellement disponibles : ARANESP®, NEULASTA®, NEUPOGEN®, NPLATE®, VECTIBIX® et XGEVA® en onco/hématologie ; MIMPARA® et ARANESP® en néphrologie et PROLIA® en rhumatologie. A ce jour en France 1 605 patients sont inclus au sein de 493 centres d'investigation clinique. Le laboratoire compte 61 études internationales actives de développement, de la phase I à IV, dont 27 en oncologie. Avec 19 molécules en essais cliniques dont 9 en oncologie et hématologie, Amgen France se positionne à la 3^{ème} place de la recherche clinique en onco/hématologie. Au 1^{er} trimestre 2013, Amgen France est le 8^{ème} contributeur du groupe en termes de sujets inclus dans les essais cliniques

Au-delà de son investissement dans la recherche clinique, Amgen France développe un panel varié de services destinés aux patients. Avec notamment la mise à disposition des services hospitaliers, des carnets de suivi de patient pour l'accompagnement et la circulation des informations médicales. Amgen propose également un ensemble de brochures à leur attention abordant des sujets divers comme le monde des biotechnologies, des témoignages patients, des recommandations sur l'alimentation & les activités physiques adaptées à leur pathologie. En parallèle Amgen développe des relations privilégiées avec les médecins via des ouvrages didactiques et des outils d'information adaptés à leur pratique, avec les cancéroguides et la collection des thérapies ciblées⁽⁹⁾.

3.2.4 La recherche Amgen : horizon vers de nouveaux traitements

La philosophie d'Amgen est d'utiliser les connaissances et les approches scientifiques les plus récentes afin de concevoir des médicaments destinés à traiter des maladies graves et invalidantes, pour lesquels les besoins médicaux restent importants. L'investissement du groupe dans la recherche et le développement est croissant, en 2012, l'entreprise y a investi près de 3,5 milliards de dollars, soit 20% de son chiffre d'affaires mondial. En parallèle de ses travaux en cancérologie, Amgen élargit sa recherche à d'autres pathologies telles que les maladies inflammatoires, les troubles du métabolisme. Dans les pathologies cardiovasculaires, des premiers résultats prometteurs ont été obtenus des études cliniques d'un anticorps monoclonal dans le traitement de l'hypercholestérolémie. Comprendre les

mécanismes d'action à l'origine des pathologies pour de développer les meilleures thérapies ciblées est une conviction du laboratoire. Ainsi Amgen fonde ses activités de recherches sur l'exploration des mécanismes moléculaires de la maladie. Parallèlement le groupe développe des formes thérapeutiques innovantes dans le but d'optimiser l'administration et la distribution des bio-médicaments. Après la détermination de la forme thérapeutique optimale, Amgen s'engage dans un développement clinique rigoureux⁽⁹⁾.

3.2.5 Amgen Oncologie

Sur les huit médicaments commercialisés en France, cinq sont indiqués dans la prise en charge des cancers et des troubles hématologiques. Amgen oncologie est, depuis toujours, une unité importante du laboratoire pour laquelle une grande partie du budget développement lui est consacrée. Fondé sur plus de 30 ans de recherche et d'innovation dans la lutte contre le cancer, les stratégies thérapeutiques proposées par Amgen permettent une approche globale de la pathologie. En effet Amgen met à disposition des médecins et patients, des thérapies ciblées et des soins de support assurant la prise en charge des effets secondaire de certains traitements anticancéreux. Après, ARANESP®, NEULASTA® et NPLATE®, le dernier soin de support né de la recherche Amgen est un anticorps 100% humanisé anti RANKL, le denosumab ou XGEVA®, indiqué dans la prévention des complications osseuses dans les cancers métastatiques à tumeurs solides⁽⁹⁾.

3.3 Le denosumab, 1er anticorps monoclonal 100% humain du marché des BTA en oncologie en France

3.3.1 Le denosumab : anticorps monoclonal 100% humain anti RANKL

3.3.1.1 Histoire de la découverte du denosumab

Dans les années 90, les chercheurs d'Amgen travaillent sur la physiologie de l'os.

Une première, grâce aux techniques de génétiques moléculaires, est conduite chez des souris dont le gène de l'OPG a été surexprimé. Les radiographies de ces souris mettent en évidence une densité minérale osseuse élevée. Une deuxième expérience est conduite chez des souris dites *knock-out*, n'exprimant pas le gène de l'OPG. Les radiographies de ces souris montrent une faible densité minérale osseuse. De plus en vieillissant le squelette de ces souris se fragilise, les souris présentaient des fractures spontanées.

Il est donc apparu, sur la base de ces deux expériences, que l'OPG joue un rôle majeur dans le contrôle de la masse osseuse. Les chercheurs d'Amgen ont ainsi mis à jour l'OPG, une protéine jouant un rôle clé dans le métabolisme osseux et l'inhibition des ostéoclastes, acteurs essentiels de la résorption osseuse.

Comme vu précédemment, l'OPG, membre de la famille TNF, possède un partenaire de liaison: le RANKL. Dès lors le RANKL est devenue une cible logique, la voie de l'anticorps monoclonal pour bloquer la fixation du RANK-Ligand sur son récepteur RANK s'est imposé rapidement à l'équipe de chercheurs. Ainsi est né le denosumab, un anticorps monoclonal hautement spécifique du RANKL, qui cible le métabolisme osseux. Son développement clinique est par la suite venu confirmer les attentes^(10,11,12,13).

3.3.1.2 Une production par génie génétique

Les tous premiers anticorps à usage thérapeutique étaient mal tolérés. D'origine animale, ces protéines entraînaient des réactions de défense immunitaire qui limitaient leur utilisation. En 1975, la mise au point d'une nouvelle technologie va permettre la création d'une nouvelle génération d'anticorps spécifique d'un agent donné : les anticorps monoclonaux.

Les anticorps monoclonaux sont des glycoprotéines à action très spécifique, puisqu'ils ne se lient qu'à une seule cible ou un antigène donné. Leur production se fait grâce à la technique des hybridomes. Cette technique consiste à fusionner une cellule de souris productrices d'anticorps monoclonaux avec une lignée de cellules humaines dites immortelles car elles peuvent se diviser indéfiniment.

Pas à pas, les chercheurs ont réussi à diminuer la proportion de protéine d'origine murine. De l'ordre de 30% dans un premier temps, on parle alors d'anticorps chimérique, puis les

chercheurs ont aboutis aux anticorps humanisé avec seulement 5 à 10% de protéine de souris.

La finalité des chercheurs est de fabriquer des anticorps monoclonaux totalement humain, sans résidus murins, afin d'obtenir une tolérance maximale dans l'organisme. Pour les obtenir, on inactive les gènes codant pour un anticorps donné dans les cellules embryonnaires de souris. Le résultat sera donc une descendance incapable de produire cet anticorps murin. En plaçant dans d'autres cellules embryonnaires de souris les gènes codant pour l'anticorps humain souhaité, on obtient une descendance de souris qui produit l'anticorps humain. Le croisement de ces deux lignées de souris permet d'obtenir une descendance de souris qui peut à la fois produire l'anticorps humain sans produire l'anticorps murin d'origine. Grâce à la technique des hybridomes, il reste à fusionner les cellules de ces souris avec une lignée de cellules immortelles pour obtenir une nouvelle lignée cellulaire qui va produire l'anticorps désiré en version 100% humain et à l'infini. Cette technologie, utilisée par Amgen, est nommée la xenomouse.

3.3.1.3 Les effets pharmacologiques du denosumab

3.3.1.3.1 Mécanisme d'action

Pour rappel, le RANKL est une protéine transmembranaire essentielle pour la formation, la fonction et la survie des ostéoclastes. Une augmentation de l'activité des ostéoclastes, stimulée par le RANKL, est un médiateur majeur de la destruction osseuse dans les atteintes osseuses métastatiques et le myélome multiple.

Le denosumab est un anticorps monoclonal humain (IgG2) qui cible le RANKL et s'y lie avec une affinité et une spécificité élevées. Il s'oppose ainsi à l'interaction RANK/RANKL, réduit le nombre et la fonction des ostéoclastes et diminue de ce fait la résorption et la destruction osseuses induites par un cancer⁽¹⁴⁾. Le denosumab inhibe le cercle vicieux de la destruction osseuse.

3.3.1.3.2 Pharmacocinétique

Absorption

Après l'administration sous-cutanée de denosumab, la biodisponibilité a été déterminée égale à 62%.

Biotransformation

Le denosumab est composé uniquement d'acides aminés et de carbohydrates, comme l'immunoglobuline native, et ne devrait pas être éliminé par métabolisme hépatique. Son métabolisme et son élimination devraient suivre les voies de clairance de l'immunoglobuline pour aboutir à une dégradation en petits peptides et en acides aminés individuels.

Elimination

Aux doses multiples de 120 mg toutes les quatre semaines, une accumulation multipliant les concentrations sériques du denosumab par un facteur de 2 environ a été observée et l'état d'équilibre a été obtenu à six mois, traduisant une pharmacocinétique indépendante du temps. La demi-vie moyenne a été de 28 jours (extrêmes: 14 - 55 jours) chez les patients ayant arrêté le traitement par 120 mg de denosumab toutes les quatre semaines⁽¹⁴⁾.

3.3.1.3.3 Effets Pharmacodynamiques

Au cours d'études de phase II menées chez des patients atteints de pathologie maligne avec atteinte osseuse, l'administration sous-cutanée (SC) de XGEVA toutes les quatre semaines ou toutes les 12 semaines a induit une réduction rapide de marqueurs de la résorption osseuse (uNTx/Cr, CTx sérique) avec une réduction médiane d'environ 80% pour la uNTx/Cr au bout d'une semaine indépendamment d'un traitement préalable par bisphosphonates ou du taux initial uNTx/Cr. Au cours des études de phase III, une réduction médiane d'environ 80% de l'uNTx/Cr a été maintenue après trois mois de traitement chez 2075 patients atteints de cancer avancé traités par XGEVA et n'ayant pas préalablement reçu un traitement par bisphosphonate intraveineux⁽¹⁴⁾.

3.3.1.3.4 Immonogénicité

Aucun anticorps neutralisant dirigé contre XGEVA n'a été détecté au cours des études cliniques. En utilisant une méthode de dosage immunologique de grande sensibilité, moins de 1 % des patients traités par denosumab pendant une durée maximale de 3 ans ont été testés positifs pour des anticorps non neutralisants sans modification du profil pharmacocinétique, de la toxicité ou de la réponse clinique⁽¹⁴⁾.

3.3.1.4 Une efficacité prouvée en oncologie

Le denosumab, en oncologie, a été comparé avec l'acide zolédronique, dans trois études principales incluant des patients présentant différents types de cancers s'étant étendus aux os.

La première étude incluait 2 046 patients souffrant d'un cancer du sein. La seconde étude incluait 1 901 hommes atteints d'un cancer de la prostate qui ne répondaient pas à un traitement hormonal. La troisième étude incluait 1 776 patients présentant des tumeurs solides avancées dans différentes parties du corps, à l'exclusion du sein et de la prostate, ou un myélome multiple (un cancer de la moelle osseuse). Toutes les études portaient sur le risque de survenue chez les patients d'un premier SRE (fractures pathologiques, compression médullaire, chirurgie osseuse et la radiothérapie) pendant la durée de l'étude, risque évalué en mesurant le temps médian avant la survenue d'un premier SRE^(15,16,17).

3.3.1.4.1 Etude STOPECK

L'étude STOPECK est une étude pivot de phase III, multicentrique (322 centres), randomisée, contrôlée en double aveugle avec double placebo. L'objectif de cette étude est de comparer l'efficacité et la tolérance du denosumab *versus* l'acide zolédronique pour prévenir la survenue des SRE chez les patientes atteintes de cancer du sein avec des métastases osseuses⁽¹⁵⁾.

Les patientes sont randomisées pour recevoir toutes les 4 semaines une injection sous-cutanée de denosumab à 120mg + placebo IV ou l'acide zolédronique à 4 mg en IV + placebo sous-cutané. Une supplémentation quotidienne en calcium (500mg) et vitamine D (≥ 400 UI) est recommandée.

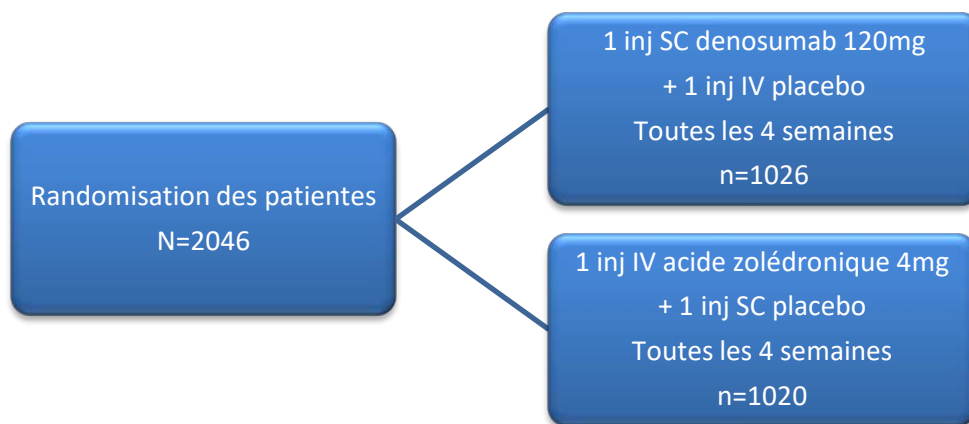


Figure 19: Schéma de l'étude STOPECK

Les patientes inclus dans l'étude STOPECK, sont des patientes adultes atteintes un cancer du sein confirmé histologiquement ou cytologiquement et présentant à la radiographie au moins une métastase osseuse. Le statut ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) de ces patientes doit être compris entre 0 et 2 au moment de l'inclusion.

Les patientes traitées à la randomisation ou précédemment traitées pour des métastases osseuses par BPs en IV ou oral, ne peuvent être incluses dans l'étude. Il en va de même pour les patientes chez qui il est prévu un traitement par radiothérapie ou par chirurgie osseuse. De plus les patientes dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min sont exclues de l'étude, et ceux car l'acide zolédronique est contre indiqué chez ces patientes.

Le critère principal de l'étude est le délai de survenue du premier SRE pendant l'étude en non-infériorité. Les critères secondaires sont le délai de survenue du premier SRE pendant l'étude en supériorité et le délai de survenue du premier SRE et du SRE suivants. Au niveau des critères exploratoires de l'étude, ceux-ci analyse la survie globale, le temps jusqu'à la progression de la pathologie, le taux de morbidité osseuse ainsi que l'évolution des marqueurs osseux depuis l'inclusion. Enfin au niveau des critères de tolérance, les effets

secondaires ainsi que la présence d'anticorps neutralisant anti-denosumab sont observés pendant l'étude⁽¹⁵⁾.

Résultats de l'étude STOPECK :

Le denosumab a significativement réduit le risque de survenue d'une première complication osseuse (SRE), de 18% comparativement à l'acide zolédronique (HR=0,82 ; IC 95%: 0,71-0,95) avec $p<0,001$ pour l'analyse en non infériorité et $p=0,001$ pour l'analyse en supériorité. Le délai médian de survenue du premier SRE pendant l'étude est de 26,4 mois avec l'acide zolédronique, ce délai n'est pas atteint dans le groupe du denosumab.

Le denosumab retarde également significativement de 23% la survenue du premier SRE et des SRE suivants pendant l'étude, comparé à l'acide zolédronique (RR=0,77; IC 95%: 0,66-0,89; $p=0,001$). De plus le denosumab a diminué le taux moyen de morbidité osseuse de 22%.

Concernant les critères exploratoires, la survie globale et le temps jusqu'à la progression sont comparables entre les deux groupes de traitement. La diminution des marqueurs de turn-over osseux est supérieure pour le denosumab que pour l'acide zolédronique ($p<0,001$)⁽¹⁵⁾.

3.3.1.4.2 Etude FIZAZI

L'étude FIZAZI est une étude pivot de phase III, multicentrique (342 centres), randomisée, contrôlée en double aveugle avec double placebo. L'objectif de cette étude est de comparer l'efficacité et la tolérance du denosumab *versus* l'acide zolédronique pour prévenir la survenue des SRE chez les patients atteints de cancer de la prostate résistant à la castration et ayant des métastases osseuses⁽¹⁶⁾.

Les patients sont randomisés pour recevoir toutes les 4 semaines une injection sous-cutanée de denosumab à 120mg + placebo IV ou l'acide zolédronique à 4 mg en IV + placebo sous-cutanée. Dans cette étude est défini comme SRE toutes fractures pathologiques, toutes compressions médullaires, toutes radiothérapies osseuses et toutes chirurgies osseuses. Une supplémentation quotidienne en calcium (≥500mg) et vitamine D (≥400 UI) est recommandée.

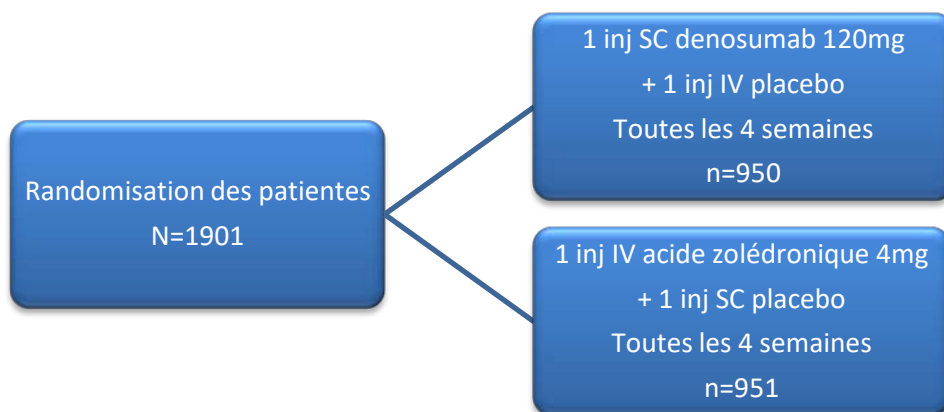


Figure 20: Schéma de l'étude FIZAZI

Les patients inclus dans l'étude FIZAZI, sont des patients adultes atteints un cancer de la prostate résistant à la castration confirmé histologiquement ou cytologiquement, présentant à la radiographie au moins une métastase osseuse et ayant échoué à au moins une thérapie hormonale. Le statut ECOG de ces patients doit être compris entre 0 et 2 au moment de l'inclusion.

Les patients traités à la randomisation ou précédemment traités pour des métastases osseuses par BPs en IV ou oral, ne peuvent être inclus dans l'étude. Il en va de même pour les patients chez qui il est prévu un traitement par radiothérapie ou par chirurgie osseuse. De plus les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min sont exclus de l'étude, et ceux car l'acide zolédronique est contre indiqué chez ces patients.

Le critère principal de l'étude est le délai de survenue du premier SRE pendant l'étude en non-infériorité. Les critères secondaires sont le délai de survenue du premier SRE pendant l'étude en supériorité et le délai de survenue du premier SRE et du SRE suivants. Au niveau des critères exploratoires de l'étude, ceux-ci analyse la survie globale, le temps jusqu'à la progression de la pathologie, le taux de morbidité osseuse, l'évolution des marqueurs osseux depuis l'inclusion ainsi que l'évolution du PSA pendant l'étude. Enfin au niveau des critères de tolérance, les effets secondaires ainsi que la présence d'anticorps neutralisant anti-denosumab sont observés pendant l'étude⁽¹⁶⁾.

Résultats de l'étude FIZAZI:

Le denosumab a significativement réduit le risque de survenue d'une première complication osseuse (SRE), de 18% comparativement à l'acide zolédronique (HR=0,82 ; IC 95%: 0,71-0,95) avec $p=0,0002$ pour l'analyse en non infériorité et $p=0,008$ pour l'analyse en supériorité. Le délai médian de survenue du premier SRE pendant l'étude est de 17,1 mois avec l'acide zolédronique, ce délai est de 20,7 mois dans le groupe du denosumab, soit une différence de 3,6 mois entre les deux bras de l'étude.

Le denosumab retarde également significativement de 18% la survenue du premier SRE et des SRE suivants pendant l'étude, comparé à l'acide zolédronique ($p=0,008$). De plus le denosumab a diminué le taux moyen de morbidité osseuse de 22%.

