

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1
FACULTE DE PHARMACIE
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

2015

THESE n° 69

T H E S E

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue à huis clos le 17 juillet 2015

par

Mme BRUNET Charlotte

Née le 14 novembre 1989

A Feurs

**STRATEGIE MARKETING ET PROMOTION D'UN PRODUIT MATURE, CYCLO 3® FORT, DANS
LE MONDE ET RECOMMANDATIONS STRATEGIQUES ET OPERATIONNELLES EN VUE D'UN
LANCEMENT AU BRESIL**

JURY

Mme BOUTOLLEAU Sonia, Docteur en Pharmacie, Chef de produit Pierre Fabre

Mme CHASSAIGNE Sophie, Docteur en Pharmacie, regulatory affairs specialist Biomerieux

Mme LATOUR Clémentine, Docteur en Pharmacie, Pharmacien d'officine

M. LOCHER François, Professeur d'Université Praticien Hospitalier

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1
FACULTE DE PHARMACIE
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

2015

THESE n° 69

T H E S E

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue à huis clos le 17 juillet 2015

par

Mme BRUNET Charlotte

Née le 14 novembre 1989

A Feurs

**STRATEGIE MARKETING ET PROMOTION D'UN PRODUIT MATURE, CYCLO 3® FORT, DANS
LE MONDE ET RECOMMANDATIONS STRATEGIQUES ET OPERATIONNELLES EN VUE D'UN
LANCEMENT AU BRESIL**

JURY

Mme BOUTOLLEAU Sonia, Docteur en Pharmacie, Chef de produit Pierre Fabre

Mme CHASSAIGNE Sophie, Docteur en Pharmacie, regulatory affairs specialist Biomerieux

Mme LATOUR Clémentine, Docteur en Pharmacie, Pharmacien d'officine

M. LOCHER François, Professeur d'Université Praticien Hospitalier

Remerciements

A l'issue de cette rédaction, je suis convaincue que la thèse est loin d'être un exercice solitaire. En effet, je n'aurais jamais pu accomplir cela sans le soutien d'un grand nombre de personnes dont la générosité, la bonne humeur et l'intérêt manifestés à l'égard de mon travail m'ont permis de progresser.

Je voudrais tout d'abord remercier grandement ma directrice de thèse, Sonia Boutolleau, pour toute son aide. Je suis ravie d'avoir travaillé en sa compagnie, elle m'a toujours soutenue et conseillée au cours de l'élaboration de cette thèse. J'aimerais également lui dire à quel point j'ai apprécié sa grande disponibilité et son respect des délais serrés de relecture des documents que je lui ai adressés.

Je remercie François Locher pour l'honneur qu'il me fait d'être le président de mon jury de thèse. Je le remercie pour son implication dans la création du partenariat avec l'EM Lyon qui m'a permis de faire évoluer mes opportunités professionnelles. Je le remercie également pour son accompagnement et son soutien durant toutes mes années d'études.

Je remercie toutes les personnes avec qui j'ai partagé mes études et notamment Clémentine Latour et Sophie Chassaigne pour être présente en tant que jury de cette thèse. Je les remercie pour leur camaraderie, leur soutien et leurs encouragements durant toutes ces années.

Je remercie mes parents, ma sœur et ma famille. A Sylvie et Jean-Luc Brunet, je vous remercie pour votre soutien inconditionnel, votre confiance ainsi que pour les valeurs que vous m'avez transmises. A Julie, merci pour ton exemple, ta présence et tes conseils qui sont source d'inspiration au quotidien.

Problématique	6
I. Présentation du groupe Pierre Fabre	7
I.1. Historique.....	7
I.2. Organisation	8
I.3. Chiffres clés.....	9
II. Présentation de la pathologie	10
II.1. Insuffisance veino-lymphatique chronique: IVLC.....	10
II.1.1. Anatomie	10
II.1.1.1. Système veineux	11
II.1.1.2. Système capillaire.....	12
II.1.1.3. Système lymphatique.....	12
II.1.2. Histologie	12
II.1.2.1. Système veineux	12
II.1.2.2. Système capillaire.....	13
II.1.3. Physiopathologie.....	13
II.1.4. Diagnostic	15
II.1.4.1. Historique et signes cliniques	15
II.1.4.2. Echographie	15
II.1.4.3. Pléthysmographie	15
II.1.4.4. Phlébographie	16
II.1.4.5. Diagnostic différentiel	16
II.1.4.6. Autres manifestations cliniques de l'IVLC	16
II.1.5. Classification.....	18
I.1. Analyse qualitative du marché.....	19
I.1.1. Epidémiologie.....	19
I.1.2. Les traitements et les recommandations de prise en charge.....	19
I.1.3. Médicaments veinotoniques	20
I.1.4. Schéma de prise en charges des patients atteints de maladie veineuse chronique	23
I.2. Analyse quantitative du marché mondial.....	24
II. Présentation de Cyclo 3 [®] Fort.....	26
II.1. Produit	26
II.1.1. Mode d'action	26
II.1.1.1. Effets sur le système veineux	26

II.1.1.2. Effets sur les capillaires	27
II.1.1.3. Effets sur les lymphatiques	29
II.1.2. Les études cliniques	30
II.1.3. Les recommandations internationales	34
II.1.4. Statut d'enregistrement et de remboursement	34
II.1.5. Les données de marché Cyclo 3® Fort	35
III. Stratégie Marketing	36
III.1. <i>Stratégie marketing mise en place</i>	36
III.1.1. Objectifs	36
III.1.2. SWOT	37
III.1.3. Positionnement	37
III.2. <i>Les stratégies de soutien à un produit mature</i>	38
III.2.1. Les facteurs clés de succès de Cyclo 3® Fort	38
III.2.2. Les stratégies	38
III.2.3. Le branding	39
III.2.4. Les synergies de portefeuille	39
III.3. <i>Analyse des pays clés pour Cyclo 3® Fort et de leurs spécificités</i>	39
III.3.1. Mexique	39
III.3.2. Pologne	42
III.3.3. Portugal	46
IV. Analyse des différentes possibilités et recommandation de lancement Brésil	48
IV.1. <i>Contexte Brésilien</i>	48
IV.1.1. Données générales	48
IV.1.2. Système de santé brésilien	48
IV.1.3. Enregistrement des médicaments et aspect réglementaire	50
IV.1.4. Les initiatives favorisant l'accès aux soins	50
IV.1.5. SWOT	51
IV.2. <i>Analyse</i>	52
IV.2.1. Marché pharmaceutique brésilien	52
IV.2.2. Benchmark des principaux laboratoires pharmaceutiques	54

IV.2.3. Le marché des médicaments veinotoniques	56
IV.2.4. Le marché des médicaments OTC	59
<i>IV.3. Recommandations</i>	66
IV.3.1. Les objectifs du lancement au Brésil	66
IV.3.2. Les prévisions Pierre Fabre	66
IV.3.3. Les leviers de croissances	68
IV.3.4. Possibilité d'évolution	70
.....	71
Abréviations	72
Bibliographie	73

Problématique

Cyclo 3[®] Fort est un produit emblématique des Laboratoires Pierre Fabre. Il fut le premier produit créé par Monsieur Pierre Fabre, ce qui en fait aujourd'hui un produit clé, aussi bien en termes d'image qu'en termes de chiffre d'affaire.

En tant que produit mature, nous allons aborder les challenges stratégiques que le Cyclo 3[®] Fort rencontre sur les marchés où il est actuellement commercialisé. Dans un contexte de désengagement des pouvoirs publics dans les dépenses de santé, le produit a souffert de nombreux déremboursements. Pour faire face à ce changement d'environnement, les stratégies marketing ont évolué, aussi bien d'un point de vue global, que d'un point de vue local. Même si certaines problématiques sont communes à travers les différents pays, certaines spécificités de marché local doivent être intégrées dans l'élaboration de la stratégie marketing.

Enfin, cette analyse des stratégies mise en place nous servira à étudier le marché brésilien. En tant que pays émergent, la demande et les dépenses de santé augmentent dans ce pays, ce qui crée une opportunité de croissance pour Cyclo 3[®] Fort. Les spécificités du marché, l'analyse de l'environnement concurrentiel et les expériences acquises dans les autres pays de commercialisation nous permettront d'échoir des prévisions de ventes et des recommandations pour le lancement de Cyclo 3[®] Fort au Brésil.

I. Présentation du groupe Pierre Fabre

Les laboratoires Pierre Fabre sont une entreprise pharmaceutique française, implantés en Midi-Pyrénées. Le groupe est articulé autour de trois activités principales : le médicament, la santé familiale et la dermo-cosmétique. De nombreuses marques sont regroupées dans cette branche de dermo-cosmétique, comme Avène[®], Ducray[®], Galénic[®] ou Klorane[®].

1.1. Historique

Créée par Mr Pierre Fabre, pharmacien d'officine castrais, l'entreprise est très attachée à sa région d'origine. L'aventure entrepreneuriale de Mr Pierre Fabre débute dans son officine de Castres par la mise au point de son premier médicament en 1958, Cyclo 3[®]. La pharmacie assurera pendant un temps la production de ce produit avant de devoir s'agrandir pour faire face à la demande. En 1962, le groupe naît officiellement, et ne cessera de se développer.

En 1963, l'acquisition des Laboratoires Inava[®] permet à l'entreprise de se positionner sur le marché des produits de santé.

En 1965, le groupe fait l'acquisition des Laboratoires Klorane[®], ce qui sera le point de départ des activités dermo-cosmétiques de l'entreprise.

Un autre développement essentiel du Laboratoire Pierre Fabre a lieu en 1968, avec la mise en place du premier centre de recherche du groupe.

C'est en 1970 que les Laboratoire Pierre Fabre prennent une dimension internationale avec l'implantation des premières filiales en Espagne, Allemagne et Italie. La présence à l'international ne cessera de croître pour représenter aujourd'hui une part majeure du CA (chiffre d'affaire) de l'entreprise.

En 1989, le groupe crée une nouvelle branche, Pierre Fabre Oncologie avec l'obtention de l'AMM (Autorisation de mise sur le marché) pour Navelbine[®]. Cette molécule de la classe des vinca-alcaloïdes est indiquée dans le cancer du poumon et le cancer du sein. L'oncologie

reste à ce jour un axe de développement stratégique essentiel pour les Laboratoires Pierre Fabre.

La fondation Pierre Fabre est créée en 1995. Cette création constitue un changement important dans l'organisation de l'entreprise. Le rôle de cette fondation va se renforcer tout au long des années dans les choix et les orientations du groupe.

1.2. Organisation

Le groupe Pierre Fabre s'articule autour de plusieurs domaines d'expertises et est constitué de deux sociétés filles juridiques: Pierre Fabre Médicaments (PFM) et Pierre Fabre Dermo-Cosmétique (PFDC).

Pierre Fabre Médicament



Regroupe les activités pharmaceutiques de l'entreprise. Plusieurs aires thérapeutiques sont concernées par les activités de PFM, à savoir :

- Cancérologie
- Urologie
- Cardiologie
- Psychiatrie
- Phlébologie
- Pneumologie
- Rhumatologie
- Gynécologie
- Infectiologie

Pierre Fabre Consumer Health Care

Cette branche est constituée entre autre de Pierre Fabre Oral Care et de Naturactive. Les activités de cette entité se concentrent sur des axes thérapeutiques spécifiques :

- Médication familiale,
- Sevrage tabagique,
- Phytothérapie,
- Désordres métaboliques,
- Hygiène bucco-dentaire,

Pierre Fabre Dermo-Cosmétique



Cette branche s'articule autour de plusieurs marques: Avène[®], Ducray[®], Klorane[®], Galénic[®] ou René Furterer[®] et A-Derma[®] pour Pierre Fabre Dermatologie.

1.3. Chiffres clés

Les Laboratoires Pierre Fabre présentent un chiffre d'affaires (CA) global en 2012 de 1 978 M€, en augmentation de 3,1% par rapport à 2011. L'activité en France contribue à 46% du CA global, (918 M€), l'international représente 1 060 M€, soit 54% du CA global.

10 000 collaborateurs sont employés par le groupe dans le monde, dont 6 700 en France et 3 300 à l'international, répartis sur les différents pôles d'activité comme suit :

- Pharmaceutique 5100 collaborateurs,
- Dermo-cosmétique 4200 collaborateurs,
- Fonctions centrales 700 collaborateurs,

En 2012, 210 M€ ont été consacrés à la recherche et développement, enjeu clé pour l'entreprise et un centre important de dépense (159 M€ dans la branche pharmaceutique - soit 17% du CA pharmaceutique et 48 M€ dans la branche dermo-cosmétique - soit 5% du CA Dermo-Cosmétique).

II. Présentation de la pathologie

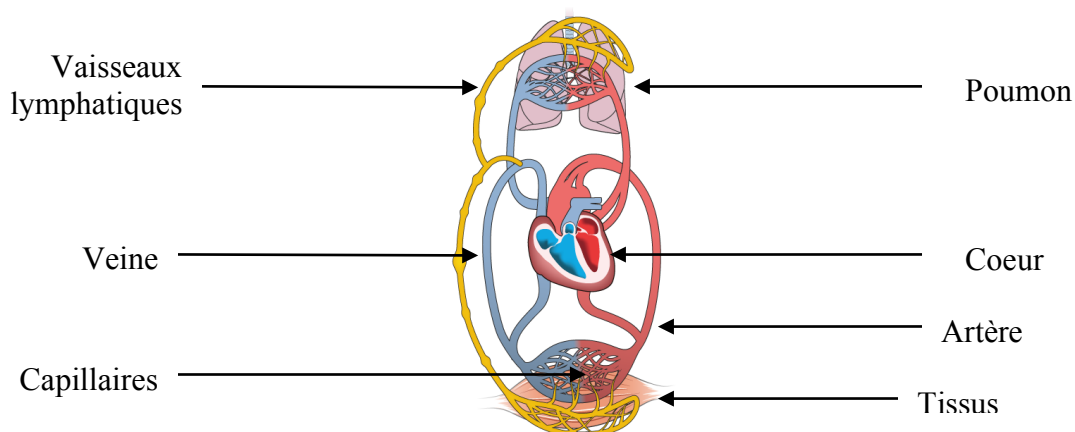
II.1. Insuffisance veino-lymphatique chronique: IVLC

L'IVLC est une pathologie qui touche différents systèmes du système cardiovasculaire.

II.1.1. Anatomie

Le système cardiovasculaire se compose du système artériel, du système veineux, du système capillaire et du système lymphatique. Il se divise en deux systèmes circulatoires :

- La circulation pulmonaire, qui assure l'oxygénation du sang,
- La circulation systémique, qui conduit le sang aux tissus,



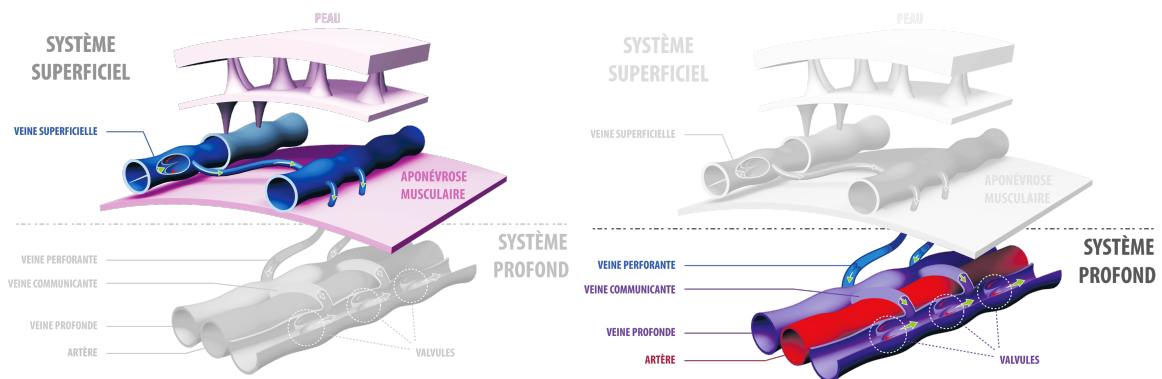
Nous allons détailler les systèmes impliqués dans l'IVLC.

II.1.1.1. Système veineux

Le système veineux : il assure le retour du sang des tissus vers le cœur. Il est composé de différents types de veines :

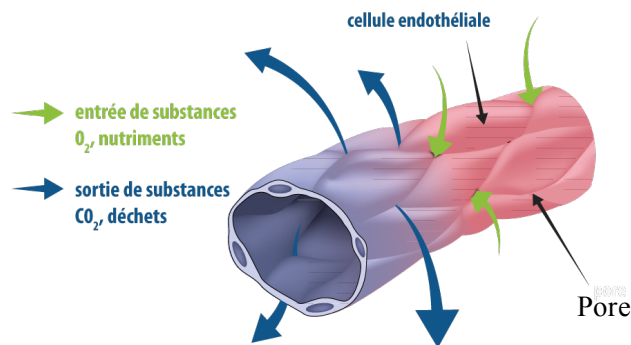
- **Les veines superficielles** qui drainent le sang de la microcirculation cutanée,
- **Les veines profondes** qui drainent le sang des muscles,
- **Les veines perforantes** permettent de connecter les veines superficielles et les veines profondes,
- **Les veines communicantes** permettent quant à elles de connecter les veines d'un même système.

La circulation unidirectionnelle du sang est assurée par les valves veineuses présentes au sein des différents types de veines.



II.1.1.2. Système capillaire

Les capillaires sont les plus fins vaisseaux du système circulatoire. Ils relient les veines et les artères. Les capillaires sont perméables grâce à des pores présents entre les cellules endothéliales de leur paroi. Les capillaires assurent les échanges, d'O₂, de CO₂, de nutriments et de déchets cellulaires entre le sang et le liquide interstitiel. Ces échanges dépendent des variations de pressions oncotiques et hydrostatiques entre son extrémité veineuse et son extrémité artérielle.



II.1.1.3. Système lymphatique

Ils participent à la circulation des cellules immunitaires et ramènent une partie du liquide interstitiel vers la circulation veineuse. La circulation au sein de ces vaisseaux est unidirectionnelle.

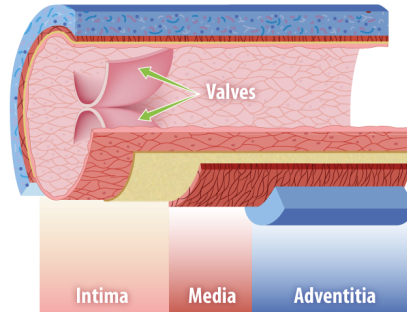
II.1.2. Histologie

II.1.2.1. Système veineux

La paroi veineuse est constituée de trois tuniques concentriques :

- L'intima, qui est au contact de la lumière, constituée par un endothélium (épithélium pavimenteux simple) associé le plus souvent à une membrane basale puis à une couche sous endothéliale,

- La média est faite de cellules musculaires lisses et de matériel élastique,
- L'adventice est composée de tissu conjonctif dense



II.1.2.2. Système capillaire

La paroi des capillaires est simple, elle ne retrouve pas l'organisation en trois tuniques. Cette paroi est constituée d'un endothélium doublé lame basale, sur laquelle s'implante, vers l'extérieur, un fin grillage de fibre de réticuline, constituant le lit capillaire.

II.1.3. Physiopathologie

Comme évoqué précédemment, le rôle du système veineux est d'assurer le retour du sang des tissus vers le cœur. Au niveau des membres inférieurs, en position debout, le réseau sanguin doit lutter contre la pesanteur pour que le sang afflue vers le cœur. Deux types de structures participent à ce phénomène :

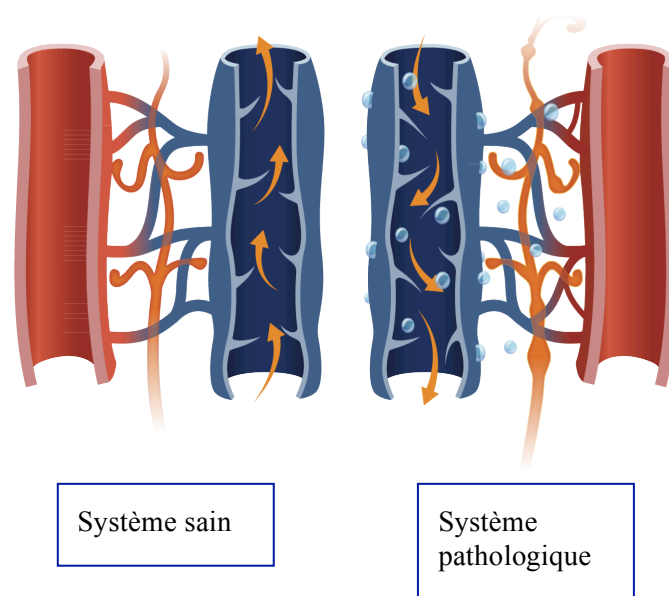
- les valvules anti-reflux mobiles et le tonus des parois veineuses,
- un mouvement de pompe qui amorce et entretient le flux veineux dans les veines.