Concernant les critères exploratoires, la survie globale et le temps jusqu'à la progression sont comparables entre les deux groupes de traitement. La diminution des marqueurs de turn-over osseux est supérieure pour le denosumab que pour l'acide zolédronique⁽¹⁶⁾.

3.3.1.4.3 Etude HENRY

L'étude HENRY est une étude pivot de phase III, multicentrique (321 centres), randomisée, contrôlée en double aveugle avec double placebo. L'objectif de cette étude est de comparer l'efficacité et la tolérance du denosumab *versus* l'acide zolédronique pour prévenir la survenue des SRE chez les patients atteints de tumeurs solides avec des métastases osseuses (à l'exception du cancer du sein et de la prostate) ou du myélome multiple⁽¹⁷⁾.

Les patients sont randomisés pour recevoir toutes les 4 semaines une injection sous-cutanée de denosumab à 120mg + placebo IV ou l'acide zolédronique à 4 mg en IV + placebo sous-cutanée. Dans cette étude est défini comme SRE toutes fractures pathologiques, toutes compressions médullaires, toutes radiothérapies osseuses et toutes chirurgies osseuses. Dans cette étude est défini comme SRE toutes fractures pathologiques, toutes compressions médullaires, toutes radiothérapies osseuses et toutes chirurgies osseuses. Une supplémentation quotidienne en calcium (500mg) et vitamine D (≥ 400 UI) est recommandée.

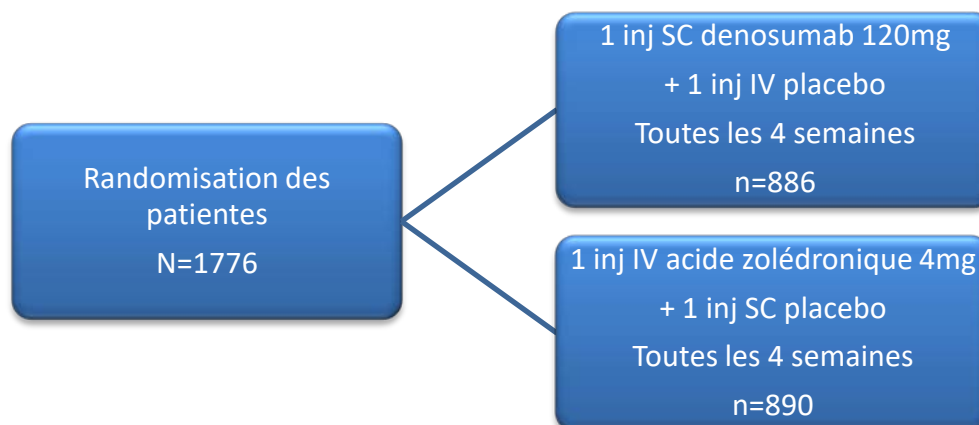


Figure 21: Schéma de l'étude HENRY

Les patients inclus dans l'étude HENRY, sont des patients adultes atteints d'une tumeur solide confirmée histologiquement ou cytologiquement, ou atteints d'un myélome multiple et présentant à la radiographie au moins une métastase osseuse et ayant échoué à au moins une thérapie hormonale. Le statut ECOG de ces patients doit être compris entre 0 et 2 au moment de l'inclusion.

Les patients traités à la randomisation ou précédemment traités pour des métastases osseuses par BPs en IV ou oral, ne peuvent être inclus dans l'étude. Il en va de même pour les patients chez qui il est prévu un traitement par radiothérapie ou par chirurgie osseuse. De plus les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min sont exclus de l'étude, et ceux car l'acide zolédronique est contre indiqué chez ces patients.

Le critère principal de l'étude est le délai de survenue du premier SRE pendant l'étude en non-infériorité. Les critères secondaires sont le délai de survenue du premier SRE pendant l'étude en supériorité et le délai de survenue du premier SRE et du SRE suivants. Au niveau des critères exploratoires de l'étude, ceux-ci analyse la survie globale, le temps jusqu'à la progression de la pathologie, le taux de morbidité osseuse ainsi que l'évolution des marqueurs osseux depuis l'inclusion. Enfin au niveau des critères de tolérance, les effets secondaires ainsi que la présence d'anticorps neutralisant anti-denosumab sont observés pendant l'étude⁽¹⁷⁾.

Résultats de l'étude HENRY :

Le denosumab a significativement réduit le risque de survenue d'une première complication osseuse (SRE), de 16% comparativement à l'acide zolédronique (HR=0,84 ; IC 95%: 0,71-0,98) avec $p=0,007$ pour l'analyse en non infériorité et $p=0,06$ pour l'analyse en supériorité. La différence entre les deux groupes n'est pas significative pour la supériorité. Le délai médian de survenue du premier SRE pendant l'étude est de 16,3 mois avec l'acide zolédronique, et de 20,6 mois dans le groupe du denosumab : soit une différence de 4,3 mois.

Le denosumab retarde également de 10% la survenue du premier SRE et des SRE suivants pendant l'étude, comparé à l'acide zolédronique ($p=0,14$). De plus le denosumab a diminué le taux moyen de morbidité osseuse de 22%.

Concernant les critères exploratoires, la survie globale et le temps jusqu'à la progression sont comparables entre les deux groupes de traitement. La diminution des marqueurs de turn-over osseux est supérieure pour le denosumab que pour l'acide zolédronique ($p<0,001$)⁽¹⁷⁾.

3.3.1.5 La tolérance du denosumab

3.3.1.5.1 Le profil de tolérance général

La tolérance du denosumab a été évaluée chez 7 000 patients présentant une affection maligne avancée avec atteinte osseuse. La tolérance a été établie à partir des trois essais cliniques contrôlés ayant comparé l'efficacité et la tolérance du denosumab à celles de l'acide zolédronique dans la prévention des complications osseuses⁽¹⁴⁾.

Classe MedDRA de système d'organe Catégorie de fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent Rare	Hypersensibilité au médicament Réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Hypocalcémie, hypophosphatémie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Dyspnée
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent Fréquent	Diarrhée Extraction dentaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Hyperhidrose
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent Rare	Ostéonécrose de la mâchoire Fractures fémorales atypiques

Tableau 14: Profil de tolérance générale

3.3.1.5.2 Les effets secondaires d'intérêt

Hypocalcémie

Lors de trois essais cliniques de phase III contrôlés contre comparateur actif menés chez des patients présentant une pathologie maligne avec atteinte osseuse, une hypocalcémie a été rapportée chez 9,6% des patients traités par denosumab et chez 5,0% des patients traités par l'acide zolédronique. Une diminution de grade 3 de la calcémie a été observée chez 2,5% des patients traités par denosumab et chez 1,2% des patients traités par acide zolédronique. Une diminution de grade 4 de la calcémie a été observée chez 0,6% des patients traités par denosumab et chez 0,2% des patients traités par acide zolédronique. Des cas d'hypocalcémie symptomatique sévère (incluant des cas d'issue fatale) ont été rapportés après la commercialisation de denosumab⁽¹⁴⁾.

Ostéonécrose de la mâchoire

Lors de trois essais cliniques de phase III contrôlés contre comparateur actif menés chez des patients présentant une affection maligne avec atteinte osseuse, une ONM a été confirmée chez 1,8% des patients traités par denosumab et chez 1,3% des patients traités par acide zolédronique. Les caractéristiques cliniques de ces cas ont été comparables entre les groupes de traitement. La plupart des patients ayant présenté une ONM confirmée avaient des antécédents d'extraction dentaire, de mauvaise hygiène buccale et/ou d'utilisation d'un appareil dentaire (81% dans les deux groupes de traitement). De plus, la plupart des patients

recevaient ou avaient reçu une chimiothérapie. Les patients présentant certains facteurs de risque identifiés d'ONM ont été exclus des études pivot⁽¹⁴⁾.

Réactions d'hypersensibilité liées au médicament: Après la mise sur le marché, des réactions d'hypersensibilité, incluant de rares cas de réactions anaphylactiques, ont été rapportées chez des patients recevant du denosumab⁽¹⁴⁾.

Fractures atypiques du fémur :

Des fractures fémorales atypiques ont été rapportées chez des patients traités par denosumab. Les fractures fémorales atypiques sont des fractures des régions sous-trochantériennes et diaphysaires du fémur pouvant survenir suite à un traumatisme minime ou même sans traumatisme. Ces fractures sont caractérisées par des aspects radiologiques spécifiques. Des fractures fémorales atypiques ont aussi été observées chez des patients présentant certaines comorbidités (par exemple carence en vitamine D, polyarthrite rhumatoïde, hypophosphatémie) et chez des patients traités par certains médicaments (par exemple des bisphosphonates, des glucocorticoïdes, des inhibiteurs de la pompe à protons). Ces événements sont également survenus sans traitement inhibiteur de la résorption osseuse. Les fractures similaires observées lors de traitement par les bisphosphonates sont souvent bilatérales ; par conséquent, le fémur controlatéral doit être examiné chez les patients traités par le denosumab ayant eu une fracture fémorale diaphysaire. L'arrêt du traitement par denosumab chez les patients chez lesquels une fracture fémorale atypique est suspectée doit être envisagé en fonction de l'évaluation du rapport bénéfice/risque pour le patient. Pendant le traitement par denosumab, les patients doivent être informés que toute douleur nouvelle ou inhabituelle au niveau de la cuisse, de la hanche ou de l'aîne doit être rapportée. Les patients présentant de tels symptômes devront être examinés pour rechercher une fracture fémorale atypique⁽¹⁴⁾.

3.3.1.5.3 Populations particulières

Patients insuffisants rénaux

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale. L'expérience chez les patients dialysés ou présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30 ml/min) est limitée⁽¹⁴⁾.

Patients insuffisants hépatiques

La tolérance et l'efficacité du denosumab n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une insuffisance hépatique⁽¹⁴⁾.

Patients âgés (≥ 65 ans)

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés⁽¹⁴⁾.

Population pédiatrique

Le denosumab n'est pas recommandé chez les patients âgés de moins de 18 ans, car sa tolérance et son efficacité n'ont pas été établies dans cette population. Chez l'animal, l'inhibition de RANK/RANKL a été associée à une inhibition de la croissance osseuse et à une absence de poussée dentaire. Ces modifications ont été partiellement réversibles à l'arrêt de l'inhibition de RANKL⁽¹⁴⁾.

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation du denosumab chez la femme enceinte. Une toxicité sur la reproduction a été mise en évidence dans une étude conduite sur des singes cynomolgus exposés au denosumab pendant la gestation à des expositions (AUC) 12 fois supérieures à la dose humaine. Le denosumab n'est pas recommandé chez la femme enceinte ni chez la femme en âge de procréer et n'utilisant pas de contraception. Les femmes qui débutent une grossesse au cours du traitement par denosumab doivent être incitées à s'inscrire dans le Programme de Surveillance des Grossesses d'Amgen⁽¹⁴⁾.

Allaitement

Le passage du denosumab dans le lait maternel humain n'a pas été étudié. Les études réalisées chez des souris *knockout* suggèrent que l'absence de RANKL au cours de la gestation peut perturber la maturation de glandes mammaires, entraînant des complications de l'allaitement post-partum. La décision d'allaiter ou de traiter par denosumab doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement maternel pour le nouveau-né/nourrisson et du bénéfice du traitement par denosumab pour la mère. Les femmes qui allaitent au cours du traitement par denosumab doivent être incitées à s'inscrire dans le Programme de Surveillance de l'Allaitement d'Amgen⁽¹⁴⁾.

Fécondité

Aucune donnée n'est disponible concernant l'effet du denosumab sur la fertilité humaine. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la fertilité⁽¹⁴⁾.

3.3.1.6 Posologie et mode d'administration du denosumab en oncologie

La dose recommandée de denosumab en oncologie est de 120 mg administrée en une injection sous-cutanée toutes les 4 semaines dans le bras, la cuisse ou l'abdomen. Le traitement par denosumab s'accompagne d'une supplémentation vitamino-calcique quotidienne, afin de traiter et limiter le risque d'hypocalcémie⁽¹⁴⁾.

3.3.2 Le denosumab, nouvelle option thérapeutique pour les patients commercialisé sous le nom de XGEVA® en France

3.3.2.1 Avis de la commission de transparence sur le denosumab en oncologie

3.3.2.1.1 ASMR & SMR

Les complications osseuses (fracture pathologique, irradiation osseuse, compression médullaire ou chirurgie osseuse) chez les patients ayant des tumeurs solides avec métastases osseuses sont fréquentes, notamment dans le cancer du sein et le cancer de la prostate à des stades avancés. Ces complications peuvent lourdement affecter la qualité de vie des patients. Elles peuvent mettre en jeu le pronostic vital, notamment les compressions médullaires. La radiothérapie et la chirurgie osseuse peuvent être associées à un sur-risque de morbi-mortalité⁽¹⁹⁾.

XGEVA®, denosumab, utilisé en oncologie, est un traitement préventif des complications osseuses chez les patients ayant une tumeur solide avec métastase osseuse. Le rapport efficacité/effets indésirables est important. Il s'agit d'un traitement de première intention.

Le service médical rendu (SMR) par XGEVA® est important.

L'ASMR correspond au progrès thérapeutique apporté par rapport aux traitements existants. Elle est cotée de I à V. L'ASMR va servir de base à la négociation du prix mais est aussi une information très utile au prescripteur. XGEVA® apporte une amélioration du service médical (ASMR) rendu mineure (niveau IV) par rapport à l'acide zolédronique, en termes d'efficacité sur les complications osseuses des métastases chez les patients ayant un cancer du sein ou un cancer de la prostate avec des métastases osseuses. L'ASMR III de ZOMETA® a été octroyée en 2003 exclusivement dans le cancer de la prostate et « vis-à-vis de la prise en charge actuelle. Une ASMR IV pour XGEVA® dans le cancer du sein et de la prostate exprime donc un apport supplémentaire de XGEVA® vs ZOMETA®.». Depuis 2012, la commission de transparence reconnaît à XGEVA® une efficacité supérieure par rapport au ZOMETA® spécialité dite « *Standard of Care* » jusque-là dans la prise en charge des complications osseuses liées aux métastases osseuses chez les patients atteints de cancer du sein et de la prostate.

XGEVA® n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport à l'acide zolédronique dans la prévention des complications osseuses chez les patients ayant d'autres types de tumeurs solides avec des métastases osseuses.

XGEVA® constitue une alternative aux BPs avec cependant une démonstration d'un niveau d'efficacité supérieur sur les complications osseuses des métastases du cancer du sein et de la prostate⁽¹⁹⁾.

3.3.2.1.2 Intérêt de Santé Publique

On considère qu'un médicament revêt un Intérêt de Santé Publique lorsqu'il rend un « service » à la collectivité, soit en contribuant à améliorer l'état de santé de la population générale, en répondant à un besoin de santé publique, sans modifier sensiblement le niveau de l'état de santé de la population générale, ou en libérant des ressources pouvant être utilisées pour améliorer la santé de la population.

Le fardeau de santé publique représenté par les patients relevant de l'indication (patients atteints de tumeurs solides avec métastases osseuses) peut être considéré comme important. Retarder, chez ces patients, les complications liées à la présence de métastases osseuses et réduire la douleur liée à l'ostéolyse est un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi de santé publique, Plan cancer 2009-2013).

Au vu des données des essais cliniques, il est attendu de la spécialité XGEVA® un impact faible en termes de morbidité par rapport aux traitements existants notamment au ZOMETA®. La spécialité XGEVA® devrait donc être en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié. En conséquence, il est attendu un intérêt de santé publique pour cette spécialité dans cette indication. Cet intérêt est faible⁽¹⁹⁾.

	XGEVA®	ZOMETA®	Autres BPs
Intérêt pour la santé publique	Faible	Non	Non

Tableau 15: Intérêt pour la santé publique

3.3.2.2 Analyse du potentiel du denosumab

3.3.2.2.1 Tableau comparatif denosumab et ZOMETA®

	XGEVA®	ZOMETA®
Structure moléculaire	Anticorps monoclonal IgG2 100% humain produit dans une lignée cellulaire de mammifère par la technique de l'ADN recombinant.	Acide zoledronique ou zoledronate, molécule de la famille des bisphosphonates, obtenue par synthèse chimique.
Mécanisme d'action	Fixation sur la protéine RANKL avec une affinité et une spécificité élevées. Blocage de l'interaction RANL/RANKL: réduction du nombre et de la fonction des ostéoclastes, et donc diminution de la résorption et de la destruction osseuse induite par un cancer.	Fortes affinités des bisphosphonates pour l'os minéralisé. Inhibition sélective de la résorption ostéoclastique osseuse. <i>In vivo</i> , activité anti-angiogénique et activité antalgique. <i>In vitro</i> , activité cytostatique directe et pro-apoptotique sur les cellules tumorales, effet cytostatique synergique en association à d'autres médicaments anti-cancéreux, activité anti adhésion/invasion cellulaire.
Indication	Prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, compression médullaire, irradiation ou chirurgie osseuse) chez des patients adultes atteints de tumeurs solides présentant des métastases osseuses. XGEVA® n'est pas indiqué pour réduire le risque de développer des complications osseuses chez les patients atteints de myélome multiple.	Prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, compression médullaire, irradiation ou chirurgie osseuse, hypercalcémie induite par des tumeurs) chez des patients adultes atteints de pathologie maligne à un stade avancé avec atteinte osseuse. ZOMETA® est indiqué dans le traitement des lésions ostéolytiques associées au myélome multiple.
Modalité de prescription/délivrance	Liste I Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en rhumatologie, ou aux médecins compétents en cancérologie	Liste I. Médicament soumis à surveillance particulière pendant le traitement. ZOMETA® doit être uniquement prescrit et administré aux patients par des professionnels de santé qui ont l'expérience de l'administration des bisphosphonates par voie intraveineuse.
Conditionnement	Boîte de 1 flacon à usage unique. 1,7 ml de solution en flacon à usage unique	Flacon en plastique de 5 ml Packs contenant 1, 4 ou 10 flacons prêt à l'emploi
Fréquence d'administration	1 injection sous-cutanée toutes les 4 semaines. Administration sous la responsabilité d'un professionnel de santé.	1 injection intraveineuse d'au moins 15 minutes toutes les 3 à 4 semaines. Administration sous la responsabilité d'un professionnel de santé
Posologie	Dosage 120mg	Dosage 4mg
Adaptation de la posologie	Aucune adaptation posologique nécessaire chez l'insuffisant rénal et le sujet âgé. L'expérience chez les patients dialysés ou en IRCT (clairance Cr < 30 ml/min) est limitée.	A l'initiation du traitement par ZOMETA®, la créatininémie et la clairance devront être évaluées avant chaque administration. 4 posologies ajustables en fonction de la clairance de la créatinine. Comme les autres BP, ZOMETA® a été associé à des cas de dysfonctionnement rénaux. Une surveillance particulière de la fonction rénale est recommandée. En cas d'altération de la fonction rénale au cours du traitement, ZOMETA® devra être interrompu.
Conservation	A conserver au réfrigérateur (entre +2°C et +8°C). Ne pas congeler. A conserver dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.	Pas de précautions particulières de conservation.