Ces fonctions sont altérées chez les patients présentant une IVLC. Le retour veineux dysfonctionne pour deux raisons principales : une dilatation des structures veineuses et une altération des valvules anti-reflux.

Ces altérations entraînent une diminution du retour veineux et augmente la pression sanguine. Ces changements de l'hémodynamique des vaisseaux larges se répercutent sur la microcirculation en provoquant une elongation et une dilatation des lits capillaires, un épaississement des membranes basales avec augmentation du collagène et des fibres élastiques, des lésions endothéliales avec élargissement des espaces inter-endothéliales, et augmentation de l'œdème péri-capillaire.

Une augmentation de la perméabilité et de la pression veineuse conduit à une stase au niveau des capillaires. Le drainage lymphatique est également perturbé, ce qui entraîne un œdème.

En plus de modifications dans les vaisseaux sanguins et des tissus conjonctifs, des modifications dans le réseau lymphatique et le système nerveux peuvent se produire. La fragmentation et la destruction de microlymphatiques peuvent nuire au drainage, tandis que le dysfonctionnement des fibres nerveuses locales peut modifier les mécanismes de régulation. Le faible drainage tissulaire peut provoquer une ischémie, ce qui favorise l'inflammation, les infections, les thromboses et les dommages aux tissus (ulcère).



II.1.4. Diagnostic

II.1.4.1. *Historique et signes cliniques*

Des questions sur l'historique du patient permettent d'orienter le diagnostic : anamnèse, traitements en cours ou passés (en particuliers contraception orale), tabagisme, grossesses et antécédents familiaux font partis des éléments explorés.

Le diagnostic de l'IVLC repose en premier lieu sur l'observation de ses manifestations cliniques. Les signes cliniques associés à l'IVLC sont les **douleurs dans les jambes, les varices, les oedèmes, et les changements cutanés**. La douleur dans la jambe est décrite comme une lourdeur ou une douleur après une station debout prolongée, elle est soulagée par l'élévation de la jambe. Les modifications cutanées correspondent à une hyperpigmentation de la peau par dépôt d'hemosidérine. Au fil du temps, les patients souffrant d'IVLC développent une lipodermatosclérose du membre inférieur, ce qui correspond au remplacement progressif de la peau et du tissu sous-cutané par une cicatrisation fibreuse. Une IVLC peut conduire à l'apparition d'un lymphoedème.

Au-delà des signes cliniques caractéristiques, le diagnostic de l'IVLC repose sur plusieurs examens para-cliniques, que nous allons à présent détailler.

II.1.4.2. *Echographie*

L'échographie constitue le test le plus para-cliniquement utile pour détecter, localiser et évaluer l'obstruction veineuse chronique et insuffisance valvulaire veineuse. Ce test est considéré comme sûr, non invasif, rentable et fiable.

II.1.4.3. *Pléthysmographie*

Malgré sa valeur dans la localisation anatomique de la maladie, l'échographie ne peut pas évaluer la sévérité globale de reflux ou obstruction d'un membre. La pléthysmographie est la seule méthode non invasive existant dans l'évaluation physiologique globale du système veineux des membres inférieurs. L'utilisation de la pléthysmographie comme méthode

complémentaire à l'échographie est justifiée pour la quantification du reflux ou de l'obstruction, pour le suivi de la dynamique de la maladie veineuse au cours du temps, et pour l'évaluation des résultats du traitement.

II.1.4.4. Phlébographie

Il s'agit d'un examen plus invasif qui peut être nécessaire dans l'évaluation de l'IVLC avancée, en particulier si une intervention chirurgicale est envisagée. Cet examen fournit une carte anatomique globale des veines et des voies de retour veineux des membres inférieurs.

II.1.4.5. Diagnostic différentiel

Lorsque le patient se plaint d'un membre enflé ou d'un inconfort, il faut envisager les autres pathologies provoquant ces symptômes :

- Problèmes veineux aigus tels que la thrombose veineuse profonde,
- Causes systémiques de l'œdème : insuffisance cardiaque, syndrome néphrotique, troubles hépatiques, des troubles endocriniens ...
- Causes régionales : kyste poplité rompu, hématome des tissus mous, le lymphoedème ...

II.1.4.6. Autres manifestations cliniques de l'IVLC

Deux autres manifestations cliniques sont souvent associées à l'IVLC : les crises hémorroïdaires et les métrorragies.

- La crise hémorroïdaire :

Il s'agit d'une situation pathologique caractérisée par un saignement et un prolapsus des coussinets hémorroïdaux, parfois compliqués par une thrombose. Les symptômes les plus fréquents sont les suivants : présence de sang rectal frais indolore, prolapsus, prurit périanal, soudure, écoulement muqueux... Une douleur anale sévère n'est généralement observée que si les hémorroïdes sont thrombosées ou étranglées. Les hémorroïdes externes peuvent être asymptomatiques ou associées à une gêne ou à une douleur extrême en cas de thrombose locale (01), (02), (03). La majorité des symptômes proviennent d'une dilatation des hémorroïdes internes.

L'évaluation doit inclure un examen digital et une anoscopie en position latérale gauche. L'examen digital n'est pas utile pour le diagnostic des hémorroïdes internes, mais il est nécessaire pour exclure la présence éventuelle d'une masse, pour évaluer le tonus du sphincter et la facilité de saignement (04).

L'anoscopie est fondamentale pour le diagnostic : elle est nécessaire pour évaluer la taille et la localisation des hémorroïdes et pour évaluer la sévérité de l'inflammation et des saignements (05). Une évaluation complémentaire des saignements rectaux est recommandée en cas de modification de la fréquence des défécations, de présence de sang mélangé aux selles ou de facteurs de risque de cancer colorectal (06).

- Métrorragies :

Une métrorragie est un saignement irrégulier survenant entre les cycles d'ovulation (07).

Une métrorragie peut résulter de complications de la grossesse, de pathologies du tractus génital, d'infections systémiques et de médicaments (07), (08).

Une métrorragie est un effet indésirable fréquent de toutes les formes de contraceptifs œstroprogestatifs oraux et des dispositifs intra-utérins (07), (08). Avec les contraceptifs oraux, une métrorragie semble être la conséquence d'une altération de l'angiogenèse résultant d'anomalies des vaisseaux sanguins présentant des parois vasculaires fragilisées (09).

En ce qui concerne les dispositifs intra-utérins, ils induisent une réaction inflammatoire locale de l'endomètre, entraînant une augmentation de la perméabilité vasculaire, un œdème et une infiltration stromales par des leucocytes. Ces changements spécifiques du tissu endométrial peuvent contribuer à la métrorragie induite par les dispositifs intra-utérins (10).

II.1.5. Classification

Selon les recommandations internationales, différents stades de gravité de la pathologie peuvent être définis. Pour les identifier, une dénomination commune est adoptée, le système CEAP utilisé pour classer les manifestations des troubles veineux chroniques:

Critères cliniques	Critères étiologiques
C0 Aucun signe visible ou palpable de maladie veineuse C1 Télangiectasies ou veines réticulaires C2 Veines variqueuses C3 Œdème C4 Pigmentation ou eczéma C4 Lipodermatosclérose ou atrophie blanche C5 Ulcère veineux cicatrisé C6 Ulcère veineux actif S Symptomatique, notamment douleurs, oppression, irritation de peau, lourdeur, crampes musculaires, et autres plaintes attribuables à un dysfonctionnement veineux A Asymptomatique	Ec Congénitale Ep Primaire Es Secondaire En Aucune cause veineuse identifiée
	Critères anatomiques
	As Veines superficielles Ap Veines perforantes Ad Veines profondes
	Critères physiopathologiques
	Pr Reflux Po Obstruction Pr,o Reflux et obstruction Pn Aucune physiopathologie veineuse identifiable

L'insuffisance veino-lymphatique chronique commence à partir du stade C2.

1.1. Analyse qualitative du marché

I.1.1.Epidémiologie

Les veines variqueuses sont la manifestation clinique la plus fréquente de la maladie veineuse chronique, dont la prévalence estimée est comprise entre 5 et 30 % de la population adulte dans la population globales. (11)

La prévalence de l'insuffisance veineuse chronique sévère, qui s'accompagne de changements cutanés et d'ulcérations, est estimée entre 2 % à 5 % de la population. Les veines variqueuses et les ulcères veineux représentent une charge financière importante pour les patients et la société, avec un coût annuel global compris entre 600 et 900 millions d'euros dans les pays d'Europe occidentale.

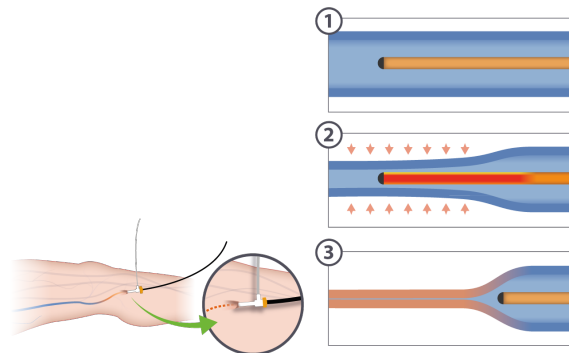
En France, la maladie veineuse affecte une femme sur deux et un homme sur quatre.