	<p>Durée de conservation : 3 ans. A température ambiante (jusqu'à 25°C) : jusqu'à 30 jours dans l'emballage extérieur d'origine. Une fois sorti du réfrigérateur, XGEVA® doit être utilisé dans la limite de cette période de 30 jours.</p>	
Contre-indication	<p>Hypersensibilité au denosumab ou à l'un des excipients. Hypocalcémie sévère non traitée. XGEVA® n'est pas recommandé chez la femme enceinte ni chez la femme en âge de procréer et n'utilisant pas de contraception.</p>	<p>Hypersensibilité aux bisphosphonates ou à l'un des excipients. Grossesse. Allaitement.</p>
Mise en garde Précautions d'emploi	<p>Une supplémentation d'au moins 500 mg de calcium et 400 UI de vitamine D est requise, sauf en cas d'hypercalcémie. Mauvaise hygiène buccale, ostéonécrose de la mâchoire, l'hypocalcémie doit être corrigée avant l'instauration du traitement, surveillance de la calcémie recommandée en cas d'insuffisance rénale sévère. L'expérience chez les patients dialysés ou en IRCT* (clairance Cr<30ml/min) est limitée.</p>	<p>Une supplémentation d'au moins 500 mg de calcium et 400 UI de vitamine D est requise dans l'indication « prévention des complications osseuses ». Mauvaise hygiène buccale (examen dentaire préventif avant instauration du traitement), ostéonécrose de la mâchoire, l'hyperhydratation doit être évitée. ZOMETA® n'est pas recommandée chez les patients ayant une atteinte rénale sévère.</p>
Interaction	<p>Les patients recevant XGEVA® ne doivent pas être traités simultanément avec d'autres médicaments contenant du denosumab (indiqués dans l'ostéoporose) et/ou par bisphosphonates.</p>	<p>Interactions avec d'autres médicaments : bisphosphonates (dont Aclasta®), médicaments néphrotoxiques (aminosides, sels de platine, AINS...), thalidomide.</p>
Surveillance	<p>Surveillance métabolique: Calcémie (chez les insuffisants rénaux sévères). Surveillance bucco-dentaire: Bonnes pratiques d'hygiène buccale. Surveillance dermatologique: Information des patients de la nécessité de consulter rapidement un médecin s'ils présentent des symptômes d'infections cutanées (cellulites).</p>	<p>Surveillance métabolique : calcémie, phosphatémie et magnésémie Surveillance rénale : créatinémie et clairance de la créatinine Surveillance musculo-squelettiques : les patientes doivent être informés que toute douleur au niveau de la cuisse, de la hanche ou de l'aîne doit être rapportée.</p>
Effets indésirables	<p>Très fréquents (≥1/10): Dyspnée, Diarrhée. Fréquents (≥1/100 et <1/10): hypocalcémie, hypophosphatémie, douleur persistante et/ou plaies ne cicatrisant pas dans la bouche ou les mâchoires, extraction dentaire, ostéonécrose de la mâchoire, hyperhidrose.</p>	<p>Très Fréquents : hypophosphatémie Fréquents : anémie, céphalée, conjonctivite, nausée, vomissements, anorexie, douleurs osseuses, myalgie, arthralgie, douleur généralisée, atteintes rénales, fièvre, syndrome pseudo-grippal, augmentation de la créatinémie et de l'uricémie, hypocalcémie.</p>
SMR/ASMR/IP	<p>SMR : Important ASMR : IV dans le cancer du sein et de la prostate ASMR : V dans toutes autres tumeurs solides IP : Faible</p>	<p>SMR : Important ASMR : III dans le cancer de la prostate IP : non</p>

Tableau 16: Comparaison XGEVA versus ZOMETA^(14,20)

3.3.2.2.2 SWOT denosumab

Forces	Faiblesses
<p>Profil de produit concurrentiel en matière de prévention SRE grâce au développement clinique robuste (efficacité + commodité)</p> <p>Molécule innovante (anticorps) et MOA (nouvel objectif)</p> <p>Le profil de tolérance et innocuité favorable Pas adaptation posologique besoin de surveiller la fonction rénale, réaction de phase aiguë limitée</p> <p>Administration par injection SC</p> <p>Plan de développement large en cours: D-CARE, l'hypercalcémie, tumeur à cellules géantes</p>	<p>Le manque de données sur certains critères clés pour les médecins de marché SRE: la douleur, la qualité de vie, l'effet anti-tumoral</p> <p>Risque de défis sur le profil de sécurité (taux ONJ + hypocalcémie)</p> <p>Indication limitée par rapport à la concurrence (myélome / hypercalcémie)</p> <p>Pas de seringue pré remplie</p>
Opportunités	Menaces
<p>Absence de guidelines concernant les métastases osseuses</p> <p>Pool de patients cancéreux important</p> <p>Marché des SRE mûre mais sous-pénétré</p> <p>Désintéressement du marché par la concurrence</p> <p>Arrivée de l'acide zolédronique générique</p>	<p>Marché des SRE concurrentiel menacé par l'arrivée des génériques de ZOMETA®</p> <p>L'accès aux médecins plus difficile (concurrence, la nouvelle réglementation)</p> <p>Brand awareness de ZOMETA® de Novartis</p> <p>L'environnement financier et réglementaire restrictif par rapport à des soins de soutien</p>

Tableau 17: SWOT denosumab

3.3.2.3 Commercialisation du denosumab sous le nom de XGEVA®

Fort de ses résultats cliniques en oncologie ainsi que de son profil de tolérance, le denosumab obtient des autorisations de mise sur le marché ; américain puis européen. C'est en Août 2011 que débute la commercialisation du denosumab, XGEVA®, aux Etats-Unis et dans certains pays de l'Europe du nord.

En France XGEVA® est commercialisé depuis Janvier 2013 à 296.56€ (PFHT). XGEVA® est indiqué pour la prévention des complications osseuses chez des patients atteints de tumeurs solides et présentant des métastases osseuses⁽⁴⁾.

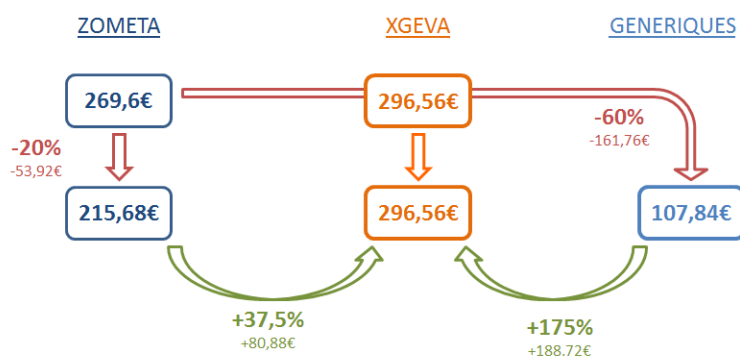


Figure 22: Différentiel de prix XGEVA® / ZOMETA® & génériques

En parallèle de l'indication oncologique, le denosumab est également commercialisé pour une indication en rhumatologie. C'est sous le nom de PROLIA® que le denosumab est commercialisé depuis Janvier 2012 en France. Ce médicament est indiqué pour le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque élevé de fractures en deuxième intention en relais des bisphosphonates, et pour le traitement de la perte osseuse associée à un traitement hormono-ablatif chez les hommes atteints de cancer de la prostate à risque élevé de fractures. En Octobre 2013, PROLIA®, commercialisé à 207.16€ (TTC), a reçu un avis favorable d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités avec un taux remboursement 65%^(18,21).

3.4 Pré-lancement de XGEVA® en France : quelle stratégie Amgen a-t-il adoptée en 2012?

3.4.1 L'objectif de la phase de pré-lancement

L'objectif de la phase de pré-lancement est clair et unique : introduire XGEVA® dans les habitudes de prescription des médecins. Il est important de prendre le temps d'identifier le cœur de cible, ainsi que de comprendre leurs attentes. La phase de pré-marketing est également l'occasion de construire une relation solide, avec les prescripteurs, basée sur l'échange et l'amélioration des connaissances mutuelles. En effet cette période a permis d'accroître la notoriété sur le laboratoire et de la molécule auprès des médecins mais également d'enrichir nos connaissances sur la prise en charge des métastases osseuses en France.

3.4.2 Mobilisation de l'ensemble de la force de vente oncologie en 2012 pour XGEVA®

3.4.2.1 Communication auprès de la cible en 3 temps

La phase pré-marketing a été organisée en 3 temps de communication : la qualification, la sensibilisation et la conviction. La première démarche a été d'identifier avec précision le cœur de cible afin de mieux percevoir leur attente. Cette identification s'est faite lors de la période de qualification, offrant la possibilité à la force de vente d'intégrer les *divers* informations sur les prescripteurs. Suite à la phase de qualification, la force de vente a pendant deux mois sensibilisé les médecins au bénéfice d'une prise en charge des métastases osseuses pour le patient via un rappel du mécanisme de l'installation des métastases osseuses par le mécanisme RANK/RANKL/OGP. C'était également l'occasion d'aborder l'impact des complications osseuses en termes de qualité de vie et quantité de vie. Enfin et seulement dans un dernier temps, la force de vente a pu présenter les données d'efficacité de XGEVA® et parler de la supériorité de XGEVA® *versus* l'acide zolédronique.

3.4.2.2 Mobilisation de la force de vente

Le succès de la phase de pré-marketing s'explique par une mobilisation de la force de vente partielle dans un premier temps puis totale. Cette mobilisation est renforcée par le dynamisme de la force de vente qui a su parler avec conviction de XGEVA® et créer le buzz, assurant un engouement de prescription à la commercialisation en Janvier 2013.

3.4.2.3 Présence remarquée lors d'événements scientifiques

En parallèle de la mobilisation de la force de vente sur le terrain, la période de pré-lancement a été marquée par une intensification de la communication médicale lors de congrès régionaux et nationaux. En parallèle les *Key Account Managers* (KAM) ont été

largement présents importante sur le terrain afin d’entamer les négociations sur le marché hospitalier.

3.4.3 Timeline du pré-lancement et lancement de XGEVA®

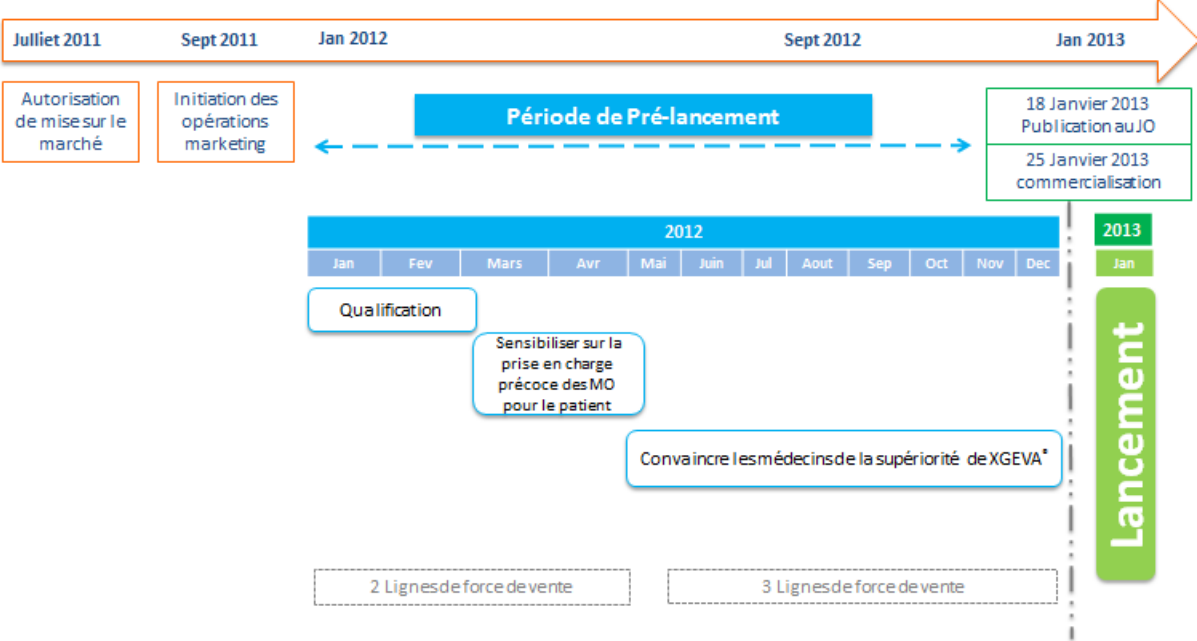


Figure 23: Timeline du pré-lancement et lancement de XGEVA®

3.5 La stratégie mise en place par Amgen pour le lancement de XGEVA® sur le marché des BTA en oncologie en France

3.5.1 L'objectif

Au-delà de la meilleure compréhension de l'environnement et du contexte pathologique, la phase de pré-marketing a permis de définir un objectif clair et précis pour les premières années de commercialisation de XGEVA®. L'ambition définie est forte à savoir faire de XGEVA® le traitement de référence sur le marché des BTA pour la prévention des complications osseuses chez des patients atteints de tumeurs solides et présentant des métastases osseuses. Pour cela deux objectifs ont été fixés, atteindre 29% des parts du marché total à fin 2013 et porter la croissance du marché en faisant que plus de 80% des patients soient pris en charge d'ici la fin 2014.

3.5.2 Les impératifs stratégiques

3.5.2.1 Les impératifs stratégiques

Pour répondre à cette ambition forte de leadership sur le marché des BTA, une stratégie claire, simple, permettant de cibler le bon patient et les bonnes tumeurs, a été définie. A savoir assurer une prise de part de marché forte sur le leader ZOMETA® et rapide avant l'arrivée des génériques de l'acide zolédronique sur le marché. Pour cela, la cible prioritaire définie est le patient naïf. En effet le gain précoce de patients naïfs constitue un pool important de patients traités au long terme. Concernant les tumeurs, il a été retenu de cibler prioritairement les patients atteints de cancer du sein et de la prostate à un stade avancé. Pour rappel c'est dans ces deux pathologies que l'incidence des métastases osseuses est la plus élevée : environ 70% pour les deux types de cancers. Par voie de conséquence l'incidence de complications osseuses la plus élevée également : 64% dans le sein et 49% dans la prostate. C'est également dans le cancer du sein et de la prostate que la supériorité de XGEVA® a été démontrée *versus* l'acide zolédronique dans deux études pivots de phase III.

3.5.2.2 Les axes clés et mise en œuvre de la communication

La stratégie ainsi définie a été mise en œuvre autour de quatre axes de communication :

- L'efficacité de XGEVA® *versus* acide zolédronique
- La simplicité du mécanisme d'action et de la prescription de XGEVA®
- La sécurité d'utilisation de XGEVA®
- L'environnement de la pathologie

Pour chacun de ces axes un ensemble d'outils promotionnels ont été mis à la disposition de la force de vente.

3.6 Un premier bilan est réalisé 7 mois après le lancement

3.6.1 Des ventes au-delà des objectifs fixés

Le lancement de XGEVA® en France est un véritable succès. L'objectif, initialement fixé à 29% des parts du marché total des BTA, a été atteint en moins de 5 mois. En effet XGEVA® a réussi à gagner 30% des parts du marché en 5 mois, devançant ainsi de 7 mois les objectifs fixés. En Juillet 2013, XGEVA® est le nouveau leader du marché total des BTA avec 35,7% des parts du marché détrônant ainsi le leader incontesté ZOMETA®^(22,23).

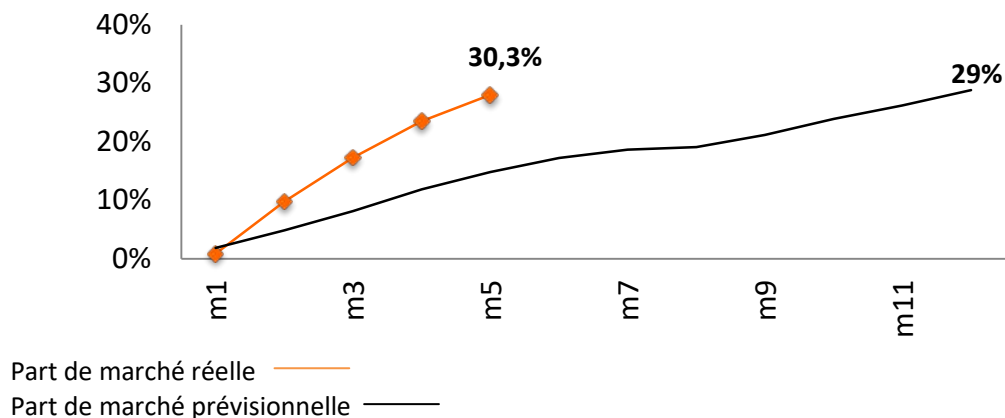


Figure 24: Evolution de la part de marché de XGEVA® sur le marché total des BTA

3.6.2 Le marché des BTA en France en 2013

3.6.2.1 Evolution du marché des BTA en 2013

Le succès du lancement de XGEVA® n'est pas sans avoir un impact sur le marché des BTA. Pour rappel, en 2010 le marché des BTA était en décroissance, dû au désinvestissement du marché par la force de vente de la concurrence. En effet, en 2011, la force de vente de Novartis n'assure plus la promotion de ZOMETA® face à l'arrivée des générique de celui-ci prévu pour 2013.

En 2011, on observe un ralentissement de cette décroissance, correspondant à l'initiation de la phase pré-marketing et au réinvestissement du marché par la force de vent de XGEVA®. En 2013, et pour la première fois depuis 3 ans, le marché des BTA est à nouveau en croissance, avec pour fin 2013 un marché attendu à 3,5% de croissance. Ce regain de dynamisme est porté par la commercialisation de XGEVA® sur le marché⁽²²⁾.

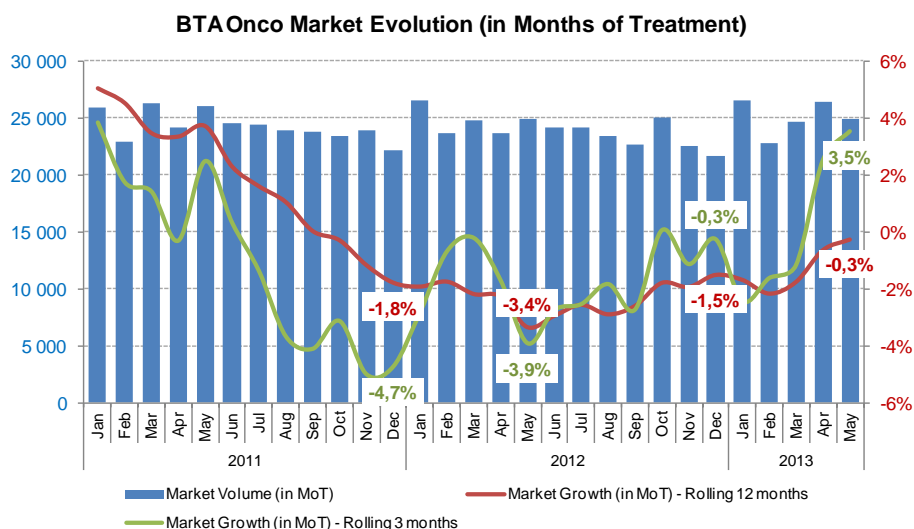


Figure 25: Evolution du marché des agents antirésorptifs en France

3.6.2.2 La répartition du marché entre les concurrents

XGEVA® a réussi une prise de part de marché rapide et forte au dépend de ZOMETA®. Cette prise rapide de part de marché était indispensable avant l'arrivée des génériques de l'acide zolédronique sur le marché en Mai 2013⁽²³⁾.

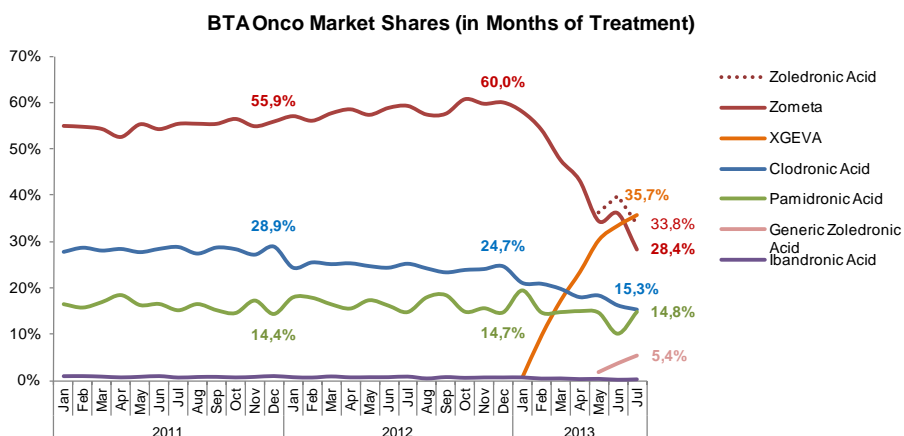


Figure 26: Evolution des parts de marché des acteurs du marché

Depuis Juillet 2013, XGEVA® est le nouveau leader sur le marché total des BTA. Avec 35,7% des parts du marché, XGEVA® devance ZOMETA® et ses génériques qui représentent 33,8%. On note également que la prise de part de marché de XGEVA® s'est également faite au dépend de l'acide clodronique, 24,7% avant la commercialisation et 15,3% à Juillet 2013⁽²³⁾. Cette position de leader est également observée au niveau du marché ville depuis Mai 2013.