I.1.2.Les traitements et les recommandations de prise en charge

Le traitement de l'insuffisance veino-lymphatique chronique ne relève pas seulement de l'utilisation de médicaments veinotoniques. Sa prise en charge est basée sur la sévérité de la maladie. Les principales recommandations de la Société de chirurgie vasculaire et du Forum veineux américain publiées en 2011 sont les suivantes :

- Les mesures comportementales, notamment surélévation des jambes pendant la journée lorsque cela est possible afin de minimiser l'œdème et réduire la pression intra-abdominale, sont recommandées. Des modifications du style de vie, notamment exercice physique et perte de poids, sont également préconisées.
- Le traitement compressif représente la pierre angulaire du traitement de l'insuffisance veino-lymphatique chronique. En fournissant une compression externe progressive de la jambe, les bas de contention s'opposent aux forces hydrostatiques de l'hypertension veineuse et restaurent la fonction des veines.

- Les médicaments veino-actifs sont recommandés pour les patients présentant une douleur et un œdème dus à l'insuffisance veino-lymphatique.
- La sclérothérapie est une modalité de traitement recommandée pour oblitérer les télangiectasies, les veines réticulaires et les veines variqueuses. Cette technique peut être utilisée comme traitement primaire ou en association avec des procédures chirurgicales.
- L'ablation thermique endoveineuse est recommandée pour le traitement de l'insuffisance saphène.



- Les interventions chirurgicales veineuses ouvertes sont réservées à une réponse insatisfaisante aux mesures médicales et moins invasives.

I.1.3. Médicaments veinotoniques

Les médicaments veinotoniques appartiennent à différentes classes pharmacologiques. Le principe de l'utilisation de ces médicaments est d'améliorer le tonus veineux et la perméabilité capillaire. Nous allons voir ici les principaux médicaments utilisés dans cette pathologie.

- **Daflon®** : Leader mondial, il est produit par le laboratoire français Servier. Son principe actif est la diosmine micronisée et hespéridine. Ce médicament est indiqué

dans le traitement symptomatique de l'insuffisance veino-lymphatique et le traitement de la crise hémorroïdaire. Son utilisation est indiquée dès le grade 1 de la pathologie selon les recommandations internationales. Sa posologie usuelle est de 2 comprimés par jour, dans le cas d'une IVLC et de 6 comprimés par jour dans le cadre de la crise hémorroïdaire. Leur communication repose sur plusieurs messages clés :

- Traitement de référence
- Large backup scientifique
- Rapidité d'action
- Molécule présente sur le marché depuis 1987 et bien connue
- Traitement bien toléré

Par ailleurs, Daflon[®] bénéficie d'investissements importants et d'une image de « vrai médicament » grâce à son PA d'origine chimique.

- **Diosmines génériques** : Depuis 1999, plusieurs laboratoires pharmaceutiques, Arrow, Biogaran, Sandoz, Merck, commercialisent le générique de Daflon, à un prix moins élevé
- **Venoruton[®]** : Le principe actif de ce médicament produit par Novartis est l'hydroxyéthylrutoside. Il est indiqué dans le traitement symptomatique de l'insuffisance veino-lymphatique, dès le stade précoce de la pathologie selon les recommandations internationales. Sa posologie usuelle est de 2 comprimés par jour. Leur communication insiste sur l'efficacité du produit, « le plus efficace pour soulager les symptômes, les oedèmes et les micro angiopathies des patients », la rapidité d'action, « seul venotonique qui provoque une amélioration des symptômes après 4 jours de traitement » et sa posologie facile, un sachet par jour, pour une meilleure compliance des patients. Enfin, sa promotion le présente comme le seul venotonique qui provoque une atténuation des varices chez la femme enceinte (revue Cochrane). Par ailleurs, il existe également une communication directe auprès des patients au travers d'un site Internet dédié aux conseils à destinations des patients.

- **Doxium[®]** : Médicament du laboratoire OM PHARMA, son principe actif est le dobesilate calcique. Il est indiqué dans le traitement symptomatique de l'insuffisance veino-lymphatique, dès le stade précoce de la pathologie selon les recommandations internationales. Il possède par ailleurs une indication particulière dans la baisse de l'acuité et trouble du champ visuel dans les formes présumées vasculaires. Sa posologie usuelle est de 3 à 6 comprimés par jour. Leur communication met en relief le soulagement rapide de l'œdème et des symptômes (2 à 3 mois). Ce traitement présente néanmoins de nombreux effets indésirables: anaphylaxie, arthralgie, éruption cutanée, dyspnée, fièvre.

Il est important de préciser que tous ces traitements ne sont pas nécessairement présents dans tous les pays où Cyclo 3[®] Fort est commercialisé. L'environnement concurrentiel de Cyclo 3[®] Fort n'est pas le même d'un pays à l'autre.

I.1.4. Schéma de prise en charge des patients atteints de maladie veineuse chronique

Selon le consensus international, la prise en charge des patients présentant une maladie veineuse chronique dépend de la sévérité de la maladie, selon la classification clinique CEAP.

Classe C	Atteinte anatomique	Patho-physiologie	Traitement
C 0-2	Superficielle	Reflux sans obstruction	Traitements conservateurs : <ul style="list-style-type: none"> • <i>Compression</i> • <i>Médicaments veinotoniques</i> Traitement des reflux superficiels : <ul style="list-style-type: none"> • <i>Sclérothérapie</i> • <i>Chirurgie</i>
C 3 modéré C 3 sévère	Profonde	Obstruction	Traitements conservateurs : <ul style="list-style-type: none"> • <i>Compression</i> • <i>Médicaments veinotoniques</i> En cas d'échec des traitements conservateurs : <ul style="list-style-type: none"> • <i>Pose de stent</i>
C 4-6	Profonde	Obstruction	Traitements conservateurs : <ul style="list-style-type: none"> • <i>Compression</i> • <i>Médicaments veinotoniques</i> En cas d'échec des traitements conservateurs : <ul style="list-style-type: none"> • <i>Pose de stent</i>
C 6, Ulcères chroniques ou récurrents	Profonde	Reflux et obstruction	Traitements conservateurs : <ul style="list-style-type: none"> • <i>Compression</i> • <i>Médicaments veinotoniques</i> En cas d'échec des traitements conservateurs : <ul style="list-style-type: none"> • <i>Traitement prioritaire de l'obstruction</i> • <i>Transfert de valves</i>

1.2. Analyse quantitative du marché mondial

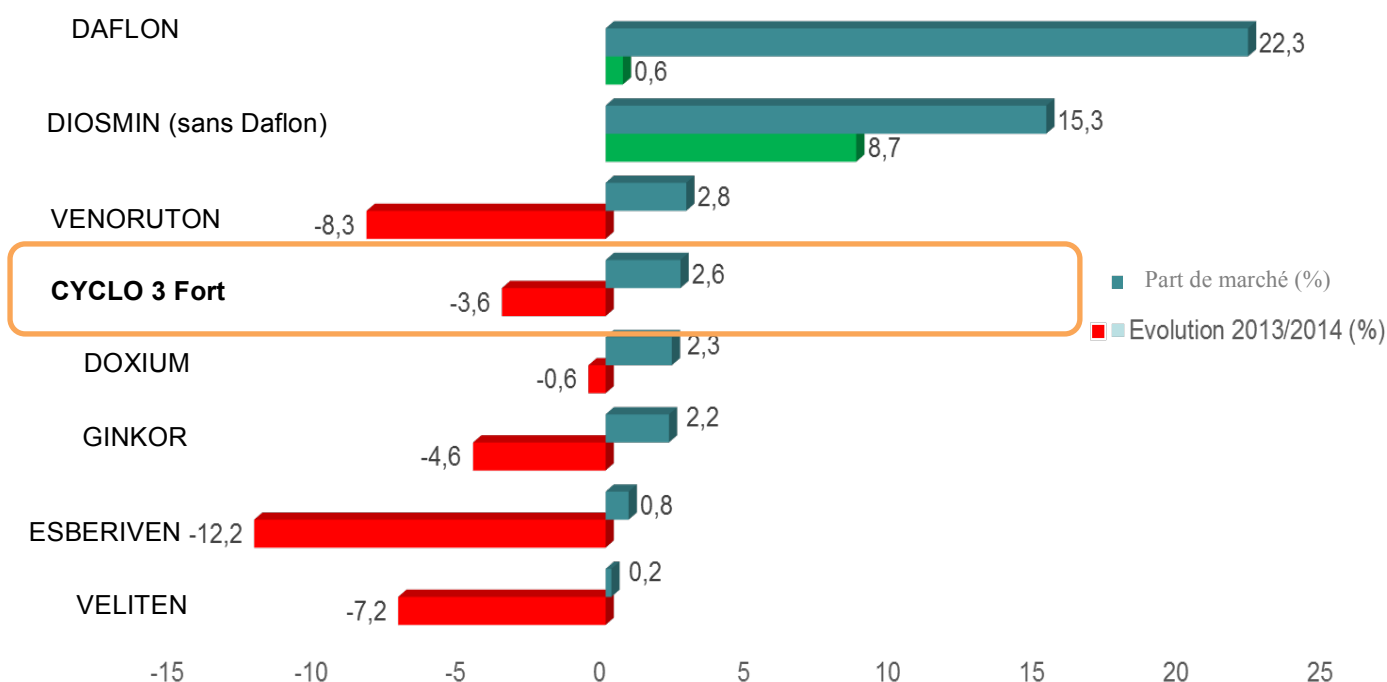
Le marché des médicaments veinotoniques est largement dominé par Daflon® et des génériques de Diosmine. Ils représentent à eux seuls plus de 31% du nombre d'unités vendues, tous pays confondus.

	EUR/MNF MAT/6/13 Classement
DAFLON	1
DIOSMINE	2
VENORUTON	3
CYCLO	4
VENALOT	5
DOXIUM	6
FLAVONID	7
ANTISTAX	8
CIRCANETTEN	9
PROCTO-HEMOLAN	10

Classement des médicaments veinotoniques, IMS

Cyclo 3® est le troisième produit avec 3,5% du marché après Daflon® (et des génériques de Diosmine) et Venoruton®.