3.6.3 Qui sont les patients XGEVA® ? Et d'où viennent-ils ?

La croissance soutenue opérée par XGEVA® s'explique par la forte proportion, et ceux depuis le premier mois de commercialisation, des patients naïfs dans la population de XGEVA®. Ces patients naïfs représentent 48% de la population au premier mois de lancement et 19% de la population 5 mois après le lancement. Au moment du lancement, les médecins prescrivent XGEVA® chez un patient naïf sur deux et ce chiffre s'élève à six patients naïfs sur dix, 4 mois après le lancement. Cette performance traduit la confiance et la conviction d'efficacité que les médecins ont en XGEVA®⁽²⁴⁾.

En parallèle des patients naïfs, la population de XGEVA® compte une forte proportion de patients *switch*. En effet au premier mois de lancement 47% provenaient du *switch* et 5 mois après le lancement ils représentent 12% de la population XGEVA®. La croissance rapide de XGEVA®, sur le marché total des BTA, provient de ces patients *switch*, issus à 73% des patients ZOMETA®⁽²⁴⁾.

La mixité de la population de XGEVA® contribue fortement au succès du lancement, les patients *switch* sont responsables de la prise de part de marché rapide. Quant aux patients naïfs, ils sont responsables de la croissance soutenue de XGEVA® sur le marché et assurent un *pool* de patients XGEVA® pour le long terme⁽²⁴⁾.

3.6.4 Facteurs clés de succès et enseignements

3.6.4.1 Les facteurs clés de succès du lancement

Le succès du lancement de XGEVA® en France s'explique par une combinaison gagnante d'éléments. Tout d'abord XGEVA®, une molécule prometteuse avec des preuves d'efficacité clinique robustes, à l'origine de son propre succès. La phase de pré-marketing a un rôle primordial dans ce succès, ainsi que le dynamisme de la force de vente sur le terrain qui a su créer le *buzz*, parler avec conviction de XGEVA®.

3.6.4.2 Les enseignements du lancement

Dès le lancement en France, les médecins cibles ont rapidement prescrit XGEVA®, convaincus par son efficacité et sa tolérance. Les premiers mois de commercialisation de XGEVA® ont, quant à eux, mis en lumière les habitudes de prescription des différentes cibles. En effet les médecins des privés, soit 41.9% des prescripteurs de XGEVA® en Juillet 2013, prescrivent le traitement à la fois pour les patients naïfs et les patients issus du *switch*⁽²⁵⁾. Les médecins issus du public, 58.1% des prescripteurs à Juillet 2013, sont quant à eux plus prudents et ont prescrit XGEVA® dans un premier temps chez les naïfs avant d'entamer le *switch*⁽²⁵⁾.

3.6.4.3 Un développement clinique prometteur

Au-delà du succès des premiers mois de lancement, l'avenir de XGEVA® est prometteur grâce à un développement clinique important. En effet, 5 études cliniques, de phase II ou III, sont actuellement en cours. Les premiers résultats de ces études sont encourageants⁽²⁶⁾.

Etudes	Phase	Développement
Cancer du poumon non à petites cellules	II	Traitement adjuvant des patients atteints d'un cancer du poumon non à petite cellules
D-care	III	Denosumab adjuvant chez les patientes atteintes d'un cancer du sein
Hypercalcémie	II	Traitement de l'hypercalcémie maligne
Myélome multiples	III	Prévention des complications osseuses chez les patients adultes atteints de myélome multiple
Smith	III	Prévention des métastases osseuses chez les patients atteints d'un cancer de la prostate non métastatique, à haut risque et résistant à la castration
Tumeurs à cellules géantes	III	Impact du denosumab chez les patients atteints de tumeurs à cellules géantes récurrentes ou non résécables.

Tableau 18: Le développement clinique de XGEVA®

En effet, en Juin 2013, la FDA approuve la nouvelle utilisation de XGEVA® pour le traitement des tumeurs osseuses à cellules géantes non résécables ou lorsque la résection chirurgicale est susceptible d'entraîner une morbidité sévère, chez les adultes et les adolescents au squelette mature. Au niveau européen, le CHMP donnera son avis sur cette nouvelle indication ainsi que sa décision au deuxième trimestre 2014.

3.7 L'avenir du denosumab consolidé par les acquis du lancement

3.7.1 Les nouveaux objectifs

7 mois après son lancement, XGEVA® est le nouveau leader du marché des BTA. Si aujourd'hui le lancement de XGEVA® est un succès, l'aventure n'est pas pour autant finie.

Le pool de patients disponibles reste encore conséquent. En effet l'ancien leader du marché possède encore 28,4% des parts du marché totale et les parts de marché des autres BPs représentent 30% du marché total.

Ainsi pour la fin de l'année 2013, l'ambition forte de XGEVA® est maintenue, à savoir ancrer le leadership de XGEVA® sur le marché des BTA en France. Pour cela deux objectifs ont été fixés : continuer une prise de part de marché sur ZOMETA® et fidéliser les médecins prescripteurs en les confortant dans leur choix de prescription et les sensibilisant aux bénéfices d'une prise en charge plus précoce des métastases osseuses.

Au-delà de ZOMETA®, il est dès à présent nécessaire de comprendre les prescriptions de BPs par voie orale, 30% des parts du marché total, ainsi que les comportements des médecins prescripteurs de ces médicaments.

Initialement le marché était réparti à 69% en ville *versus* 31% à l'hôpital avant le lancement de XGEVA®. Cette répartition est actuellement à 73,2% en ville *versus* 26,8% à l'hôpital 8 mois après le lancement. Ainsi un des objectifs à long terme est de renforcer le poids du marché des BTA en ville, et de comprendre dès à présent les raisons de la prescription encore importante de ZOMETA® à l'hôpital.

Les concurrents directs de XGEVA® sont les BPs. Cette concurrence a été étudié de façon approfondie au moment de la phase prémarketing, dans l'objectif de définir les impératifs stratégiques du lancement de XGEVA® sur le marché français. Récemment des nouvelles molécules, commercialisées ou en développement clinique, ont été clairement identifiées comme des concurrents potentiels de XGEVA® : XOFIGO®, XTANDI® et ZYTIGA®^(27,28,29).

3.7.2 SWOT XGEVA® en 2013

Forces	Faiblesses
<p>Molécule prometteuse :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Efficacité clinique • Innovante (MoA + Anticorps Mc) • Administration : confort SC • Fonction rénale : pas de monitoring • Profil de tolérance favorable <p>Plan de développement large en cours: D-CARE, l'hypercalcémie</p> <p>Nouvelles indications à venir : tumeur à cellules géantes</p>	<p>Le manque de données sur certains critères clés pour les médecins de marché SRE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Douleur • Qualité de vie • Effet anti-tumoral <p>Effets secondaire d'intérêt :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypocalcémie • ONM <p>Modifications fréquentes du profil de tolérance</p> <p>Indication encore limitée par rapport à la concurrence (myélome / hypercalcémie)</p> <p>Pas de seringue pré remplie</p>
Opportunités	Menaces
<p>Absence de guidelines concernant les métastases osseuses</p> <p>Pool de patients cancéreux important</p> <p>Marché des SRE mûre mais sous-pénétré</p> <p>Désintéressement du marché par la concurrence</p> <p>Arrivée de l'acide zolédronique générique</p> <p>Nouveau leader du marché global des BTA</p>	<p>Environnement financier et réglementaire restrictifs :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Générique de ZOMETA® • PHMEV <p>L'accès aux médecins plus difficile</p> <p>Marché concurrentiel :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brand awareness de ZOMETA® de Novartis • Générique de ZOMETA® • Les BPs par voie orale encore 15,3% des part du marché totale <p>Concurrents indirect : les nouveaux traitements du cancer de la prostate</p> <p>Effectif de force de vente fortement réduit à partir du C3 2013</p>

Figure 27: SWOT XGEVA® après le lancement

4. LES AMBITIONS D'UNE STRATEGIE DIGITALE

4.1 Santé : du marketing classique au début du marketing multicanal

4.1.1 Le marketing classique

4.1.1.1 Les principaux clients du marketing classique

Dans le schéma du marketing classique de l'industrie pharmaceutique, il figure trois clients : le patient, les pharmaciens et les médecins.

Le patient est défini comme étant le client final car il est le consommateur du produit de santé. Il est également considéré, par les entreprises du médicament, comme un client indirect, car il existe, aujourd'hui, peu d'interactions entre les entreprises et le patient. En effet, en France la promotion auprès du grand public de médicaments soumis à prescription obligatoire n'est pas autorisée. Seuls les Etats-Unis et la Nouvelle Zélande autorisent la publicité des produits de santé auprès du grand public.

Les pharmaciens sont, quant à eux, des clients secondaires du marketing classique. On dénombre en 2012, 6 236 pharmaciens hospitaliers, 54 780 pharmaciens d'officine (50,4% de titulaires et 49,6% d'assistants) et 21 939 officines⁽¹⁾. Les pharmaciens sont les dispensateurs du médicament auprès du patient. Ils jouent un rôle primordial dans la chaîne de valeur du médicament, notamment en terme de conseil pharmaceutique pour le bon usage et l'observance du traitement. Avec un environnement réglementaire en mouvement, à savoir la loi HPST et la nouvelle convention pharmaceutique, le rôle des pharmaciens est grandissant dans le système de santé.

Les principaux clients du marketing classique sont les médecins. Ils constituent la cible prioritaire des entreprises du médicament car prescripteurs exclusifs des spécialités pharmaceutiques. En 2012, on compte 271 970 médecins dont 35% de généralistes, 65% de spécialistes et 46% de libéraux⁽²⁾.

4.1.1.2 Segmentation et ciblage classiques

Dans le modèle marketing classique, la segmentation des officines est faite en fonction du chiffre d'affaires annuel hors taxe des officines sur les ventes de médicaments éthiques: >2M€, entre 1 et 2M€ et <2M€.

Concernant les médecins, la segmentation se fait en fonction du potentiel de prescription dans le marché et du potentiel de prescription du produit. Dans le schéma du marketing classique, les actions se porteront sur les quatre cibles prioritaires, à savoir :

- Gros prescripteur dans le marché, gros prescripteur du produit

- Gros prescripteur dans marché et moyen prescripteur du produit
- Moyen prescripteur dans le marché et gros prescripteur du produit
- Moyen prescripteur dans le marché et moyen prescripteur du produit

4.1.1.3 La visite médicale au cœur du marketing classique

Dans le modèle classique de communication de l'industrie pharmaceutique, la visite médicale est le premier levier d'influence auprès des prescripteurs. En effet, les visiteurs médicaux sont, depuis des décennies, les ambassadeurs de la marque, du laboratoire auprès des médecins et des pharmaciens car en relation directe avec les professionnels de santé. Au cours de la visite médicale, le visiteur médical est chargé de l'information, de la promotion des médicaments ainsi que du bon usage du médicament.

Si la visite médicale est depuis longtemps considérée comme étant le cœur du marketing classique, la communication auprès des médecins ne s'arrête pas là. En effet, celle-ci passe également par le biais de la presse médicale ou par les courriers d'information. Les congrès nationaux et internationaux sont par ailleurs une autre occasion d'informer le médecin du produit et de l'environnement pathologique.

La visite pharmaceutique, par des délégués pharmaceutiques, est l'occasion de délivrer des informations médico-pharmaceutiques aux pharmaciens, mais éventuellement la possibilité d'établir des ventes en direct.

Il est important de noter que la visite médicale constitue aujourd'hui le premier poste de dépense de la promotion du médicament.

4.1.2 Le marketing multicanal

4.1.2.1 Définition

Le marketing multicanal est l'utilisation d'une combinaison appropriée de plusieurs canaux de communication dans son mix afin de solliciter le consommateur. On considère que le marketing est multicanal lorsqu'il comprend au moins un canal innovant: internet, téléphone ou mobilité (smartphone, tablette). L'enjeu du marketing multicanal, support du marketing classique, réside dans la combinaison de canaux. Celui-ci doit être le plus appropriée que possible afin de dégager une synergie, d'optimiser les coûts et l'efficacité.

4.1.2.2 La force de vente

Dans le modèle de communication multicanal, la visite médicale continue à jouer un rôle primordial. En effet, la visite médicale, dans ce nouveau système de communication, reste le premier levier d'influence auprès des prescripteurs. Cependant ce modèle est impacté par la réorganisation sectorielle du secteur pharmaceutique.

4.1.2.3 Le mailing

Le mailing est un canal marketing, utilisé pour des opérations de marketing direct. Plus personnalisé, le mailing est généralement utilisé pour des invitations à des congrès et des événements web ou encore pour des remerciements de participation.

4.1.2.4 Le phoning

Le téléphone peut être un canal marketing utilisé pour des opérations ponctuelles d'information ou pour une nouvelle forme de visite médicale, appelée « *remote e-detailing* ».

4.1.2.5 Internet ou le digital

Le canal internet ou digital est un vaste canal regroupant les opérations sur le web telles que: le e-mailing, les sites internet, les bannières web, les écrans de veille, le web-meeting et les réseaux sociaux. On parle alors de e-marketing. En parallèle du e-marketing on retrouve le m-marketing, ensemble des opérations effectuées sur le mobile, comme les applications, les sites mobiles et eADV.

4.1.3 L'environnement pharmaceutique en pleine mutation

4.1.3.1 Evolution du marché pharmaceutique français

Comme vu précédemment, le marché pharmaceutique français est un marché mature marqué, en 2013, par la pénétration croissante des génériques, le déremboursement ou baisse de taux de remboursement, la baisse de la consommation médicamenteuse et la pression croissante des organismes payeurs (PLFSS, ONDAM). Ces éléments du macro environnement poussent les entreprises à se repositionner, à redéfinir leurs objectifs de communication^(3,4).

4.1.3.2 Pression réglementaire

Comme nous l'avons vu précédemment, l'industrie pharmaceutique doit faire face à une pression réglementaire de plus en plus intense. Cette pression est observée au niveau des dispositifs d'obtention d'autorisation de mise sur le marché, au niveau de la commercialisation des produits de santé, mais également avec un renforcement constant de la politique de maîtrise des dépenses de santé. La loi Bertrand, quant à elle, durcit les conditions de réalisation des essais cliniques et intensifie les règles de transparences et de prévention des conflits d'intérêt⁽³⁾.

4.1.3.3 Mutation interne de l'entreprise

L'environnement interne d'une entreprise a une forte influence sur le modèle de communication d'une entreprise. Le repositionnement de certains acteurs, la redistribution

des effectifs, les nombreuses fusions et acquisition, l'évolution du portefeuille produits, les restrictions budgétaires et les plans de sauvegarde de l'emploi, sont autant d'éléments qui confirment que l'industrie pharmaceutique est en pleine mutation.

Par ailleurs, plusieurs scandales survenus ces dernières années, ont écornés l'image des industriels de santé auprès du grand public. Un nouveau modèle de communication, plus proche du grand public, doit être envisagé afin de combler ce déficit^(3,4).

4.1.3.4 Renouvellement des professionnels de santé

Selon les données de l'atlas démographique médical du CNOM de 2013, la moyenne d'âge des médecins en France est de 51,6 ans, avec 45,8% de médecins âgés de plus de 50 ans et 15,3% de médecins âgés de moins de 40 ans. Les médecins âgés de plus de 60 ans représentent, quant à eux, 24,7% des médecins en France. Cette part conséquente des plus de 60 ans laisse supposer des départs importants à la retraite de ces médecins d'ici 2020, laissant place à la nouvelle génération⁽²⁾.

Contrairement à l'ancienne génération, la nouvelle génération de médecins est plus détachée du schéma classique de la visite médicale et de la relation de proximité avec le visiteur médical. Ces médecins dits « Digital Native » ont de nouvelles habitudes, de nouvelles attentes. En effet, cette nouvelle génération, à l'aise avec les nouvelles technologies, cherche de plus en plus les informations dont ils ont besoin sur internet.

4.1.3.5 Mutation de la visite médicale

Depuis 2004, les effectifs de visiteurs médicaux chutent essentiellement dans le secteur de la ville. En effet en cinq ans le nombre de visiteurs médicaux est passé de 21 900, en 2008, à moins de 18 000, en 2013⁽⁵⁾. Les prévisions des effectifs continuent dans ce sens, avec 12 500 visiteurs médicaux, prévus pour 2015, soit un effectif divisé par deux en 10 ans⁽⁶⁾.

Parallèlement aux effectifs, les budgets promotionnels de l'industrie pharmaceutique ont également évolués et en hausse. En France, les budgets alloués à la visite médicale ont baissé de l'ordre de 25 à 50%, voire 50% pour certains laboratoires fortement exposés à la généralisation de leurs produits et/ou à leur déremboursement. Les budgets dédiés à la promotion des médicaments ne pèsent en moyenne 13% du chiffre d'affaires des laboratoires hexagonaux, contre généralement 25% dans les régions pharmaceutiques émergentes. Une visite médicale coûte 150€ et un visiteur médical entre 100 et 150k€ par an⁽⁷⁾.

Après une variation quantitative de la visite médicale, une évolution qualitative de la visite médicale est attendue. Les clients souhaitent une visite médicale de plus en plus éthique. Les attentes des clients ont une influence majeure sur la mutation de la visite médicale. Aujourd'hui les attentes des médecins évoluent fortement, ils attendent des visites à plus

forte valeur ajoutée, plus scientifiques, plus techniques et transparentes avec un apport de services personnalisés.

4.1.3.6 Conclusion

La pression réglementaire, l'évolution des marchés, la diminution des effectifs de la visite médicale, la proportion de médecins proches de la retraite et les attentes de la nouvelle génération, sont autant d'indicateurs qui renforcent l'idée d'une redéfinition des objectifs de communication et d'une concentration des efforts autour du marketing digital par les industriels de la santé. Les temps changent, pour réussir dans la durée les entreprises doivent s'adapter à leurs anciens clients ainsi qu'à leurs nouveaux clients.

Nous allons voir comment la logique de *Inbound Marketing* s'intègre à ces tendances et dans quelle mesure l'industrie pharmaceutique s'intéresse aux nouvelles opportunités offertes par le digital.

4.2 Le marketing digital en 2013

La transformation digitale est l'un des principaux enjeux de changement du monde d'aujourd'hui. La transformation digitale est une véritable révolution, qui constitue une opportunité pour de nombreuses entreprises dans des secteurs divers et variés afin de renforcer leur modèle de business. L'objectif de cette partie est de définir les éléments de base du marketing digital et attribuer la même signification aux différents termes et expressions de cette spécialité.

4.2.1 Généralités

4.2.1.1 Les définitions

4.2.1.1.1 Marketing digital

Le marketing digital, marketing numérique, ou encore marketing 2.0, regroupe l'ensemble des outils interactifs et contacts digitaux qui assurent la promotion des marques et produits auprès des consommateurs. Proche du *webmarketing*, le marketing digital s'en différencie en incluant dans sa communication les canaux du mobile et de la télévision interactive.

Véritable révolution, le marketing digital est centré sur le *consumer engagement*. Il permet d'entretenir, de développer la relation client ainsi que la fidélisation. C'est également un outil créant l'interaction et l'échange entre prospects et consommateurs.

Ainsi dans le marketing classique devient avec le digital :

Classique	Digital
<i>Push</i>	<i>Pull</i>
Monologue	Dialogue
Individuel	Groupe / Network
Indirect	Direct
Ventes	Service
Offline	Offline & Online

Tableau 19: La révolution du marketing digital

4.2.1.1.2 Digital natives vs digital immigrants

Les *digital natives*, ou les natifs du numériques, sont nés et ont grandi dans un environnement numérique omniprésent : ordinateur, internet, mobile, les baladeurs MP3. A l'instar, les *digital immigrants*, ou les migrants du digital, ont grandi dans un environnement non numérisés, mais ont su adopter et intégrer ces nouveaux éléments dans leur quotidien.

Les *digital natives* sont définis par leur appétence pour le multimédia. Leur hyper-connectivité leur permet de recevoir, via de nombreuses sources, une multitude

d'informations de manière quasi instantanée. Les *digital natives* sont également caractérisés par leur capacité à travailler en réseau et à interagir avec un maximum de personnes.