Le marché des veinotoniques est un marché qui représente 6,5 Milliards d'unités vendues, et qui est en croissance de 3,5% en 2014. Il est principalement boosté par la demande croissante des pays émergents, notamment le Brésil, avec une croissance de + 12,8%, la Chine avec 8% et la Russie avec 6,5%. (IMS – MAT dec. 2014)



***Nombres d'unités et évolution des principaux médicaments veinotoniques, IMS, MAT,
12.2014***

Selon ces données, on constate une large involution de Venoruton, avec une diminution de près de 8,3%. Nous remarquons également que les génériques de Daflon sont en toujours en fort croissance. Daflon quant à lui se maintient avec une croissance de 0,6%. Nous notons enfin que Cyclo 3[®] perd des part de marché en terme de nombre d'unités vendues, avec -3,6% par rapport à l'année 2013.

II. Présentation de Cyclo 3[®] Fort

II.1. *Produit*

Cyclo 3[®] Fort est composé de trois ingrédients actifs : extrait de racine de *Ruscus aculeatus*, hespéridine méthylchalcone (HMC) et acide ascorbique.

Il est disponible sous deux présentations administrées par voie orale, gélules et flacons, qui diffèrent par leur composition quantitative.



Ruscus aculeatus



Pack Cyclo 3[®] Fort

II.1.1. Mode d'action

II.1.1.1. *Effets sur le système veineux*

Dans une expérimentation ex vivo (12), des anneaux de veine saphène ont été mis en incubation avec *Ruscus* seul ou en association avec la phentolamine, un antagoniste α_1 - α_2 , ou la cocaïne, un inhibiteur de la libération de noradrénaline.

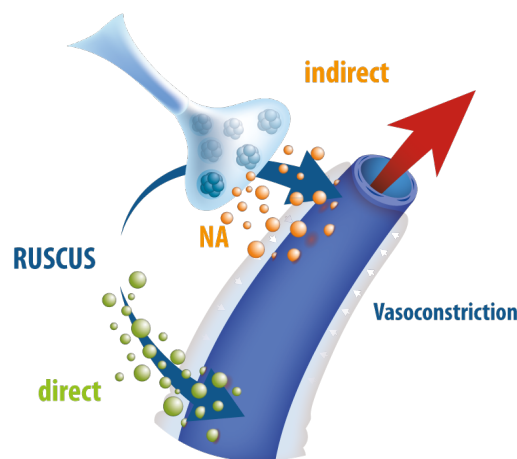
Ruscus a provoqué une contraction dépendante de la dose du muscle lisse veineux.

La phentolamine a pratiquement aboli la réponse contractile à Ruscus : cela démontre que Ruscus a exercé un effet postsynaptique direct puissant sur les récepteurs adrénergiques $\alpha 1$ et $\alpha 2$ situés sur le muscle lisse vasculaire.

La cocaïne a réduit de manière significative la réponse contractile à Ruscus : cela montre que l'activation des récepteurs α -adrénergiques postsynaptiques par Ruscus provient également de la libération de la noradrénaline stockée dans les terminaisons nerveuses adrénergiques de la paroi du vaisseau sanguin.

Par conséquent, l'extrait de *Ruscus aculeatus* semble exercer une activité veinotonique par l'intermédiaire d'effets directs et indirects sur la voie de la noradrénaline :

- Ruscus montre un effet agoniste direct dépendant de la dose sur les adrénorécepteurs $\alpha 1$ et $\alpha 2$ postsynaptiques situés sur le muscle lisse vasculaire, déclenchant ainsi sa contraction.
- Ruscus induit un effet indirect faisant intervenir la libération de la noradrénaline endogène stockée à partir des terminaisons nerveuses adrénergiques.



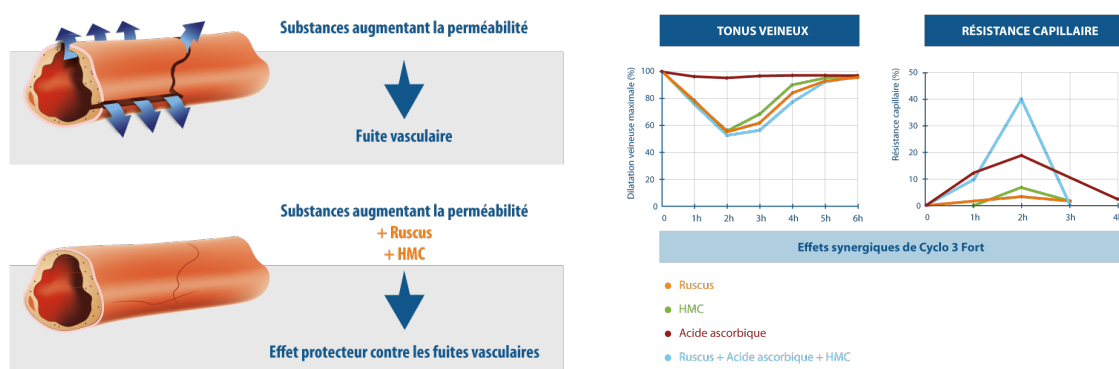
II.1.1.2. Effets sur les capillaires

Une expérimentation ex vivo (13) sur un modèle de poche jugale chez le hamster a été utilisée pour étudier les effets de *Ruscus aculeatus* et de l'HMC sur la microcirculation. Tout d'abord, du dextran marqué à la fluorescéine a été injecté par voie intraveineuse. En deuxième lieu, un agent induisant la perméabilité a été appliqué localement : bradykinine, histamine ou

leucotriène B4. En troisième lieu, Ruscus ou l'HMC a été injecté à par voie intraveineuse. Les résultats montrent que Ruscus aculeatus et l'HMC inhibent de manière significative la perméabilité microvasculaire induite par les trois agents induisant la perméabilité (12), (13). Par conséquent, Ruscus aculeatus et l'HMC exercent un effet protecteur contre les fuites macromoléculaires.

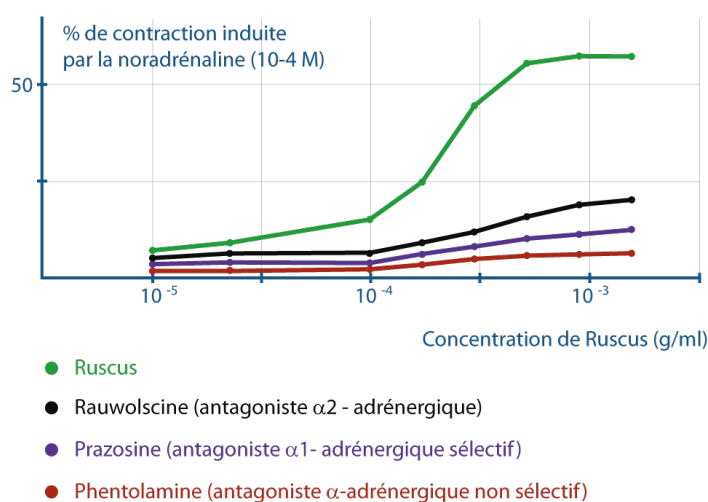
Cyclo 3[®] Fort exerce également un effet bénéfique sur le tonus veineux et la résistance capillaire. (14). Dans une étude croisée randomisée et en double aveugle menée chez des volontaires sains, Thebault a démontré que Ruscus aculeatus et l'HMC augmentaient le tonus veineux, tandis que l'acide ascorbique n'avait aucun effet sur la compliance veineuse. L'association des trois composés a intensifié légèrement l'activité des substances individuelles, mettant en évidence leur effet synergique. L'effet maximum sur le tonus veineux a été atteint après 2 à 2,5 heures, quelle que soit la préparation étudiée.

Au cours de la même étude, Thebault a également démontré que l'acide ascorbique améliorait de manière marquée la résistance capillaire ; Ruscus aculeatus et l'HMC ont un effet similaire, mais dans une moindre mesure. La préparation complète a induit une amélioration très supérieure de la résistance capillaire par rapport à chacun des composés, mettant en évidence un effet synergique des trois substances actives de Cyclo 3[®] Fort.

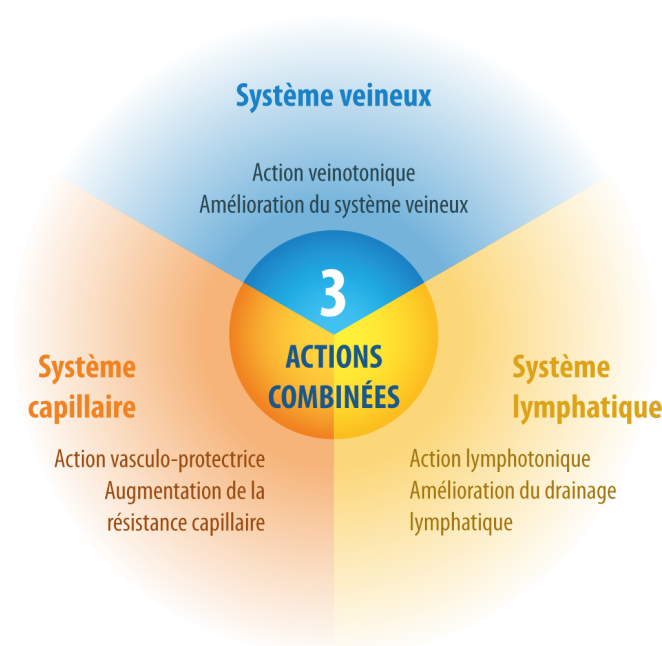


II.1.1.3. Effets sur les lymphatiques

Au cours d'une expérimentation ex vivo menée sur un canal thoracique lymphatique canin, il a été montré que Ruscus et la noradrénaline provoquaient des contractions dépendantes de la dose. Cette réponse contractile à Ruscus a été complètement abolie par la phentolamine et partiellement inhibée par la prazosine et la prazosine et la rauwolscine. Par conséquent, Ruscus exerce la même activité adrénergique sur le muscle lisse lymphatique que celui observé sur les veines isolées (15)



En résumé, Cyclo 3[®] Fort possède les actions suivantes :

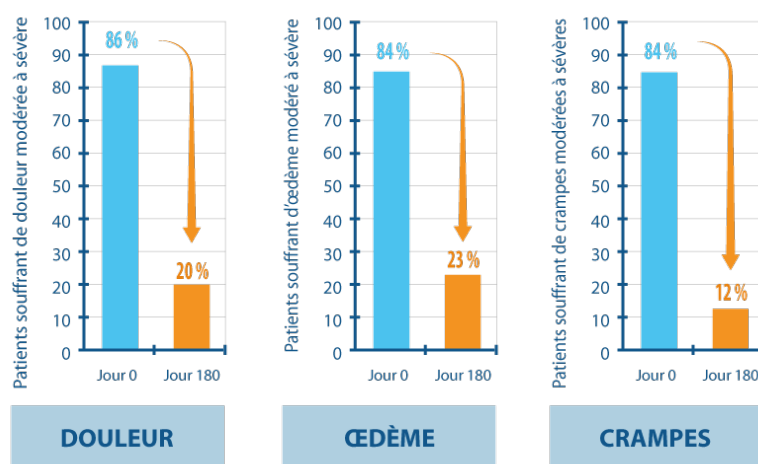


II.1.2. Les études cliniques

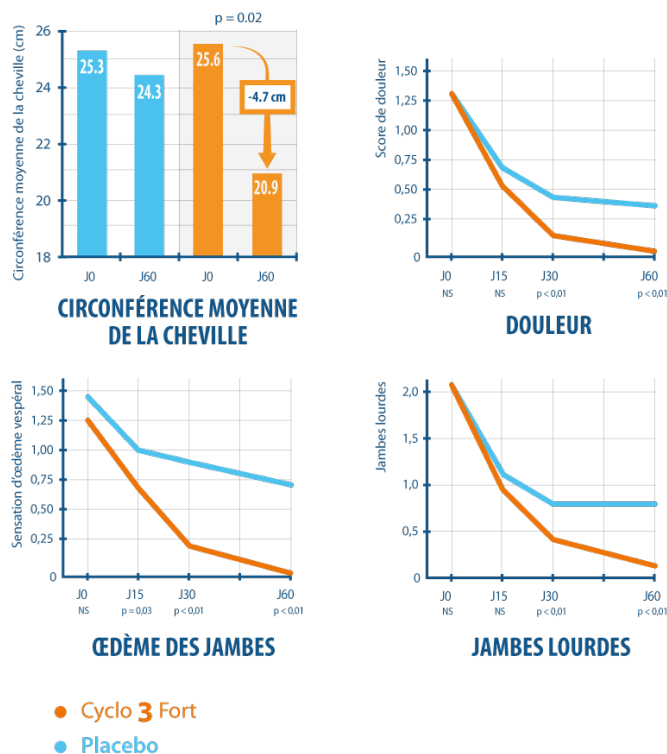
De nombreuses études cliniques rapportent l'efficacité de Cyclo 3[®] Fort dans le traitement de l'IVC.

Une étude observationnelle, prospective et transversale mexicaine, menée par Montes de Oca Narváes et al. (16) a déterminé l'efficacité de Cyclo 3[®] Fort sur la symptomatologie fonctionnelle de l'insuffisance veineuse chronique des membres inférieurs. Au total, 170 patients ont été inclus et traités pendant 6 mois avec 2 gélules par jour de Cyclo 3[®] Fort. Après 6 mois de traitement, Cyclo 3[®] Fort réduit de manière considérable les symptômes fonctionnels observés à l'inclusion : douleur, œdème et crampes.

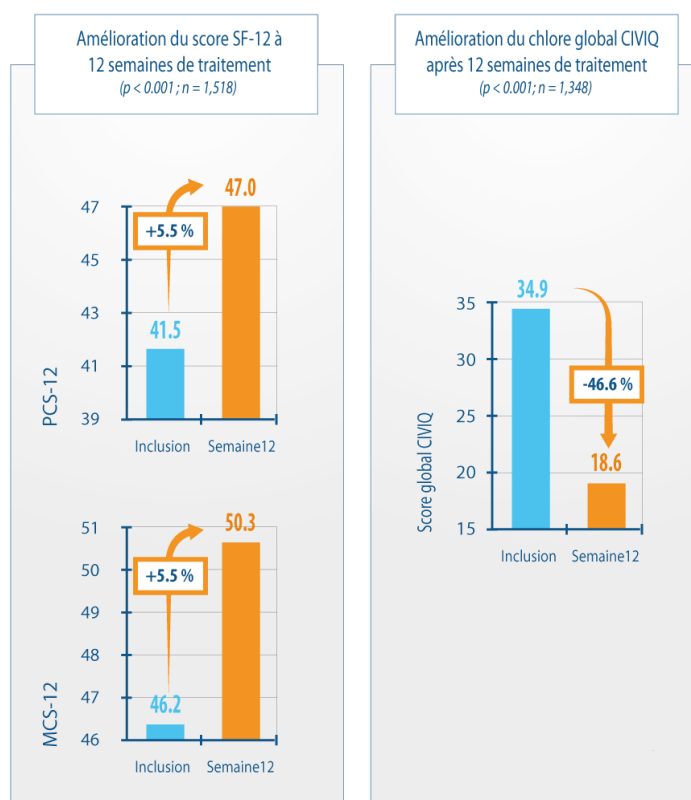
Cyclo 3[®] Fort est efficace et bien toléré dans le traitement de l'insuffisance veineuse chronique non compliquée. En améliorant la symptomatologie fonctionnelle des membres inférieurs, Cyclo 3[®] Fort améliore la qualité de vie des patients et réduit le risque de complications.



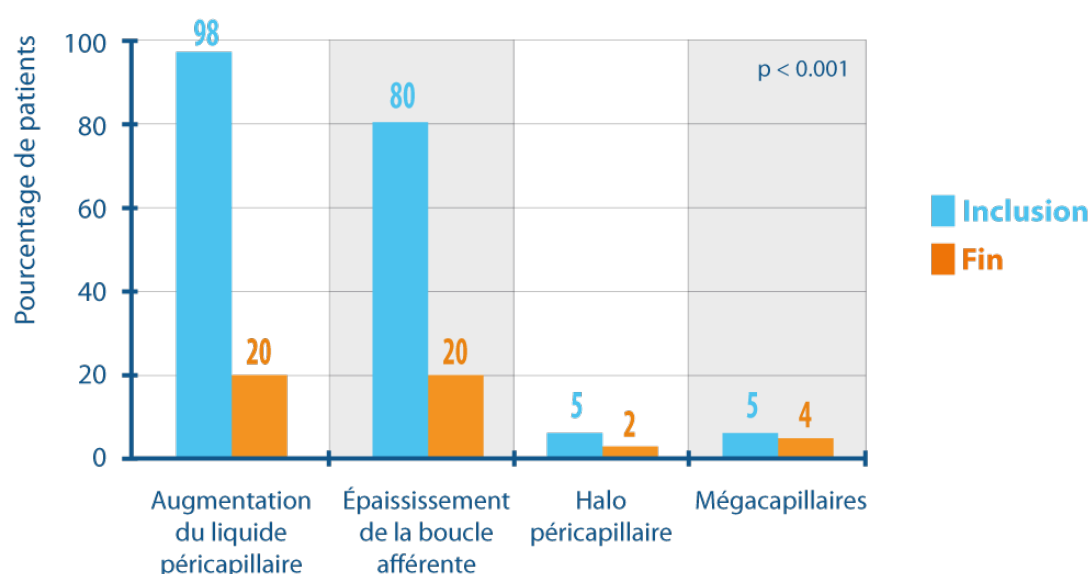
Les résultats d'une seconde étude, randomisée, en double aveugle, menée contre placebo révèlent l'efficacité et la sécurité d'emploi de Cyclo 3[®] Fort (17). Au total, 60 patients atteints d'insuffisance veineuse chronique non compliquée ont reçus deux gélules par jour de Cyclo 3[®] Fort ou de placebo pendant une période de 60 jours.



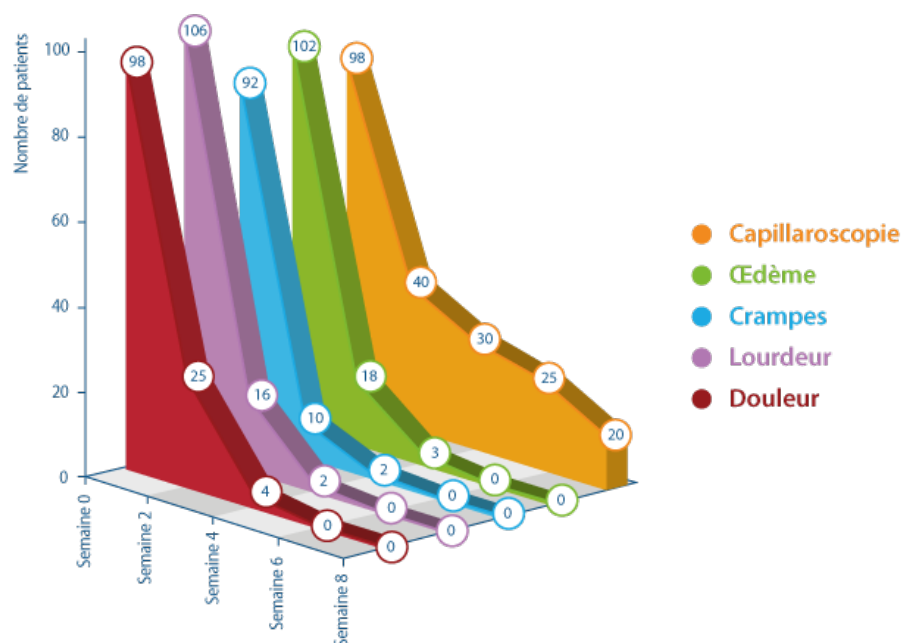
Une étude prospective observationnelle, multicentrique, à bras unique a été menée en Argentine et au Mexique afin d'évaluer l'effet bénéfique de Cyclo 3[®] Fort dans le traitement de 1 953 patients souffrant d'insuffisance veineuse chronique (18). La qualité de vie a été évaluée en utilisant deux questionnaires : le questionnaire de santé non spécifique *Short-Form Health Survey* (SF-12) et le questionnaire spécifique sur l'insuffisance veineuse chronique (*Chronic Venous Insufficiency Questionnaire*, CIVIQ, mis au point par les laboratoires Servier). Les résultats ont confirmé l'efficacité de Cyclo 3[®] Fort pour réduire les signes et les symptômes d'insuffisance veineuse chronique. En outre, ils ont apporté la preuve que Cyclo 3[®] Fort améliorait la qualité de vie des patients. Les sous-scores physique (PCS-12) et psychologique (MCS-12) du questionnaire SF-12 ont montré une amélioration significative après un traitement de 12 semaines par Cyclo 3[®] Fort. Parallèlement, le score global et les sous-scores CIVIQ ont montré une diminution significative. Par conséquent, Cyclo 3[®] Fort permet aux patients souffrant d'insuffisance veineuse chronique de retrouver un état de santé physique et psychologique normal après le traitement.