4.2.1.1.3 *Owned Media, Earned Media & Paid Medias (POEM)*

Le *Owned Media*: c'est la création, l'utilisation et le contrôle d'outils digitaux tels qu'un site internet, un blog, une chaîne *You Tube* ou encore une page *Facebook*. Bien qu'une entreprise ne puisse fondamentalement pas être propriétaire d'une chaîne *You Tube* ou d'une page *Facebook*, elle peut contrôler son contenu sans avoir à payer pour l'utilisation de base de cet outil.

Le *Earned Media* c'est le bouche à oreille, les discussions sur un produit, une marque, un contenu, faites par les consommateurs, la presse et le public.

Le *Paid Media* c'est l'exploitation du canal d'un tiers par le biais de sponsoring ou de diffusion de bannière publicitaire, monnayant une contrepartie financière.

Medias	Définition	Exemples	Rôle	Bénéfices	Challenges
<i>Owned Media</i>	Canal contrôlé par une marque	Site internet Blog Compte Twitter	La relation sur le long terme avec clients En lien Earned Media	Contrôle Coûts Longévité Cible spé	Pas de garantie Mise en place longue Communication d'une entreprise peu crédible
<i>Paid Media</i>	Marque paye pour utiliser un canal comme levier	Bannières pub Sponsoring Lien commercial	Catalyseur du owned Alimente earned	Demande Immédiat Contrôle	Taux de réponse faible Faible crédibilité
<i>Earned Media</i>	Quand les clients deviennent un canal de communication	Bouche à oreille Buzz Effet viral	Ecouter et répondre Provient d'une bonne exécution et coordination du paid et owned media	Crédible Rapide Transparent Vrai	Pas de contrôle Négatif Difficulté à mesurer

Tableau 20: *Owned, Paid, Earned Medias*

Internet et les Réseaux Sociaux en 2013

2,3 milliards d'individus sont connectés à internet



Réseaux sociaux **1,5** milliards d'utilisateurs



1 milliard
d'utilisateurs
30 millions
en France
30 min/j



300 millions
d'utilisateurs
5,5 millions en
France



100 millions
d'utilisateurs
5 millions de
photos par jour



80 millions de
blogs
170 millions de
visites par mois



425 millions
d'utilisateurs
1^{ère} webmail



145 millions
d'utilisateurs



1000 **Milliards** de
vidéos vues en 1 an
&
72h de vidéos toutes
les minutes.

Internet et les Réseaux Sociaux en 2013



200 millions d'utilisateur dans le



Et **4** millions d'utilisateurs en France

De plus en plus de gens font attention à leur...

...e-Réputation



En **1** minute...



204 millions
de mails
envoyés



6 articles sont
publiés sur
Wikipédia



371 000
photos sont
publiées sur
Flickr



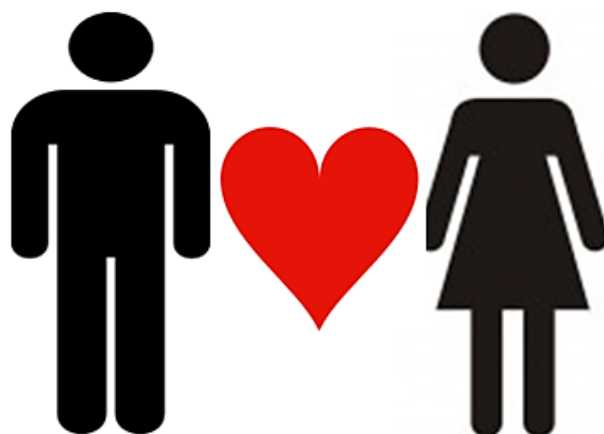
47 000
applications
téléchargés



Internet et les Réseaux Sociaux en 2013



1 couple sur 5 a trouvé l'amour sur internet...



... dans **33%** des divorces Facebook est cité.

(8)

4.2.2 Les utilisations du digital

Afin de mieux comprendre les utilisations de l'*e-marketing*, intéressons-nous aux résultats de l'étude *UDA/OpinionWay*. Cette étude est un questionnaire auto-administré en ligne, auquel 271 annonceurs ont répondu. Parmi les répondants, 2/3 travaillent dans l'industrie des biens de consommation et des services, le dernier tiers étant des personnes de la distribution et de l'industrie *Business to Business*⁽⁹⁾.

4.2.2.1 Expertise des annonceurs sur la question du digital

L'une des questions de cette enquête est une auto-évaluation des répondants sur leur niveau de connaissance et d'usage des outils digitaux. Bien que la réponse soit potentiellement biaisée, il est intéressant d'observer ces résultats à titre indicatif.

Ainsi 40 % des personnes interrogées estiment disposer d'une bonne, voire d'une très bonne connaissance des leviers digitaux. Près de 35% des annonceurs estiment avoir une expertise moyenne. Et pour finir, 25% des annonceurs reconnaissent avoir une faible expertise du digital⁽⁹⁾.

4.2.2.2 Freins et attraits à l'utilisation du digital

Pour 91% des annonceurs, le principal frein à l'adoption d'une démarche digitale est le défaut de connaissances. Ce manque d'expertise concerne à 45% l'usage des leviers digitaux et à 41% l'évaluation de l'efficacité des actions menées. Par ailleurs, 38 % des annonceurs invoquent une incompatibilité avec les attentes de l'entreprise et des enjeux inadaptés au canal Web. Enfin, pour un quart des répondants, le manque de moyen humain constitue un frein important à l'utilisation du digital.

En parallèle, l'utilisation du digital possède des attraits clairement identifiés via l'étude. Ainsi 92 % des annonceurs qui privilégient le digital dans leurs actions de communication le font pour des raisons de coût. Pour 58 % la simplicité et la rapidité de mise en place des opérations en ligne arrivent en deuxième position⁽⁹⁾.

4.2.2.3 La mixité des opérations menées

4.2.2.3.1 Vision globale

Près de neuf annonceurs sur dix ont intégré les actions *online* dans leur stratégie de communication et 19 % d'entre eux ont choisi de les mener en exclusivité sur le *online*. A noter que le marketing mobile devrait voir son exploitation tripler à l'avenir. En effet, 46 % des répondants prévoient d'inclure une dose de mobile dans leurs opérations de marketing direct. Cependant, il est important de souligner que pour la majorité d'entre eux, le mobile devrait cependant rester un outil complémentaire au Web ou aux opérations *offline*. Seuls 3% envisagent de mener des opérations uniquement sur le mobile⁽⁹⁾.

4.2.2.3.2 *Les opérations e-marketing directes*

L'e-mail reste le premier levier de marketing direct utilisé actuellement par les annonceurs, en campagne de recrutement ou lors d'opérations de fidélisation. A l'avenir, les annonceurs semblent cependant vouloir freiner leurs campagnes de recrutement, au profit de la fidélisation via des *widgets*, des *goodies* ou des coupons. Les annonceurs misent également sur l'amélioration de leur site de relation client⁽⁹⁾.

4.2.2.3.3 *Les opérations sur le mobile*

Selon 80% des annonceurs qui utilisent déjà le mobile, cette utilisation est faite via des opérations SMS. 70 % d'entre eux déclarent déjà disposer d'un site Web taillé pour les écrans de téléphones. A l'avenir, les applications sur le mobile devraient constituer la plus grande marge de progression: de 37 % à 67 %, et ceux au détriment des sites mobile annoncés. Les annonceurs sont également nombreux à vouloir exploiter les possibilités des MMS (de 5 % à 27 %)⁽⁹⁾.

4.2.2.3.4 *Les opérations de marketing collaboratif et participatif*

Selon l'étude, plus de la moitié des annonceurs sont déjà présents sur les réseaux sociaux. A l'avenir, leurs efforts devraient cependant se concentrer sur la réalisation d'opérations de marketing viral ou l'animation d'un *blog* de marque ou d'entreprise. Un élément intéressant à souligner dans cette étude, est le souhait des annonceurs de fédérer des communautés de consommateurs sur des plates-formes d'échange qui leur soient dédiées. Ainsi, la moitié des annonceurs envisage de créer leur propre site Web communautaire.

Pour 80 % des annonceurs les opérations de marketing participatif permettent de développer leur complicité avec le consommateur et de mieux le comprendre. De plus, près d'un annonceur sur deux évoque l'intérêt de collecter les retours d'utilisateurs pour améliorer les produits et services.

La gestion de communauté est perçue comme une tâche chronophage, nécessitant une certaine expertise. Ainsi, Le premier frein à la mise en place d'opérations communautaires est lié au manque d'équipes dédiées, de *community managers*⁽⁹⁾.

4.2.3 Le digital, un nouvel outil adopté par le mass market

4.2.3.1 Le digital une présence multi-secteurs

La révolution du digital, amorcée depuis quelques années, est multi sectorielle. En effet le bouleversement des codes de la communication, au profit de ceux du digital, est observé aussi bien pour les produits et services de la grande consommation, du luxe ou de l'industrie.

2010 a été une année charnière pour l'Oréal, qui assure pendant son « l'Année Digitale », l'ensemble des transformations nécessaires pour renforcer son modèle de business et sa position de numéro mondiale dans la beauté et réussir sa révolution digitale.

Dans l'industrie, EDF repense sa stratégie de communication offline et online, afin que son site « Ma Maison Bleu Ciel » soit la référence en France de l'efficacité énergétique. L'optimisation de la communication online passe par une amélioration du site internet, un meilleur référencement et un design responsive ainsi que par des actions *earned* et *paid medias*.

Dans le secteur de la mode, le développement d'une communication digitale peut-être un levier de croissance conséquent pour une marque. Fondée en 1820, Albert Thurston est marque historique de bretelles anglaises, fervente défenseur du savoir-vivre « *so british* ». Albert Thurston combine actuellement parfaitement, produits de qualité, savoir-faire traditionnel et communication innovante. Et ce grâce à un travail de visibilité et de crédibilité de marque.

L'association subtile de *earned et owned medias* a permis à Burberry d'être considéré comme étant la référence en termes de digital dans le luxe. Grâce sa page *Facebook*, son *Tumblr*, son *Pinterest* et son compte *Twitter*, Burberry a su se mettre en valeur et accroître de façon considérable sa visibilité. Avec une stratégie *customer centric* Burberry propose, en exclusivité, à ses clients des innovations de taille : la retransmission en direct des défilés et les commandes personnalisées des produits par exemple.

La grande distribution a elle aussi su prendre le train du digital. Tesco et Carrefour, des géants de la grande distribution, ont testé l'année dernière un nouveau type de service pour ses consommateurs, les supermarchés virtuels. A Seoul comme à Paris, les consommateurs ont pu faire leurs courses pendant un mois dans le métro grâce à leur smartphone. Le *buzz* crée autour de ces campagnes de pub, a permis aux groupes de gagner rapidement de nouveaux clients et d'exploser les ventes en ligne.

L'industrie de l'agroalimentaire n'est pas en reste face la percée du digital. Elue marque digital de l'année 2010, Oasis a su prendre le tournant de l'ère digital et se positionne

aujourd'hui en France comme la deuxième boisson sur le marché ultra concurrentiel des sodas. Retour sur une *succès story*.

4.2.3.2 Oasis: Succès story de la marque dans le digital

4.2.3.2.1 Histoire de la marque

C'est en 1966 que la Société des eaux de Volvic lance Oasis, une boisson à base d'eau de Volvic aromatisée à l'orange et sans bulle. Oasis, boisson destinée aux enfants, est présentée comme une boisson entièrement naturelle, sans conservateur ni colorant. A ces valeurs sont rapidement ajoutées celles de l'exotisme, de l'optimisme, de la joie de vivre, de l'humour et du rafraîchissement. Deux nouvelles saveurs viennent s'ajouter à l'orange : l'ananas et le pamplemousse, dans les années 70.

En 1989, la marque Oasis est cédée à Cadbury Schweppes. Sous l'ère Cadbury Schweppes, Oasis devient une marque ombrelle, elle élargit son offre et sa cible. Oasis Forme s'adresse aux enfants mais également aux adultes surfant sur la vague de l'allégé. La marque adapte également ses formats et crée en 93 un format briquettes propice au nomadisme. En 1995, la marque se pose en concurrent Lipton, Ice Tea et Nestea, en lançant sa gamme Oasis Thé pour les adultes. La marque ombrelle se développe et propose à ses consommateurs des sorbets Oasis 1996.

En 2001, le périmètre du groupe Cadbury s'élargit avec le rachat d'Orangina Pampryl, qui fusionnera en 2003 au sein d'Orangina Schweppes. Oasis s'arroge à l'époque 53 % de part de marché dans le secteur des boissons aux fruits plates (BAFP) et 5,5 % de parts de marché sur le marché global des *soft drinks*, avec près de 93 millions de litres écoulés chaque année.

Dans le début des années 2000, la marque ombrelle poursuit son développement. En 2004, Oasis lance Oasis So Cold, une gamme d'eaux aromatisées. Puis en 2005, Oasis lance Oasis Top Doo, une boisson aux fruits et au lait⁽¹⁰⁾.

4.2.3.2.2 Le renouveau d'Oasis

En 2005, Oasis est toujours numéro un des boissons aux fruits plates avec 68 % de part de marché en valeur avec 145 millions de litres vendus/an. En 2006, le marché des soft drinks accueille des nouveaux entrants et les marques distributeurs font leur percée. Oasis doit alors faire face à un double défi : se repositionner en revenant à ses racines, autour de la gamme historique Oasis Fruits et du concept de naturalité, et recréer la préférence consommateur pour regagner des parts de marché. Oasis mise donc sur le triptyque gourmandise fun-naturel : la gourmandise car le plaisir est important, le fun car l'émotionnel est fondamental sur le marché des *soft drinks*, et enfin la naturalité des ingrédients.

Pour réussir ce redressement de marque, les équipes d'Orangina Schweppes ont commencé par éliminer dès 2006 les références Oasis So Cold et Oasis Top Doo. Puis, une fois la

référence tropicale de base relancée, de nouvelles innovations ont été lancées : nouveaux parfums et le relancement de la gamme Oasis Thé. La formule des gammes classiques évolue, avec une réduction du taux de sucre. Et une nouvelle gamme, Oasis sans sucre ajouté, est lancée.

Les P'tits Fruits font entrer Oasis dans une nouvelle ère, celle de la naturalité et du fun, le nouveau slogan résume la promesse de marque : "des fruits, de l'eau, du fun !". "Aujourd'hui, ces personnages publicitaires sont les plus connus du secteur agro-alimentaire, devant ceux de M & M's." selon *Stanislas de Parcevaux*. Les P'tits Fruits font la promotion des produits de manière humoristique offline : cinéma, presse, spot publicitaire, mais également online : films viraux, page Myspace, Facebook. En parallèle, la marque Oasis met aussi en place des opérations marketing traditionnelles : organisation d'un raid écolo sportif. Aujourd'hui, Oasis vend 240 millions de litres chaque année En France Oasis est la deuxième boisson, après Coca-cola, du marché ultra concurrentiel des sodas. "Cette progression s'explique par un bon positionnement des produits, une plate-forme de communication efficace et des campagnes de publicité originales" selon *Stanislas de Parcevaux*⁽¹⁰⁾.

4.2.3.2.3 Vers l'ère des réseaux

Internet devient un enjeu fondamental pour la marque, afin de cibler les jeunes adultes, qui représentent 25 % des consommateurs d'Oasis. La page *Facebook* Oasis, créée en 2009, rassemblait 800 mille de fans. Entretenir cette base de fans est un défi pour la marque, qui opte pour une stratégie participative.

La marque se différencie par une nouvelle campagne alliant offline et online, en juste proportionnalité. La marque crée ainsi le concept d'activation centré sur les réseaux sociaux avec sa campagne « Fruit of the Year » pour l'élection, par les internautes, du P'tit Fruit de l'année. Le grand vainqueur de l'élection, Ramon Tafraise a défilé sur les Champs-Élysées pour célébrer sa victoire. Oasis assure des contenus tous les deux jours sur sa page Facebook et sa chaîne *YouTube*. Elle met à disposition des consommateurs une application *smartphone*, des jeux et des insertions *flashcodes* dans la presse complétant ainsi le dispositif digital.

Après cette campagne la popularité des P'tit fruits est assurée, en effet la page *Facebook* dénombre plus d'1.5 millions de fans, ce qui en fait la première *fan page* française, le jeu enregistre plus de 85 millions de parties.

La famille des petits fruits continue de s'agrandir avec la Bande des T, puis Goyave le brave, Acerolou Acelora et Kami Cassis de la nouvelle gamme Oasis SuperFruit. En 2013, la popularité n'a de cesse de perdurer, la page Facebook compte à présent 3,1 millions de fans et une publicité dans un nouvel univers graphique est annoncée.

Au fil des années, Oasis a su remanier sa communication en s'appuyant sur quatre valeurs clés de son succès : visibilité, crédibilité, communauté et influence.

Une dose de fruit, une dose de fun, une communication on et offline réussies ; telle est la formule magique d'Oasis⁽¹⁰⁾.

4.3 Digital & Santé : une économie en devenir

4.3.1 Les utilisations du digital par les professionnels de santé en 2013

Pour mieux comprendre les nouvelles habitudes des professionnels de santé concernant le digital, intéressons-nous aux résultats publiés par *Manhattan Research* de leur dernière étude *Taking the Pulse Europe 2012* conduite auprès des médecins français et européens.

La recherche d'informations médicales sur internet est la méthode préférée des médecins face à des interrogations médicales. Ainsi, 87% des médecins interrogés considèrent internet comme un outil indispensable dans leur pratique professionnelle.

Les médecins passent ainsi en moyenne 7h/semaine sur internet à des fins professionnelles, et près de la moitié passe entre 5 et 20h. 93% d'entre eux accèdent à internet via leur *smartphone* lors des consultations (28%) ou entre les consultations (77%).

Le *Digital Docteur* se met progressivement en place, et sera définitivement installé d'ici 10 ans⁽¹¹⁾.

4.3.2 Les utilisations du digital par le grand public en 2013

Les habitudes des consommateurs ont évolué ces dernières années. Si actuellement peu d'études mettent en évidence les comportements des consommateurs européens vis-à-vis de la santé et internet, *LauMa communication et Patients & Web* ont dévoilé récemment les résultats de l'étude « A la recherche du e-Patient », issue de deux sondages autour des usages et des attentes des français. Ainsi⁽¹²⁾:

- 5 français sur 10 sont des internautes santé;
- 3 internautes santé sur 10 sont des mobinautes;
- 3 internautes santé sur 10 dialoguent et échangent autour de la santé;
- 6 français sur 10 souhaitent prendre rendez-vous sur internet et 1 français sur 2 souhaite pouvoir échanger avec leur médecin par mail.

A propos des informations médicales trouvées sur le web⁽¹²⁾:

- 72% les trouvent claires;
- 75% les trouvent utiles;
- 61% affirment que ces informations sont une aide à la prise en charge;
- 58% affirment enrichir leurs échanges avec le médecin grâce à ces informations.

Il est important de noter qu'environ 60% des répondants affirment trouver les informations sur des sites spécialisés, Doctissimo, Carenity, Entrepaticiens ou sur des forums voir des encyclopédies. Seulement 13% d'entre eux consultent les sites internet des laboratoires pour obtenir de l'information médicale⁽¹²⁾.

4.3.3 Les utilisations du digital par les industries du médicament en 2013

Afin de mieux comprendre les utilisations de l'e-marketing par les entreprises de santé, intéressons-nous aux résultats de l'étude Across Health «*Digital barometer for life science 2013*». Cette étude est un questionnaire auto-administré en ligne, auquel près de 300 acteurs de l'industrie pharmaceutique ont répondu.

4.3.3.1 Expertise des entreprises du médicament dans le digital

L'une des questions de cette enquête est un positionnement de l'utilisation d'internet par l'industrie pharmaceutique comparé aux secteurs industriels. Bien que la réponse soit potentiellement biaisée, il est intéressant d'observer ces résultats à titre indicatif.

Seulement 9% des personnes interrogées estiment que l'industrie pharmaceutique est précurseur sur internet comparé aux autres secteurs. En parallèle, 61% des personnes interrogées estiment que les entreprises du médicament sont en retard, en termes de présence et d'exploitation du canal digital, vs les autres secteurs.

Comparativement à l'étude *UDA/Opinionways*, une question de cette étude est une auto-évaluation des répondants sur leur niveau de connaissance et d'usage des outils digitaux. Bien que la réponse soit potentiellement biaisée, il est intéressant d'observer ces résultats à titre indicatif.

Ainsi plus de la moitié des professionnels de santé interrogés estiment disposer d'une bonne, voire d'une très bonne connaissance des leviers digitaux. Près d'un tiers des annonceurs estime avoir une expertise moyenne. Et 25% des annonceurs reconnaissent avoir une expertise insuffisante du digital. Pour finir, seulement 16% des personnes interrogées sont satisfaites de l'implémentation digitale actuelle de leur entreprise⁽¹³⁾.

4.3.3.2 Les cibles des actions digitales

Les actions digitales réalisées à l'attention des médecins sont plus compétitives que celles à l'attention des patients et des organismes payeurs. Ainsi aujourd'hui la majorité des actions digitales sont réalisées pour les médecins au détriment d'une offre proposée aux patients⁽¹³⁾.

4.3.3.3 Les e-Tactiques des entreprises de santé en 2013

4.3.3.3.1 e-marketing

En 2013, les sites internet restent l'outil digital le plus couramment utilisé par les industries de santé. Cet outil classique est généralement utilisé en triade de sites internet institutionnel, pathologie et produit (hors France). On note parallèlement que l'utilisation des tablettes tactiles a rejoint le panel des outils digitaux classiques de l'industrie pharmaceutique, avec un taux de satisfaction faible. On note cependant un intérêt croissant

vers: le mobile, les réseaux sociaux, le *cross channel*, e-prescription et le suivis des patients à distance⁽¹³⁾.

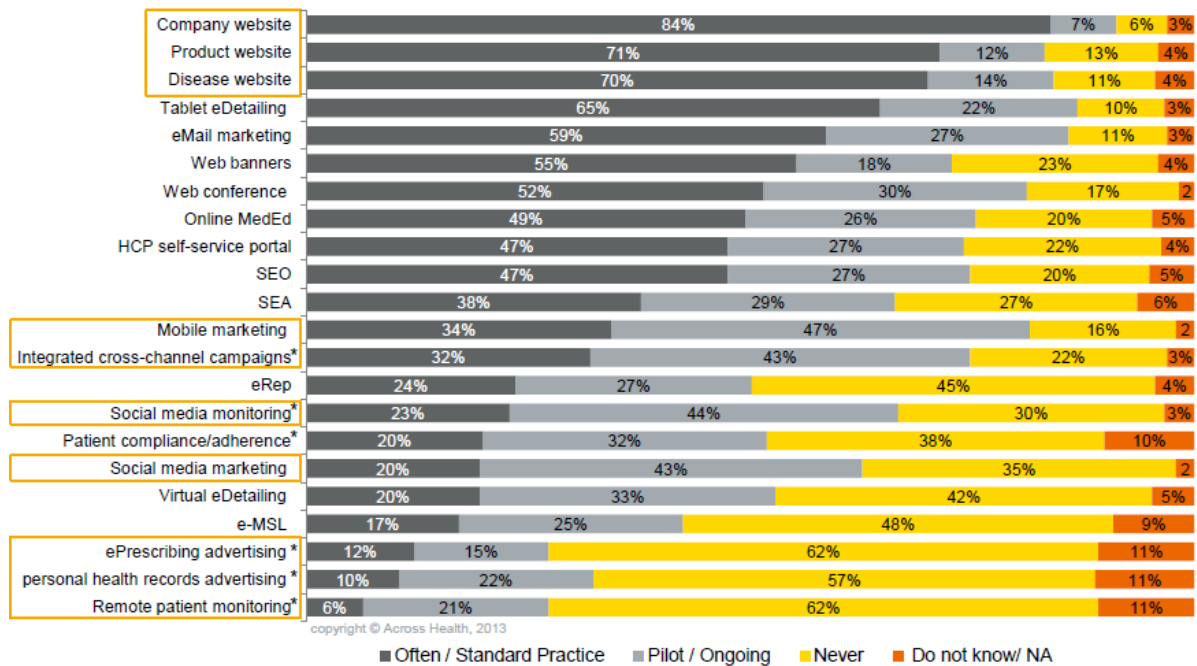


Figure 28: e-Tactiques de l'industrie pharmaceutique en 2013

4.3.3.2 m-marketing

L'utilisation du marketing mobile est en hausse pour la troisième année consécutive dans l'industrie pharmaceutique. 30% des répondants estiment que le marketing mobile est un canal approprié pour l'industrie pharmaceutique et envisage de l'utiliser à l'avenir, contre 17% qui excluent l'utilisation du mobile.

En 2012, la santé mobile représente plus de 40 000 applications et un marché de 10,2 milliards de dollars. Aujourd'hui les applications santé les plus utilisées sont celle permettant de suivre la consommation alimentaire, les compteurs calories, le fitness et l'entraînement. La demande concernant des applications: de suivi des patients, l'accompagnement individuel et de dossier médical, est importante. Cependant les contraintes réglementaires entourant la protection des données médicales des patients a freiné le développement de telles applications.

Les professionnels de santé apparaissent comme très technophiles et constituent une excellente population à convertir à l'usage des applications dédiées à leur pratique.

A noter dans un récent rapport de McKinsey, le cabinet considère le mobile comme étant la technologie qui aura le plus d'impact et la plus forte progression sur les 15 prochaines années. L'avenir du mobile dans la santé semble donc prometteur. La m-santé est une occasion de contribuer à améliorer l'efficacité du parcours de soins, à travers de nouveaux partenariats entre industriels, organismes payeurs et offreurs de soins, autour de

l'épidémiologie, l'efficacité des traitements, les programmes d'observance et de *disease management*⁽¹³⁾.

Ainsi, le smartphone devient progressivement un tiers dans la relation médecin-patient. Parmi les applications déjà disponibles, on peut citer les applications:

- iChemoDiary® proposée par MSD
- Diabeto® proposée par Sanofi
- Mon Asthme proposé par GSK

4.3.3.3 Les réseaux sociaux

Bien qu'apparu plus tard, le social media dans la santé tend à rattraper son retard. Sa croissance enregistrée en 2013 est importante, cependant elle reste inférieure aux estimations et inférieure aux performances des autres industries dans le social media.

Le web social permet de fournir aux patients un espace collaboratif où échanger et partager permet à chacun d'améliorer sa façon de vivre la maladie. Essentiellement proposée pour les pathologies chroniques, ces plates-formes collaboratives existent aujourd'hui sous deux formes. Tout d'abord les plates-formes proposées par les laboratoires permettent aux groupes de proposer des services, d'accompagner le patient dans sa maladie et de gagner en image. Cependant, les contenus relayés doivent être encadrés par un *community manager* afin de limiter la survenue de *bad buzz* et de rebondir habilement. Face aux plates-formes laboratoires, comme DiscussDiabetes®, les plates-formes collaboratives indépendantes sont de plus en plus nombreuses. La plate-forme «*Patients like me*», très implantée aux Etats-Unis, a inspiré les nouvelles plates-formes indépendantes françaises: Carenergy, Entrepaticients.

En parallèle, l'utilisation des blogs informatifs pour toucher les patients et les médecins est un bon moyen de sensibiliser l'audience. Les blogs informatifs sont devenus de véritables canaux de communication, il est cependant indispensable de trouver le ton adéquat mais aussi d'écrire des contenus de qualité qui trouvent leur public⁽¹³⁾.

4.3.3.4 Quatre barrières au succès du digital dans la santé

Depuis 2010, quatre barrières à l'implémentation du digital dans la santé ont été clairement identifiées: les contraintes réglementaires, les contraintes légales, le manque de stratégie digitale et le ROI (*Return On Investment*).

En 2013, ces barrières restent le challenge principal pour les industries de santé. A noter cependant qu'en Europe, bien que les contraintes réglementaires et légales restent la barrière principale, la question du ROI et des connaissances internes augmentent considérablement d'années en années⁽¹³⁾.

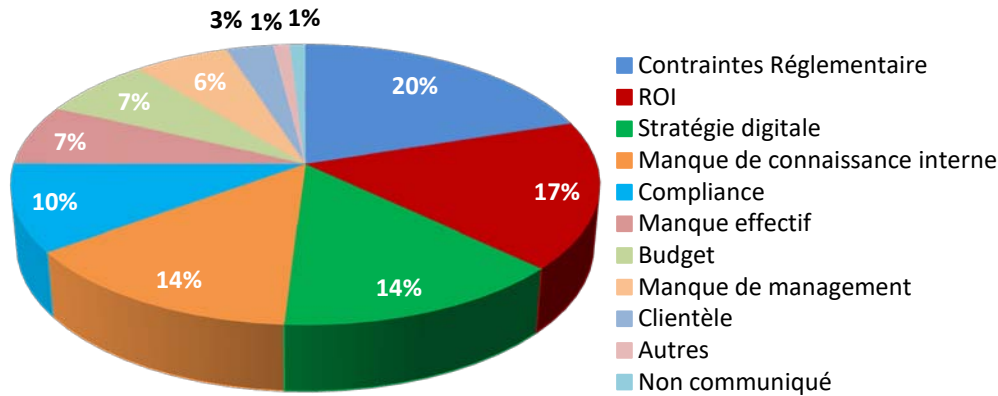


Figure 29: Barrières à l'implémentation de digitale dans les industries de santé en 2013

En France 2006, une charte pour la communication sur internet des industries de santé a été réalisée par l'AFSSaPS (maintenant ANSM) et le LEEM. Ce texte réglementaire regroupe l'ensemble des informations auxquelles les industries doivent répondre. Notamment sur :

- Site web institutionnels
- Site web et publicité sur les médicaments
- Site web et service

Face à l'évolution du marché du digital, la révision de ce texte a donné lieu, en Mai 2013, à une nouvelle version de charte incluant le m-santé et les réseaux sociaux: « Charte pour la communication et la promotion sur internet et le e-media »⁽¹⁴⁾.

4.3.4 Les utilisations du digital chez Amgen en 2013

4.3.4.1 Benchmark opérations digitales mises en œuvre au niveau produit

Avec 8 médicaments commercialisés en France, Amgen est présent en onco/hématologie, en néphrologie et en rhumatologie. Des actions digitales sont mises en œuvre dans ces trois aires thérapeutiques. Retour sur les premières actions digitales menées par le groupe en France.

L'action digitale commune à toutes les *business units* est la digitalisation des visiteurs médicaux. En effet, la visite en face-face avec tablette est devenue, depuis 2 ans, un standard du laboratoire. Amgen est soucieux d'exploiter au mieux ce nouvel outil, pour rendre la visite médicale davantage interactive. Amgen tend à développer son offre actuelle afin de ne pas tomber dans la présentation de PDF améliorés, devenus déceptifs pour les médecins.

4.3.4.2 Business unit (BU) Oncologie

Au sein de la BU Oncologie, 5 médicaments sont commercialisés. Les opérations digitales menées au sein de cette BU sont, pour le moment, monoproduit.

On retrouve ainsi des outils d'animation de séminaire. Ces outils proposent, sous la forme d'un jeu, une évaluation des connaissances des visiteurs médicaux avec pour juges arbitres les médecins produit.

On retrouve également des comptes rendus de congrès, rédigés et présentés par des médecins leader, sous la forme de *webcast*. Ces comptes rendus de congrès ont été rédigés de manière exhaustive afin de toucher une cible élargie de médecins. Par ailleurs ces comptes rendus ont également été mis à la disposition de la force de vente dans le cadre de leur formation continue.

Une application intégrant les données PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'informations) a été mise à disposition de la force de vente. Cet outil permet aux visiteurs médicaux d'effectuer avec le médecin un état des lieux de la prise en charge dans l'établissement de soins. La production médicale de l'établissement privé ou public est mesuré grâce à des informations quantifiées et standardisées.

4.3.4.3 Business unit Néphrologie et Rhumatologie

Au sein de ces deux business units, les actions digitales menées sont encore que très faiblement initiées. En effet on retrouve comme pour la BU Oncologie/hématologie, la digitalisation des visiteurs médicaux. La question de construction de sites web, sur les différentes pathologies concernées, est actuellement soulevée et l'analyse de la pertinence et du contenu sont évalués auprès des médecins prescripteurs, afin de répondre au mieux à leurs besoins et aux attentes des patients.

4.3.4.4 Benchmark opérations digitales mises en œuvre au niveau institutionnel

Au niveau global, plusieurs éléments digitaux sont actuellement proposés. Un site internet Amgen France est proposé en libre accès pour les médecins, les patients et toutes autres personnes intéressées par l'entreprise. Ce site institutionnel regroupe les informations générales du laboratoire en France.

Deux plateformes internes sont proposées aux personnels. MyAmgen est intranet au sein duquel circule les dernières informations du groupe mais sur lequel on retrouve les informations utiles propres au fonctionnement interne. Une deuxième plateforme sécurisée, regroupe quant à elle l'ensemble des formations et e-learning à l'attention des employés et ce quel que soit son domaine d'activité et ses fonctions.

4.3.5 SWOT d'Amgen dans le DAS digitale en 2013

Forces	Faiblesses
<p>Image d'Amgen :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Moderne, Innovante & Américaine • <i>Leader</i> dans le monde des biotechnologies <p>Amgen & Digital :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Appétence & motivation • Nouvelles actions digitales pour les médecins <p>Effectif de la force de vente réduit</p>	<p>Amgen & Digital:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stratégie digitale centralisée à TO • Manque de culture d'entreprise • Pas d'équipe dédiée <p>Actions digitales :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Digitalisation des VM • Communication institutionnelle <p>Effectif de la force de vente réduit</p>
Opportunités	Menaces
<p>Communication classique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nouveaux clients & nouvelles habitudes • Mutation de la VM <p>Marché du digitale multi secteurs:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Croissance forte • <i>Succès story</i> de marque <p>Marché du digital dans la santé :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Forte croissance • Révolution : m-santé & e-santé • Faiblement investit • <i>Inbound marketing</i> <p>Clients, médecins patients payeurs pharmaciens:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nouvelles attentes & habitudes • Compléter l'offre de services 	<p>Barrières :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Manque de stratégie digitale globale • Contraintes réglementaires & légales • ROI • Connaissances internes & moyens humains <p>Croissance du marché :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ultra concurrentiel • Différenciation <ul style="list-style-type: none"> ○ Panel de services adaptés ○ Contenu de qualité

Figure 30: SWOT d'Amgen dans le DAS digital en 2013

DAS : *Domaine d'activité stratégique*

4.4 L'avenir du digital chez Amgen

4.4.1 Approche intéressante pour une communication digitale ciblée proposée par «Markentive»

L'agence Markentive est une agence de communication digitale et d'*Inbound Marketing*, spécialisée dans les marchés de la santé et des biotechnologies. Elle propose un accompagnement sur mesure dans les campagnes de communication auprès des médecins et des patients.

Markentive revisite la communication classique, grâce aux nouveaux outils digitaux et à une approche multicanale. Ce modèle me semble particulièrement intéressant et pourrait répondre aux besoins actuels d'Amgen.

4.4.2 Adaptation de la proposition à Amgen pour atteindre les médecins

4.4.2.1 Les enjeux d'Amgen

Pour faire face aux mutations du secteur de la santé et à la réduction de la force de vente, les équipes marketing d'Amgen travaillent à faire évoluer leur modèle de communication.

Doté d'une image innovante, Amgen a aujourd'hui les capacités et la motivation de se lancer dans une communication digitale. Une réflexion en amont s'impose afin de définir une réelle stratégie avant sa mise en œuvre.

L'enjeu pour Amgen est de pouvoir coordonner les actions offline avec les actions online et d'assurer une communication scientifique et promotionnelle optimale et ce malgré la réduction importante de la force de vente.

4.4.2.2 L'Inbound Marketing répond aux besoins d'Amgen

L'*Inbound Marketing* ou le marketing entrant est un outil du digital qui propose de diffuser des contenus, de devenir visible et crédible afin de faire venir les prospects à soi, de les transformer progressivement en clients et d'assurer la fidélisation. Le marketing entrant est un marketing permissif qui s'oppose au marketing classique, *Outbound Marketing*⁽¹⁵⁾.

Ce nouveau concept s'intègre aux nouvelles habitudes des consommateurs/clients, à savoir la baisse de sensibilité aux messages publicitaires et la recherche d'informations sur internet.

L'*Inbound Marketing* serait pour Amgen un moyen de gagner en visibilité et en crédibilité auprès de ses cibles par la diffusion de contenus de qualité. En proposant une ligne de communication originale et moderne, Amgen assurerait sa différenciation et très probablement sa réussite pérenne.

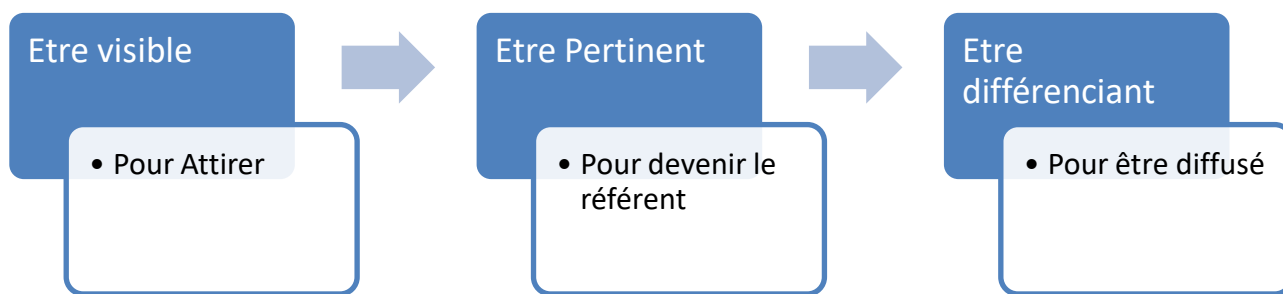


Figure 31: Inbound Marketing

Il est important aujourd'hui de considérer l'*Inbound Marketing* comme un outil d'une approche de communication complète⁽¹⁵⁾.

4.4.2.3 Une approche de communication complète

4.4.2.3.1 Stratégie offline

Les actions marketing offline, déjà entreprises grâce à la force de vente, sont maintenues. Il est important de noter ici que la communication digitale ne vient pas substituer la communication classique mais bien en complément. L'objectif ici est de renforcer le *cross canal* et de renforcer une approche complète.

Il est important de maintenir des relations presse afin de continuer à être visible dans les journaux et presse spécialisées et gagner en crédibilité. Le succès des événements organisés par le laboratoire : congrès, ateliers, *staff* réunion, peut-être optimisé par l'utilisation du canal digital pour l'organisation, la préparation mais également l'après événement auprès des professionnels de santé (*mailings*, relances, *teasers*, compte rendus, *feedback*).

4.4.2.3.2 Stratégie digitale

La stratégie digitale a pour objectif de faire exister la marque. Pour faire exister la marque sur internet, il faut repenser le site internet institutionnel existant et l'actualiser régulièrement afin de limiter le plus possible le site internet vitrine. L'optimisation du site internet nécessite un nouveau design plus *responsive*, pour faciliter l'usage du site sur *Smartphone* et tablette. En parallèle du design, il est important de travailler sur le référencement du site grâce à une campagne de Google *adwords* et une optimisation des mots clés et contenus.

La problématique qui se pose ici pour Amgen France n'a aujourd'hui pas la main sur son site institutionnel. Une question que serait intéressante d'explorer est la décentralisation de cette gestion afin que la filiale assure la mise à jour de son site et enrichisse son contenu et en face un site évolutif.

La stratégie digitale implique également une digitalisation de la force de vente, élément déjà mis en œuvre par Amgen. Il serait intéressant de travailler avec le réglementaire afin de mettre à disposition de la force de vente des applications permettant d'alimenter le CRM *Customer Relationship Management* et la base de données.

4.4.2.3.3 *Stratégie de marketing de contenus*

La mise en place de marketing de contenus va permettre d'améliorer le trafic de la page, son référencement, et de spécialiser le trafic. Le marketing de contenu sera le véhicule d'une image moderne, crédible, experte, auprès des professionnels de santé, et fiable auprès des patients. En d'autres termes, le marketing de contenu rend une marque visible et crédible grâce à l'utilisation de support variés : vidéos, articles, études scientifiques, infographie...etc.