Une étude récente, ouverte, multicentrique et prospective portant sur 124 patients atteints d'IVC et traités avec [®] 3 Fort, 2 gélules/jour pendant 8 semaines montre que Cyclo 3[®] Fort entraîne une réversibilité des changements morphologiques dus à l'insuffisance veineuse chronique. Ces résultats sont constatés par la symptomatologie clinique et par capillaroscopie à l'inclusion, et aux semaines 2, 4, 6 et 8 (19).



Au niveau capillaire, il a été observé une amélioration statistiquement significative de tous les paramètres de la capillaroscopie à la semaine 8: augmentation du liquide péri-capillaire, épaissement de la boucle afférente, halo péri-capillaire et mégacapillaires.

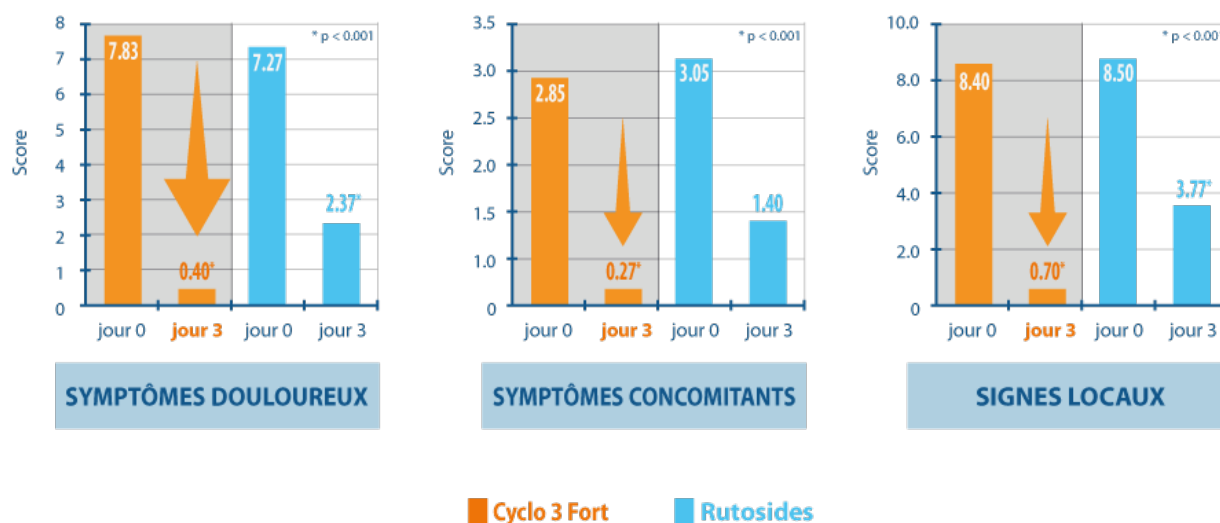


Tous les symptômes (douleur, lourdeur, œdème, crampes) ont diminués de manière significative à la semaine 2 ($p < 0,001$) et la symptomatologie a été absente à la fin du traitement. Une amélioration des altérations au niveau de la capillaroscopie a été observée chez tous les patients entre l'inclusion et la semaine 8 ($p < 0,001$). L'effet au niveau des capillaires a été proportionnel à l'évolution favorable des symptômes intenses.

Intéressons-nous maintenant aux études cliniques effectuées dans une autre indication de Cyclo 3[®] Fort : la maladie hémorroïdaire.

Dans une étude randomisée et en double aveugle, Baujat et coll. (20) ont comparé l'efficacité de l'extrait de Ruscus et les rutosides dans le contexte d'une maladie hémorroïdaire congestive non compliquée aiguë ayant commencé moins de 36 heures auparavant. L'étude a porté sur 60 patients ayant reçu 3 gélules d'extrait de Ruscus ou de rutosides 3 fois par jour pendant 3 jours. Au jour 3, l'extrait de Ruscus s'est avéré significativement plus efficace que les rutosides pour améliorer les symptômes douloureux, les symptômes concomitants et les signes locaux. Après 3 jours de traitement, 93 % des

patients ne souffraient plus dans le groupe Ruscus par rapport à 20 % dans le groupe des rutosides.



II.1.3. Les recommandations internationales

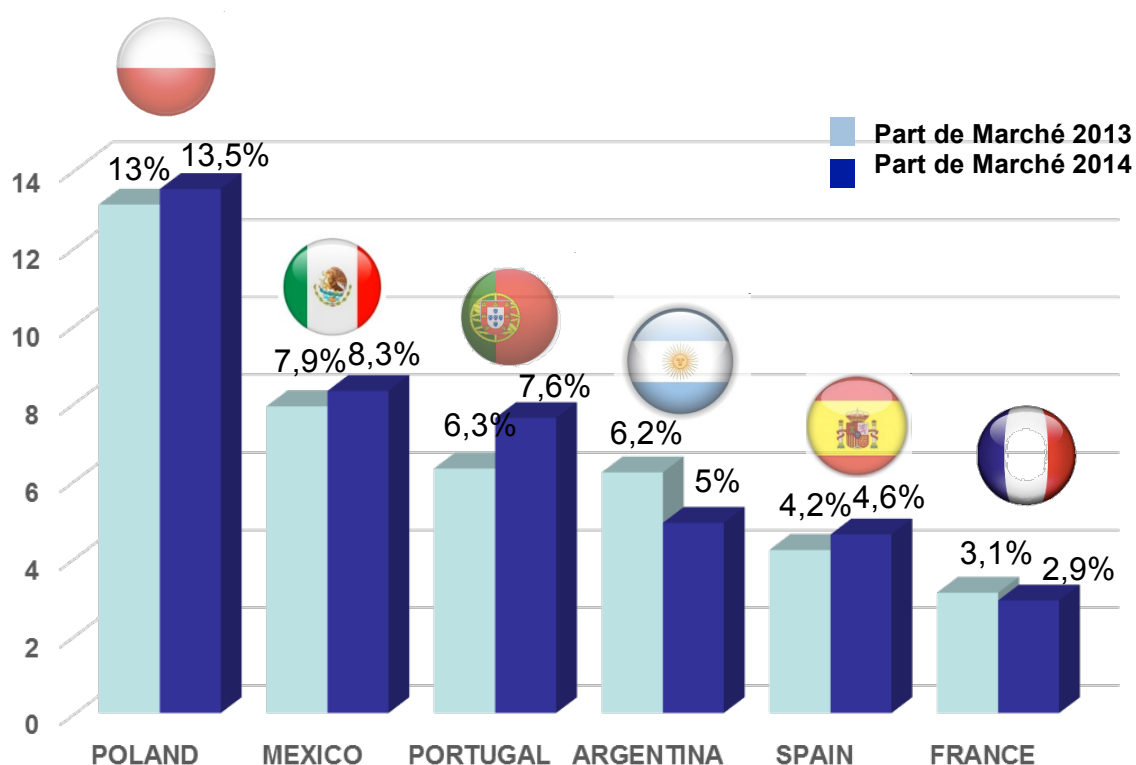
Au même titre que les autres médicaments veinotoniques, Cyclo 3[®] Fort est indiqué dans la prise en charge de la douleur et des œdèmes liés à l'IVLC. Néanmoins, il ne bénéficie pas d'étude clinique vs. Daflon[®], à ce titre il est moins bien classé dans les recommandations internationales.

II.1.4. Statut d'enregistrement et de remboursement

Cyclo 3[®] Fort n'est plus remboursé en France depuis l'avis de la commission de transparence de la HAS du 29 mars 2006. Ce déremboursement va avoir un impact fort sur les performances commerciales de Cyclo 3[®] Fort.

Par ailleurs, Cyclo 3[®] Fort conserve son statut d'enregistrement en tant que médicament, et non en tant que produit de phytothérapie, notamment par la présence d'acide ascorbique dans sa formule.

II.1.5. Les données de marché Cyclo 3® Fort



Evolution des parts de marché par pays, IMS– 12.2014, MAT

Les six pays représentés sur ce graphique représentent à eux seuls 66% du chiffre d'affaire global (32,6M€) de Cyclo 3® Fort. La croissance sur les marchés polonais, mexicain, portugais et espagnol se maintient tandis que le produit perd des parts de marché sur certains pays clés tels que la France et l'Argentine.

III.Stratégie Marketing

III.1. Stratégie marketing mise en place

III.1.1. Objectifs

Conserver le rang de Cyclo 3[®] Fort actuel. En 2014, l'objectif pour Cyclo 3[®] Fort est de retrouver de la croissance pour atteindre 34,7M€ de chiffre d'affaire. Ces objectifs sont supportés par des lancements dans les pays émergents, et en particulier le Brésil.

Pour atteindre ces objectifs, il est nécessaire de s'adapter à l'environnement et à ses transformations. Nous l'avons vu, la croissance du marché mondial est portée par les pays émergents, ce sont donc sur ces pays que va se focaliser l'attention et les actions de promotions. Par ailleurs, les changements de remboursement vont avoir un impact sur le choix de Cyclo 3[®] Fort par les prescripteurs. Cet impact doit être évalué pays par pays et des actions spécifiques doivent être implantées. Le développement de stratégie OTC doit être envisagé selon les pays en fonction de leur environnement concurrentiel.

III.1.2. SWOT

Forces	Faiblesses
<ul style="list-style-type: none"> • Un mécanisme d'action unique et documenté • Présent dans plus de 50 pays • Notoriété de la marque dans plusieurs pays • Large support scientifique (études cliniques, publications) • Recherche scientifique encore active sur le produit • Recul sur l'utilisation du produit 	<ul style="list-style-type: none"> • Grade B des recommandations internationales • Dossier cliniques ancien • Peu d'études en double aveugle, notamment versus Daflon • Difficultés d'enregistrement dans certains pays cibles • Ne fait plus partie des produits prioritaires dans certains pays • Non remboursé dans la plupart des pays
Menaces	Opportunités
<ul style="list-style-type: none"> • Développement des génériques (de Daflon en particulier) et des produits OTC • Désintérêt des prescripteurs pour les veinotoniques • Baisses de prix • Importations parallèles en Europe 	<ul style="list-style-type: none"> • Maladie chronique qui progresse dans le monde • Pays émergents à fort potentiel • Enregistrement de Cyclo[®] 3 Fort dans de nouveaux pays • Nouvelles études en cours

III.1.3. Positionnement

Cyclo 3[®] Fort possède une action complète, en agissant sur chacun des systèmes impliqués dans la physiopathologie de l'IVLC, pour soulager patients souffrant de manifestations cliniques légères à modérées, dès l'apparition des premiers symptômes.