Appliqué à Amgen Oncologie, le marketing de contenus propose :

- Actualités générales d'oncologie;
- Actualités scientifique d'oncologie;
- Congrès spécifique d'oncologie;
- Les médecins à l'ère 2.0;
- Actualités médicales et réglementaires.

La fréquence optimale de publication de ces différents éléments devra être évaluée en concertation avec des médecins, des influenceurs ou des consultants.

4.4.2.4 *Les nouveaux projets Amgen pour les médecins et leur adéquation avec l'Inbound Marketing*

Amgen élabore actuellement deux projets de plateforme collaborative et communautaire avec des partenaires de choix. Ces deux nouveaux projets ne sont pas alloués à un seul produit, mais s'inscrivent dans une stratégie globale à l'échelle de la BU oncologie/hématologie. Ce qui est très intéressant car une action digitale multi-produit est plus pertinente et impactante. Intéressons-nous à l'adéquation de ces nouveaux projets avec l'approche *Inbound Marketing* et aux modifications à apporter pour s'en rapprocher.

4.4.2.4.1 *Projets communautaires et plateformes collaboratives*

Le premier projet est le projet Mediscoop, proposé par la société d'édition Santor. La communauté Mediscoop propose aux médecins des services personnalisés en accès libre ou en accès sécurisé. En accès libre, les médecins peuvent accéder à une revue de presse quotidienne, des articles scientifiques adaptés à leur spécialité. En parallèle de la presse médicale, Mediscoop propose également un référencement de l'ensemble des actualités médicales, comme les congrès nationaux internationaux de toutes les spécialités. Enfin via un accès sécurisé, Mediscoop propose un ensemble de modules environnementaux, promotionnels sur des problématiques quotidiennes à leur pratique ou encore des

enquêtes. Cet accès sécurisé est réservé à 100 oncologues, pour la partie canbero.net, sous contrat avec la société Santor.

Le projet Mediscoop consiste pour Amgen Oncologie en la diffusion de 12 modules, via l'accès sécurisé, sur une période de 6 mois à raison de 2 modules par mois. Le projet est commun à trois produits de la BU oncologie/hématologie et sera initié en Décembre 2013. Les modules produits sont organisés en 3 axes : environnement de la pathologie, l'innovation Amgen et le bon usage du médicament.

Ce projet, achat d'espace publicitaire, permet de faire face à la réduction de la force de vente et s'insère dans la stratégie comme un nouvel outil de communication auprès des professionnels de santé. Cependant ce projet *e-detailing* ne permettra que faiblement d'accroître la visibilité et la crédibilité d'Amgen en tant que référent auprès des oncologues. En effet, Mediscoop assure la diffusion de modules de plusieurs laboratoires et le flux d'informations en accès libre n'est pas un contenu proposé par Amgen.

4.4.2.4.2 *Projet de plateforme collaborative*

Le deuxième projet est une plateforme collaborative, proposée par l'équipe de 360 Medical. L'équipe de 360 Medical est partie d'un constat : « Aujourd'hui, l'exercice de la médecine se complexifie et ce dû à la réduction des effectifs médicaux, au manque de temps, au développement de la médecine personnalisée et à l'afflux important de nouvelles informations & connaissances médicales. » 360 Medical met à disposition des médecins un logiciel innovant de e-santé qui simplifie et accompagne l'exercice des médecins au quotidien. 360 Medical propose, sur ordinateur ou *smartphone*, un logiciel métier comme aide à la prescription, un réseau collaboratif pour faciliter les échanges entre confrères et une médiathèque encourageant l'actualisation des connaissances.

360 Medical propose aux industries de santé, spécialisées en oncologie, un contrat d'annonceur permettant au laboratoire de déposer des documents non promotionnels : de fiches pathologie, des brochures patients, ou encore des documents promotionnels tels que des fiches médicaments, des brochures médecins, pour accompagner le médecin dans son choix thérapeutique et le patient dans son traitement.

Dans le prolongement de la VM (Visite Médicale), cette offre vient s'insérer en complément de la visite médicale et vient en synergie avec les nouvelles attentes des médecins. Ce projet permet également de faire face à la réduction de la force de vente.

Bien que 360 Medical, un service pour les médecins proposés par des médecins, soit pertinent et robuste, son coût reste un facteur limitant à l'intégration du projet au sein de la BU. En parallèle, la filiale américaine met en place une plateforme oncologique, qui serait, si adaptée au marché français, redondante avec ce projet. Ainsi la question du choix entre le

projet 360 Médical et l'adaptation à la réglementation française de la plateforme «*Amgen Oncology*» se pose véritablement aujourd'hui.

4.4.2.4.3 Projets institutionnels

Comme vu précédemment, il est intéressant de parler de deux projets de plateforme Amgen, déjà implémentés aux Etats-Unis, qui semblent avoir un fort potentiel et un impact sur le long terme.

La plateforme «*Amgen Oncology*» regroupe un ensemble d'informations relatives à l'environnement des pathologies et aux produits oncologiques du portefeuille Amgen. Elle met également à disposition des professionnels de santé des brochures et des outils d'aide à la prescription, à l'administration et à l'analyse des bilans.

Le projet «*Biotechnology by Amgen*» a pour objectif de répondre à toutes questions sur les médicaments biotechnologies et de communiquer sur les particularités de leur production. «*Biotechnology by Amgen*», donne la possibilité de réaliser un tour virtuel de ses laboratoires depuis le développement jusqu'à la distribution en passant par la purification et le contrôle des produits.

Ces deux projets de plateforme représentent pour Amgen France une nouvelle façon de communiquer de manière pérenne et efficace, en accord avec la réglementation et le contexte économique. Il serait donc intéressant de considérer ces offres de plateforme collaborative et d'ancrer la stratégie de communication globale à l'ensemble des produits Amgen. Afin de se différencier des concurrents, il est capital d'enrichir ces plateformes en apportant un contenu supplémentaire de qualité, en offrant un certain degré d'interactivité et en intensifiant la coordination avec les actions offline.

4.4.3 Adaptation de la proposition à Amgen oncologie pour atteindre les patients

Les habitudes des consommateurs ont évoluées ces dernières années. Nous avons identifié deux types d'action des patients sur internet : la recherche d'informations sur une pathologie ou un traitement et la recherche d'interaction avec d'autres patients.

Concernant la recherche d'information, nous avons souligné que 60% des patients recherchent l'information sur des sites spécialisés, Doctissimo... etc, contre 13% sur les sites de laboratoires. Bien que la proportion sur les sites laboratoires soit faible, il est nécessaire de ne pas négliger cette source et de limiter le plus possible le site *corporate* «vitrine». Ainsi pour Amgen il serait primordial de continuer à alimenter son site institutionnel avec les dernières actualités, les dernières brochures, ainsi qu'une optimisation vers un design *responsive*.

Concernant la recherche d'interaction entre les patients, nous avons vu précédemment que 3 internautes sur 10 échangent sur la santé. De plus on observe ces dernières années un nombre croissant de sites spécialisés, Carenity et Entrepaticiens, qui facilitent l'interaction entre patients, l'échange et les témoignages. Ainsi, il est important pour Amgen d'être présent sur ces réseaux et d'être à l'écoute des patients afin de mieux comprendre leurs attentes, d'apporter des éléments de réponse et limiter les *bad buzz* ou la diffusion de fausses informations.

4.4.4 Les impératifs liés à la mise en œuvre d'une stratégie digitale au sein d'Amgen

4.4.4.1 Développer une culture digitale d'entreprise

La mise en œuvre d'un axe digital au sein d'une stratégie globale de communication, nécessite en amont de développer une culture digitale forte d'entreprise. Il est en effet important de sensibiliser l'ensemble des équipes Amgen à cette nouvelle perspective et ceux dans l'objectif :

- D'enrichir les connaissances et d'améliorer les pratiques de chacun
- D'échanger, d'impliquer l'ensemble des services
- De recueillir les besoins et les recommandations des services
- De faciliter la mise en place de nouveaux projets digitaux

La naissance d'une culture digitale d'entreprise pourrait se faire sous la forme de newsletter «*Digital Day*» ou encore de conférence mensuelle type les conférences TED, où chacun serait libre de présenter une innovation digitale ou tous autres éléments en lien.

Si l'on retient la forme de newsletter, celle-ci pourrait être diffusée en interne et permettrait d'apporter à chacun un concentré d'actualités et d'informations sur le digital. On pourrait y retrouver :

- Veille concurrentielle et technologique dans la santé
- Informations des nouveaux projets digitaux Amgen
- Comptes rendus de conférences, congrès sur le digital dans la santé
- Informations générales sur l'utilisation du digital en dehors de la santé

4.4.4.2 Réallocation des ressources de communication

4.4.4.2.1 Ressources humaines

La mise en place d'une stratégie globale de communication avec un axe digital nécessite une réorganisation des ressources humaines, une redéfinition des fonctions. Ainsi, il serait intéressant de renforcer les liens entre le marketing et la communication externe. De définir les rôles de chacun dans cette communication digitale, insérer les problématiques de référencement/SEO et de promotion/création d'informations de valeur pour les clients. Pour rappel, le marketing digital est un outil complémentaire au modèle de communication

classique. Ainsi, il est important d'impliquer la force de vente dans cette nouvelle approche. Les commerciaux, déjà experts des produits, pourront être formés de nouveaux outils et assurer leur promotion.

4.4.4.2 *Ressources budgétaires*

Il est assez difficile de relier les activités de communication à leur rentabilité, cependant la communication digitale permet d'évaluer facilement un ROI. Ainsi ramené aux actions de communication classique, la communication digitale est économiquement intéressante. Il est possible d'intégrer une communication digitale à budget équivalent, en réallouant les ressources et d'être ainsi plus performant dans sa communication.

4.4.4.3 *Mesurer l'efficacité des actions menées*

4.4.4.3.1 *Qu'est-ce que la mesure d'efficacité ?*

L'efficacité qualifie la capacité d'une action à parvenir à ses fins, à atteindre les objectifs initialement fixés.

La mesure de l'efficacité en marketing revient à évaluer les résultats et l'atteinte des objectifs fixés. Cette mesure d'efficacité se fait par une métrique, un indicateur de performance ou *Key Performance Indicator* (KPI). Ces mesures doivent être fixées *a priori*, c'est-à-dire en amont du lancement de l'action marketing. En effet, il est important de planifier la phase de contrôle des actions marketing afin de s'assurer de mesurer correctement les effets potentiels d'une campagne, notamment digitale.

Il est important de rappeler que la mesure de l'efficacité est capitale pour pouvoir affiner ses actions, améliorer ses pratiques. Et à terme, cette évaluation est nécessaire afin de justifier un investissement et des ressources supplémentaires⁽¹⁶⁾.

4.4.4.3.2 *Mesurer l'efficacité du Paid Media*

Il n'y a pas d'indicateur unique pour mesurer la performance de la publicité en ligne, mais plutôt une large palette d'outils de mesure, qu'il convient d'activer en cohérence avec les objectifs de chaque campagne⁽¹⁷⁾.

- **La mesure de l'exposition** permet à l'annonceur de connaître la visibilité réelle d'une publicité en mesurant la durée d'exposition moyenne des internautes à cette publicité.
- **La mesure de l'interaction** (lecture d'une vidéo, ouverture d'une bannière...) offre un premier niveau d'analyse de l'impact d'une campagne.
- **L'analyse de la navigation et de l'engagement des internautes** sur le site permet aux annonceurs d'évaluer l'impact de leurs campagnes.

4.4.4.3 Mesurer l'efficacité du Owned Media

Google Analytics est un outil simple et facile d'accès qui permet d'analyser la mesure de l'efficacité du *Owned Media*. Il permet l'analyse de la navigation et de l'engagement des internautes sur le site et d'étudier leur comportement de navigation, sous toutes ses dimensions - profondeur, durée, actions réalisées⁽¹⁷⁾.

4.4.4.4 Mesurer l'efficacité du Earned Media

Il existe un grand nombre d'outils afin d'analyser le *Earned Media* avec des objectifs précis : veille, analyse, publications⁽¹⁸⁾ ...

- **Social listening** : logiciel utilisé afin d'identifier et de localiser les conversations sur internet à propos de son entreprise ou de ses concurrents. Ex : Meltwater buzz, Brandwatch, Trandrr
- **Social conversation**: logiciel utilisé par les entreprises afin de trouver en temps réel les demandes et les commentaires des clients. Ex: Argylesocial, Hootsuite, Sprodfast
- **Social marketing**: logiciel utilisé pour créer et gérer des campagnes promotionnelles et autres projets créatifs. Ex : Engagescience, Buddy media, Agorapulse
- **Social analytics**: logiciel utilisé pour mesurer et comprendre les résultats d'une entreprise sur les réseaux sociaux. Ex : Simply measured, Socialbakers, Crowdboost
- **Social influencer**: logiciel utilisé pour trouver les utilisateurs de médias sociaux qui sont particulièrement influents sur des sujets spécifiques et comprendre leur sphère d'influence. Ex : Klout, Peekanalytics, Kred

4.4.5 Recommandations de mise en œuvre

Communication Digitale			
4C	Ordre	Justifications	Mise en œuvre
Contrôle	1	Projet pilote Décembre 2013 -Mai 2014	Définir les KPI Mesure de l'efficacité Analyse
Capacité	2	Analyse des besoins	Affiner la stratégie/objectif/besoins Allocation budgétaire Allocation humaine
Culture	3	Adhésion Compréhension	Amgen Digital Talks Newsletter D-day
Contact	4	Inbound Marketing	Travail sur le site Adaptation des plateformes: - Amgen Oncology - Biotechnology by Amgen
Contrôle	1	Mesure de l'efficacité	Mesure l'efficacité: - Owned Media - Earned Media

5. CONCLUSION

En conclusion, une approche globale de communication semble théoriquement bénéfique pour Amgen pour faire face à ses nombreux changements : réduction de la force de vente, molécules en lancement, molécules matures, pipeline riche.

Deux points méritent d'être considérés par les équipes Amgen :

- Le marketing digital comme nouveau levier de croissance;
- L' *Inbound Marketing* comme outil du digital afin de gagner en visibilité, crédibilité et transformer des prospects en clients.

Cependant, il est important de souligner en conclusion que le digital de la santé ne se limite pas à un simple outil de communication mis à disposition des équipes marketing. Au-delà des nouvelles dimensions de communication qu'il offre, le digital bouleverse profondément la chaîne de valeur du secteur pharmaceutique. Notamment au niveau du développement clinique, le digital permet l'essor de « *smart pills* », en contribuant au développement de la médecine personnalisée, à la constitution de bases de données statistiques pour les études observationnelles et épidémiologiques. Le digital dans l'industrie pharmaceutique renforce ainsi les interactions entre laboratoires, start-up digitales et acteurs du NTCl.

Les nombreuses répercussions du digital ont donc un impact majeur sur le business model classique du secteur pharmaceutique. Ainsi, les laboratoires tendent à passer de « fabricant de médicament » à « offreur de solutions thérapeutiques », renforçant par ailleurs l'importance de développer une culture digitale d'entreprise.

BIBLIOGRAPHIE

Bibliographie Partie 1

1. Comprendre le cancer du sein. Guide d'information et de dialogue à l'usage des personnes malades et de leurs proches. Collection SOR Savoir Patient. Janvier 2007.
2. Roche H et Vahdat LT. Treatment of metastatic breast cancer: second line and beyond. *An Oncol* 2011;22:1000-10.
3. Les cancers du sein. Collection Soigner. Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. Novembre 2011.
4. Guide - Affection de longue durée. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoiétique. Cancer du sein. Janvier 2010. HAS-INCa.
5. Guide patient - Affection de longue durée. La prise en charge du cancer du sein. Juin 2010. HAS-INCa.
6. Korde LA, Zujewski JA, Kamin L, *et al.* Multidisciplinary meeting on male breast: cancer summary and research recommendations. *J Clin Oncol.* 2010;28(12):2114-2122.
7. Cardoso F *et al.* Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *An Oncol* 2012;23(Suppl VII):11-19.
8. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology. Prostate Cancer. V.1.2010.
9. Guide - Affection de longue durée. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoiétique. Cancer de la prostate. Janvier 2012. Haute Autorité de Santé et Institut national du Cancer.
10. Les cancers de la prostate. Collection Soigner. Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. Novembre 2009.
11. Salomon L, *et al.* Recommandations en Onco-Urologie 2010 : Cancer de la prostate. *Progrès en Urologie* 2010, 20(4):s217-s252.
12. Le cancer de la prostate. Mai 2008. La ligue contre le cancer.
13. Les traitements du cancer de la prostate. Collection Guide Patients. Novembre 2010. Institut National du Cancer.
14. American Cancer Society Web site. Overview: prostate cancer.
15. Guide - Affection de longue durée. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoiétique. Cancer du poumon et mésothéliome pleural malin. Mai 2009. HAS-INCa.
16. Les cancers du poumon. Collection Soigner. Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. Novembre 2011.
17. Les traitements des cancers du poumon. Collection Guides de Références. Avril 2010. Institut National du Cancer.
18. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011. Rapport technique. Juin 2011. INVS.
19. Les cancers du poumon. Septembre 2009. La ligue contre le cancer.
20. Comprendre le cancer du poumon. Guide d'information et de dialogue à l'usage des personnes malades et de leurs proches. Collection SOR Savoir Patient. 2003. La ligue contre le cancer.
21. Recommandations professionnelles. Cancer du poumon. Bilan initial. Soins et vie des malades. Collection recommandations & référentiels. Juin 2010. SPLF et INCa.

22. Cancer du poumon non à petites cellules Formes localisées non opérable, localement avancées et métastatiques. Inca sept 2010.
23. Wong SY, Hynes RO. Lymphatic or hematogenous dissemination : how does a metastatic tumor cell decide. *Cell Cycle*. 2006;5(8):812-817.
24. Chambers AF, Groom AC, macdonald IC. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(8):563-572.
25. Mundy GR. Metastatic to bone: causes, consequences ant therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer*. 200;2(8):812-817.
26. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, *et al*. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myéloma. *New Engl J Med*. 1996;334(8):488-493.
27. Leuret T, Méjean A. Physiopathologie de la métastase : du primitif au secondaire. *Progrès en Urologie*(2008), Suppl.7, S147-S155.
28. Rusch VW. Chapter 58 : lung metastasis. In: Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, mckenna WB, eds. *Abeloff's Clinical Oncology*. 4th ed. Philidelphia, PA: Churchill Livingston Elsevier;2008.
29. Giaccia AJ, Erler JT. Chapter 3: the cellular microenvironment and metastases. In Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, mckenna WB, eds. *Abeloff's Clinical Oncology*. 4th ed. Philidelphia, PA: Churchill Livingston Elsevier;2008.
30. Sneed PK, Kased N, Huang K, Rubenstein JL. Chapter 56: brain metastases and neoplastic meningitis. In Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, mckenna WB, eds. *Abeloff's Clinical Oncology*. 4th ed. Philidelphia, PA: Churchill Livingston Elsevier;2008.
31. Kemeny N, Kemeny M, Dawson L. Chapter 59: liver metastases. In Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, mckenna WB, eds. *Abeloff's Clinical Oncology*. 4th ed. Philidelphia, PA: Churchill Livingston Elsevier;2008.
32. Coleman RE, Holen I. Chapter 57: bone metastases. In Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, mckenna WB, eds. *Abeloff's Clinical Oncology*. 4th ed. Philidelphia, PA: Churchill Livingston Elsevier;2008.
33. Marieb EN, Hoehm K. Human Anatomy and physiology. 7th ed. San Francisco, CA: Pearson Benjamin Cummings;2007:176-198.
34. Dempster DW. Anatomy anf Functions of the Adutl Skeleton. In: Favus MJ, ed. *Primer on the Metaboloc Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 6th ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research; 2006:7-11.
35. Libouban H. Remodelage osseux. In: De Vernejoul MC, *et al*. *Traité des maladies métaboliques osseuses de l'adulte, Médecine-Sciences Flammarion* 2008, p3-9.
36. Cohen-Solal M, *et al*. Cytokines et remodelage osseux. In : De Vernejoul MC, *et al*. *Traité des maladies métaboliques osseuses de l'adulte, Médecine-Sciences Flammarion* 2008, p123-128.
37. Anginot A, *et al*. Ostéoclastes: origine et différenciation. In: De Vernejoul MC, *et al*. *Traité des maladies métaboliques osseuses de l'adulte, Médecine-Sciences Flammarion* 2008, p10-20.
38. Marie P. Ostéoblastes : origine et différenciation. In : De Vernejoul MC, *et al*. *Traité des maladies métaboliques osseuses. l'adulte, Médecine-Sciences Flammarion* 2008, p21-29.

39. Clézardin P. Rôle de la triade RANK/RANKL/ostéoprotégérine (OPG) dans les cancers primitifs et secondaires de l'os: aspects physiopathologiques et implications cliniques. *Bull Cancer* 2011;98(7):837-46.
40. Wittrant Y, et al. RANKL/RANK/OPG: new therapeutic targets in bone tumours and associated osteolysis. *Biochim et Biophys Acta* 2004;1704(2):49-57.
41. Dougall WC. Molecular pathways: osteoclast-dependent and osteoclast-independent roles of the RANKL/RANK/OPG pathway in tumorigenesis and metastasis. *Clin Cancer Res.* 2012;18(2):326-35.
42. Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med* 2004;350:1655-64.
43. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics:2009. *CA Cancer J Clin* 2009;59(4):225-249.
44. Oefelein MG, Agarwal PK, Resnick MI, et al. Survival of patients with hormone refractory prostate cancer in the prostate specific antigen era. *J Urol.* 2004;171:1525-1714.
45. Lipton A, Uzzo R, Amato RJ, et al. The science and practice of bone health in oncology: managing bone loss and metastasis inpatient with solid tumours. *J Natl Compr Canc Netw.* 2009;7(suppl7):S1-S23.
46. *J Natl Compr Canc Netw.* 2009;7(suppl3):S1-S32;quiz S33-S35.
47. Rajkumar SV, Dispenzieri A. Chapter 110: multiple myeloma and related disorders. In Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, McKenna WB, eds. *Abeloff's Clinical Oncology.* 4th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone Elsevier;2008.
48. American Cancer Society Web Site. Bone Metastasis: local treatments.
49. Hricak H, Adelstein SJ, Conti Ps, et al. The Committee on State of the Science of Nuclear Medicine. Advancing Nuclear Medicine Through Innovation. Washington, DC: *National Academics Press*:2007.
50. Pandit-Taskar N, Batraki M, Divgi CR. Radiopharmaceutical therapy for palliation of bone pain from osseous metastases. *J Nucl Med.* 2004;45:1358-1365.
51. Gralow JR, Biermann JS, Farooki A, et al. NCCN Task Force Report: Bone Health in Cancer Care. *J Natl Compr Canc Netw.* 2009;7(suppl3):S1-S32;quiz S33-S35.
52. Saad F, Olsson C, Schulman CC. Skeletal morbidity in men with prostate cancer: quality-of-life considerations throughout the continuum of care. *Eur Urol.* 2004;46:731-740.
53. Biermann JS, Holt GE, Lewis VO, et al. Metastatic Bone Disease: Diagnosis, Evaluation and Treatment. *J Bone Joint Surg Am.* 2009;91:1518-1530.
54. Mundy GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer.* 2002;2(8):584-593.
55. Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN, et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of the randomized, placebo-controlled trials. *Cancer.* 2000;88:1082-1090.
56. Saad F, McKiernan J, Eastham J. Rationale for zoledronic acid therapy in men with hormone-sensitive prostate cancer with or without bone metastasis. *Urol Oncol.* 2006;24:4-12.
57. American Cancer Society Web Site. Bone Metastasis: treating problems caused by bone metastases.

58. Coleman RE, Holen I. Chapter 57: bone metastases. In: Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, McKenna WB, eds. *Abeloff's Clinical Oncology*. 4th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone Elsevier;2008.
59. Bruland S, Jostein D, Oslen DR, et al. Chapter 10: targeted high-LET therapy of bone metastases. In: Stigbrand T, Carlsson J, Adams GP, eds. *Targeted Radionuclide Tumor Therapy Biological Aspects*. 1st ed. United States of America: Springer Science + Business Media B.V.;2008.
60. Makras P, Papapoulos SE. Medical treatment of hypercalcemia. *Hormones*. 2009;8(2):83-95.
61. Goblirsch MJ, Zwolak PP, Clohisey DR. Biology of bone cancer pain. *Clin Cancer Res*. 2006;12(20 Suppl):6231s-6235s.
62. Cleeland CS. The measurement of pain from metastatic bone disease: capturing the patient's experience. *Clin Cancer Res*. 2006;12(20 Suppl):6236s-6242s.
63. Pain Research Group at MD Anderson Cancer Center. *Brief Pain Inventory*.
64. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer*. 2004;100:2613-2621.
65. Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus Paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2010;363:411-422.
66. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(19):1458-1468.
67. Eastham J, McKiernan J, Gleason D, et al. Effect of zoledronic acid on bone pain and skeletal morbidity in patients with advanced prostate cancer; analysis by baseline pain. *J Clin Oncol*. 2005;23:16s. Abstract 4561 and presentation.
68. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:879-882.
69. Kaminski M, Rosen L, Gordon D, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in patients with breast cancer and multiple myeloma who are at high risk for skeletal complications. *J Clin Oncol*. 2004;22:14S. Abstract 857.
70. Saad F, Chen YM, Gleason DM, et al. Continuing benefit of zoledronic acid in preventing skeletal complications in patients with bone metastases. *Clin Gen Cancer*. 2007;5:2394-2399.
71. Hirsh V, Tchekmedyian NS, Rosen LS, et al. Clinical benefit of zoledronic acid in patients with lung cancer and other solid tumors: analysis based on history of skeletal complications. *Clin Lung Cancer*. 2004;6(3):170-4.
72. Schulman KL, Kohles J. Economic burden of metastatic bone disease in the U.S. *Cancer*. 2007;109:2334-2342.
73. Oglesby A, Pockett R, McEwan P, et al. Presented at the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) 11th Annual European Congress, Athens, Greece, November 8-11, 2008.
74. Pockett RD, Castellano D, McEwan P, Oglesby A, Barber BL, Chung K. The hospital burden of disease associated with bone metastases and skeletal-related events in patients with breast cancer, lung cancer, or prostate cancer in Spain. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2009;1-6. doi/10.1111/j1365-2354.2009.01135.

Bibliographie partie 2:

1. Bayer. Bayer HealthCare France. Juin 2012
2. Nordic Pharma. www.nordicpharma.com/fr/. Dernière consultation Octobre 2013.
3. Novartis. Novartis Annual Report 2012. 2012.
4. Roche. Roche Annual Report 2012. 2012.
5. Fleisch H. Development of bisphosphonates. *Breast Cancer Res* 2002; 4 : 30-4.
6. Francis MD, Russell RG, Fleisch H. Diphosphonates inhibit formation of calcium phosphate crystals in vitro and pathological calcification in vivo. *Science* 1969;165:1264-6.
7. Fleisch H. Biphosphonates : Mechanisms of action. *Endocr Rev* 1998; 19 : 80-100.
8. Food and Drug Administration Drugs@FDA Web site. Didronel.
9. Mariotti, A. Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaws. *Journal of Dental Education*; 2008; Volume 72, Number 8; 919-929.
10. Frith J Bone Mineral Res 1997. Firth JC, Monkkonen J, Blackburn GM, Russel RG, Roger MJ. Clodronate and liposome-encapsulated clodronate are metabolized to a toxic ATP analog, adenosine 5'-(β,γ -dichloromethylene) triphosphate, by mammalian cells in vitro. *J Bone miner Res.* 1997;12(9):1358-1367.
11. Van Beek ER, Cohen LH, Leroy IM, Ebetino FH, Lowik C, Papapoulos SE. Differentiating the mechanisms of antiresorptive action of nitrogen containing bisphosphonates. *Bone.* 2003;33(5):805-811.
12. Ezra A, Golomb G. Administration routes and delivery systems of bisphosphonates for the treatment of bone resorption. *Adv Drug Deliv Rev* 2000 ; 42 : 175-95.
13. Mitchell DY, Barr WH, Eusebio RA et coll. Risedronate Pharmacokinetics and Intra- and Inter-Subject Variability Upon Single-Dose Intravenous and Oral Administration. *Pharm Res* 2001 ; 18 :166-70.
14. Lin JH. Bisphosphonates: A Review of Their Pharmacokinetic Properties. *Bone* 1996 ; 18 :75-85.
15. Martin J, Grill V. Bisphosphonates - mechanisms of action. *Aust Prescr* 2000 ; 23 : 130-2.
16. Fleisch H. Bisphosphonates in Bone Disease: From the Laboratory to the Patient. *Academic Press*, 2000.
17. Green JR. Bisphosphonates: Preclinical Review. *Oncologist* 2004 ; 4 (sp9) : 3-13.
18. Magremanne M, Aubert C, Vervaeet C et coll. Ostéochimionécrose maxillo-mandibulaire et bisphosphonates. A propos d'un cas et revue de la littérature. *Rev Med Brux* 2007 ; 28 :453-8.
19. Coleman RE, Marshall H, Cameron D et coll. Breast-Cancer Adjuvant Therapy with Zoledronic Acid. *N Engl J Med* 2011 ; 365 : 1396-405.
20. Koch FP, Merkel C, Al-Nawas B et coll. Zoledronate, ibandronate and clodronate enhance osteoblast differentiation in a dose dependent manner - A quantitative in vitro gene expression analysis of Dlx5, Runx2, OCN, MSX1 and MSX2. *J Craniomaxillofac Surg* 2011 ; 39 : 562-9.

21. Salino S, Bodard AG, Timour Q. Ostéoradionécrose et ostéonécrose des maxillaires aux bisphosphonates. *Medecine Buccale* 2010 : 1-11.
22. Russell RG. Bisphosphonates : To Bench from Bedside. *Ann N Y Acad Sci* 2006 ; 1068 :367-401.
23. Cornish J, Bava U, Callon KE et coll. Bone-bound bisphosphonate inhibits growth of adjacent non-bone cells. *Bone* 2011 ; 49 : 710-6.
24. Brantus JF, et al. Guide de recommandations d'utilisations des bisphosphonates dans les lésions osseuses malignes des tumeurs solides et du myélome multiple. *La revue de médecine interne* 2011 ;32 :494-505.
25. Zometa® RCP-Vidal 2012.
26. EMA, 2009. CHMP Assessment on bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaw (ONJ). European Medicines Agency.
27. Aapro M, et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommandations of an international expert panel. *Annals of Oncology* 19:420-432,2008.
28. Mortinmer JE, Schulman K, Kohles JD. Patterns of bisphosphonates use in the United-States in the treatment of metastatic bone disease. *Clin breast Cancer* 2007;7:682-689.
29. Aredia RCP Arédia- ww.ansm.fr.
30. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. *N Engl J Med.* 1996;334(8):488-493.
31. Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN, et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. *Cancer.* 2000;88:1082-1090.
32. Clastoban® RCP – Vidal 2012.
33. Coleman RE. Bisphosphonate: Clinical experience. *Oncologist.* 2004;9(suppl4):14-27.
34. Zometa® RCP – Vidal 2012.
35. Rosen LS, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in treatment of skeletal related events in patients with breast cancer or osteolytic lesions or multiple myeloma. A phase III, double blind, comparative trial. *Cancer J.* 2001,7(5):337-87.
36. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. Long term efficacy of zoledronic acid for prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96:879-882.
37. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan NS, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, phase III, double-blind, placebo controlled trial. *Cancer.* 2004;100:2613-2621.
38. WebSite Leem Les médicaments génériques des copies conformes. Mai 2001. Accès : <http://www.leem.org/article/les-medicaments-generiques-des-copies-conformes-0>.

39. Code de la Santé Publique Article L.5121-1.
40. Acide Pamidronique Hospira RCP – Vidal 2012.
41. Acide Pamidronique Mylan RCP – Vidal 2012.
42. Acide Pamidronique Ratiopharm – Vidal 2012.
43. Comment est fixé le prix du médicament en France ? *100 Questions que l'on nous pose*. Juin 2012. WebSite Leem : <http://www.leem.org/100-questions>.
44. Bondronat® RCP – Vidal2012.
45. Patient Chart Audit Septembre 2010.
46. Données GERS Décembre 2011.
47. Données GERS mixte Décembre 2012.

Bibliographie Partie 3

1. Les entreprises du médicament en France. *Bilan économique*. Edition 2013. WebSite : www.leem.org/bilan-economique-2012.
2. Etude Xerfi. Les laboratoires pharmaceutiques. Mai 2013.
3. Analyse des ventes de médicament en France en 2012. Rapport de l'ANSM. Juillet 2013. www.ansm.sante.fr
4. XGEVA® - Parutions au Journal Officiel du 18 Janvier 2013 : Arrêté d'agrément aux collectivités ; Arrêté d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.
5. ZOMETA® - Parutions au Journal Officiel du 25 février 2013 : Arrêté d'agrément aux collectivités ; Arrêté d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.
6. Génériques de l'acide zolédronique Sandoz- Parutions au Journal Officiel du 02 Mai 2013 : Arrêté d'agrément aux collectivités ; Arrêté d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.
7. Génériques de l'acide zolédronique Hospira- Parutions au Journal Officiel du 08 Mai 2013 : Arrêté d'agrément aux collectivités ; Arrêté d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.
8. Génériques de l'acide zolédronique Medac/Mylan- Parutions au Journal Officiel du 16 Juillet 2013 : Arrêté d'agrément aux collectivités ; Arrêté d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.
9. Amgen. Brochure institutionnelle Amgen 2011.
10. Simonet WS, *et al.* Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997; 89:309-19.
11. Tsuda E, *et al.* Isolation of a novel cytokine from human fibroblasts that specifically inhibits osteoclastogenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;234(1):137-42.
12. Kearns AE, *et al.* Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. *Endocr Rev* 2008;29(2):155-92.

13. Suda T, *et al.* Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. *Endocr Rev* 1999;20(3):345-57.
14. XGEVA® RCP – Vidal 2013.
15. Stopeck AT, *et al.* Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double blind study. *J Clin Oncol* 2010;28:5132-9. Etude pivotale 20050136 retenue lors de l'évaluation de l'AMM et du dossier de transparence.
16. Fizazi K, *et al.* Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomized, double-blind study. *Lancet* 2011;377:813-22. Etude pivotale 20050103 retenue lors de l'évaluation de l'AMM et du dossier de transparence.
17. Henry DH, *et al.* Randomized, Double-Blind Study of Denosumab Versus Zoledronic Acid in the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Cancer (Excluding Breast and Prostate Cancer) or Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 2011; 29(9):1125-32. Etude pivotale 20050244 retenue lors de l'évaluation de l'AMM et du dossier de transparence.
18. PROLIA® RCP – Vidal 2013.
19. Avis de la commission de transparence XGEVA®. 2012.
20. ZOMETA® RCP – Vidal 2013.
21. PROLIA® - Parutions au Journal Officiel du 23 Septembre 2013 : Arrêté d'agrément aux collectivités ; Arrêté d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.
22. Données du GERS Mixte Mai 2013.
23. Données du GERS Mixte Juillet 2013.
24. Données IMS LTD: Retail market accounts for 75% of BTA market in May'13.
25. Données IMS SDM SP
26. WebSite: www.clinicaltrials.gov. Essais cliniques denosumab oncologie
27. WebSite: www.clinicaltrials.gov. Essais cliniques acétate d'abiratéronne.
28. WebSite: www.clinicaltrials.gov. Essais cliniques enzalutamide.
29. WebSite: www.clinicaltrials.gov. Essais cliniques alfaradin.

Bibliographie Partie 4 :

1. Les Pharmaciens, Panorama au 1er Janvier 2013. Eléments démographiques. Janvier 2013. Conseil de l'Ordre National des Pharmaciens.
2. Atlas de la démographie médicale en France. Janvier 2013. Conseil de l'Ordre National des Médecins.
3. Les entreprises du médicament en France. Bilan économique. Edition 2013. WebSite : www.leem.org/bilan-economique-2012.
4. Etude Xerfi. Les laboratoires pharmaceutiques. Mai 2013.
5. WebSite : www.leem.org. Les statistiques de la visite médicale.
6. Prévisions du cabinet Arthur D. Little, 2008

7. EuroStaf 2010.
8. Internet et les Réseaux Sociaux. Novius. Janvier 2013. WebSite :
<http://www.novius.com/extras/chiffres-internet-media-sociaux-2013.html>
9. UDA & MDEXPO. Baromètre UDA / Opinionways 2010 de l'e-marketing. Mars 2010.
10. Europe 2012.Oasis, le retour aux sources. Avril 2011. SiteWeb :
http://www.prodimarques.com/sagas_marques/oasis/oasis.php
11. Manhattan Research. Taking the pulse®.
12. LauMa communication, Patients &Web. A la recherche du e-patient. Avril 2013.
13. Across Health. Digital Barometer for Life Science 2013. Juin 2013.
14. Charte ANSM. Charte pour la promotion et la communication sur internet et le e-média. Mai 2013. WebSite:
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b7d92ee4b43d98322e1fd0335751564c.pdf
15. L'Inbound Marketing: nouvelle arme de communication pour les industries de la santé et des biotechnologies. Markentive. Janvier 2013.
16. Mesurer l'efficacité du marketing digital. Laurent Florès. Ed DUNOD. 2012.
17. Communiqué de presse PWC. PUBLICITE EN LIGNE : La mesure de l'efficacité passera par le développement de nouveaux indicateurs (engagement, exposition, interaction). Octobre 2010. SiteWeb : <http://www.pwc.fr/publicite-en-ligne-la-mesure-de-lefficacite-passera-par-le-developpement-de-nouveaux-indicateurs-engagement-exposition-interaction.html>
18. 25 Outils pour un meilleur usage des réseaux sociaux. JournalFacebook. Octobre 2013. SiteWeb : <http://journal-facebook.fr/infographies/infographie-25-outils-pour-un-meilleur-usage-des-reseaux-sociaux2874829/>

Vu, le Président du jury,

Signature ⇨

Mr Christos ROUSSAKIS

Vu, le Directeur de thèse,

Signature ⇨

Mr Jean-Michel ROBERT

Vu, le Directeur de l'UFR,

RESUME

UNIVERSITÉ DE NANTES

Année de la soutenance
2013

Nom - Prénoms : LECENDRIER Capucine, Honorine, Jacqueline

Titre de la thèse:

Retour sur la stratégie de lancement d'un produit innovant sur un marché mature en décroissance. Les ambitions d'une approche digitale, quels bénéfices pour le produit et pour Amgen ?

Résumé de la thèse :

C'est dans un contexte économique et réglementaire peu favorable qu'Amgen, acteur majeur du monde des biotechnologies, a assuré le lancement en oncologie d'une nouvelle molécule. Les ventes de XGEVA[®] sont, sept mois après le lancement, au-delà des objectifs et ceux grâce à une stratégie clairement définie et une mobilisation de la force de vente.

Bien que l'avenir de cette molécule soit prometteur et que le pipeline du laboratoire soit riche, les équipes Amgen s'appliquent dès aujourd'hui à identifier de nouveaux relais de croissance.

Le marketing digital est un nouveau modèle de communication qui a déjà fait ses preuves dans l'industrie du luxe et de la grande distribution. Les premières expériences digitales dans la santé sont prometteuses. Il est alors essentiel pour Amgen d'explorer les possibilités qu'offre le digital et d'insérer ce nouvel domaine d'activité à sa stratégie globale.

MOTS CLÉS : LANCEMENT – ONCOLOGIE – MARKETING DIGITAL – STRATEGIE MARKETING – INBOUND MARKETING - BIOTECHNOLOGIES.

JURY

PRÉSIDENT: Mr Christos ROUSSAKIS, Pr de Biologie Cellulaire et Biologie Moléculaire, Faculté de Pharmacie NANTES

ASSESEURS: Mr Jean-Michel ROBERT, Pr de Chimie Thérapeutique, Faculté de Pharmacie NANTES

Mr Julien FLEURENCE, Doctorant en Immunologie - Cancérologie

Adresse de l'auteur : 2 rue, George Sand
44 000 NANTES