III.2. Les stratégies de soutien à un produit mature

Cyclo 3[®] Fort est aujourd'hui un produit mature dans la majorité des pays où il est commercialisé, les stratégies mises en place pour soutenir sa promotion doivent donc s'adapter à ce statut. Pour établir la promotion d'un tel produit, il est indispensable de comprendre quels sont les facteurs clés de succès de sa croissance et de son chiffre d'affaire, et quels sont les leviers permettant d'influencer ces drivers.

III.2.1. Les facteurs clés de succès de Cyclo 3[®] Fort

Historiquement, Cyclo 3[®] Fort est un produit de prescription, qui a longtemps été un produit remboursé. Les changements de statuts dans différents pays et notamment le déremboursement ont eu un impact sur les habitudes de prescription des praticiens. Les facteurs clés qui apporteront de la croissance au produit sont donc multiples, une grande partie des ventes proviennent encore de la prescription et une autre partie de la consommation de produit OTC et d'une demande du public. Ces drivers sont plus ou moins forts selon les pays, comme nous allons l'observer dans notre benchmark des pays de commercialisation du produit. En France, le produit est principalement porté par la consommation OTC, tandis qu'en Pologne, le produit est largement prescrit par les spécialistes.

Par ailleurs, la croissance de la demande dans les pays émergents est une opportunité identifiée pour le produit. Des lancements sur ces nouveaux marchés représentent eux aussi un facteur de succès du médicament.

III.2.2. Les stratégies

Plusieurs axes sont développés pour atteindre les objectifs fixés :

- De nouvelles études cliniques et pharmacologiques, en particulier sur le Ruscus de portée internationale pour soutenir le message sur le mode d'action du produit
- Le ciblage des KOL et l'organisation, ou la participation à des congrès internationaux, pour améliorer la place du produit dans les recommandations internationales
- La préparation de lancement du produit sur de nouveaux marchés

III.2.3. Le branding

Dans ce contexte particulier, il est important de valoriser l'image et la reconnaissance de la marque. En effet, sur un marché mature, les habitudes des patients sont difficiles à faire évoluer, mais les patients peuvent avoir une sensibilité particulière à la marque du produit et être influencés par celle-ci au moment de son achat. Ce peut être le cas pour les médicaments veinotoniques, qui sont des médicaments liés à une affection mineure, il est donc important de développer la perception de valeur du produit auprès des consommateurs. Cette perception de valeur vient non seulement d'une promotion produit mais plus largement, peut s'appuyer sur la perception de valeur de la marque. Il est important d'inclure une telle promotion au cours des visites médicales et lors des actions tournées vers les patients, car elle servira aussi les synergies de portefeuille que nous allons maintenant aborder.

III.2.4. Les synergies de portefeuille

Cette affection peut causer des signes cutanés visibles, les consommateurs peuvent être amenés à consommer de manière concomitante des produits cosmétiques pour y palier. Pierre Fabre possède une expertise particulière dans le domaine de la dermo-cosmétique et pourrait profiter de ce savoir-faire pour créer des synergies entre ses produits.

III.3. *Analyse des pays clés pour Cyclo 3[®] Fort et de leurs spécificités*

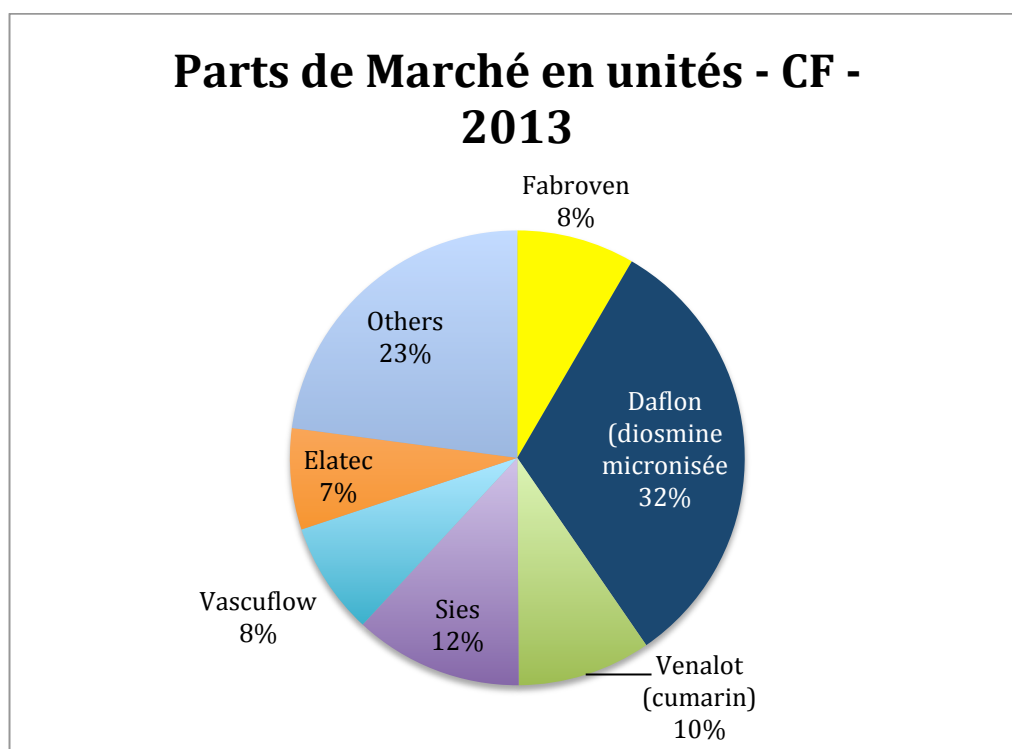
III.3.1. Mexique

Cyclo 3[®] Fort est commercialisé sous le nom Fabroven au Mexique. Selon les données IMS, le marché mexicain représente un fort potentiel pour le produit, où il réalise un chiffre d'affaire important, faisant du Mexique un des pays leader pour Cyclo 3[®]. Le marché des veinotoniques est stable selon les données IMS en terme d'unités : -0,1% (MAT 06 2013) mais en croissance en terme de valeur +12% (MAT 06 2013) par rapport à l'année 2012. Il s'agit d'un marché qui représente 82M€.

Le marché mexicain est un marché mature, dans lequel l'éducation thérapeutique concernant les maladies chroniques s'est développé. Par ailleurs, le mode de vie de la population a

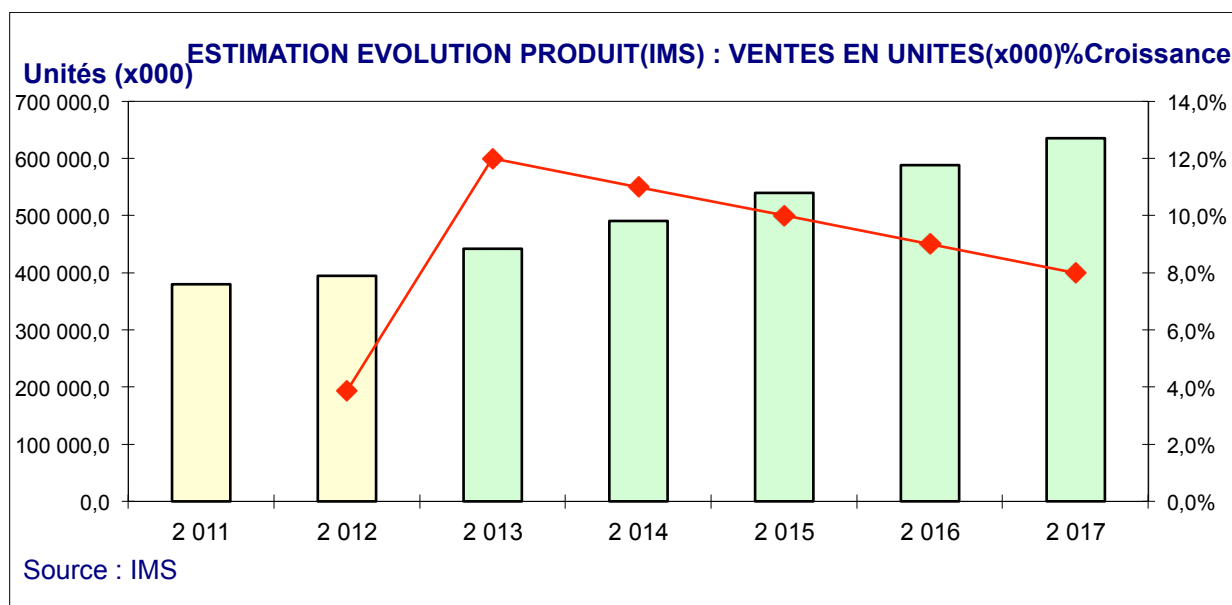
changé, il devient plus sédentaire, favorisant l'émergence des facteurs de risques des IVLC (surpoids, mauvaises habitudes alimentaires, mode de vie et de travail sédentaire).

Comme dans la plupart des autres pays où est commercialisé Cyclo 3[®], notre principal concurrent est Daflon (et ses génériques). Les parts de marché sont les suivantes selon IMS :



Notons qu'il existe sur le marché un médicament associant deux veinotoniques (Vascuflow). Ce médicament représente une forte menace, car il a été lancé sur le marché récemment (2009) et réalise une croissance de 31,2%. Il s'agit d'un concurrent important qui pourrait redessiner le marché Mexicain.

Les prévisions d'évolution de Cyclo 3[®], en unités, selon IMS, sont les suivantes :



Notons que les prévisions de croissance (IMS) de Cyclo 3[®] sont supérieures à la croissance de marché estimée à environ 5% dans les prochaines années.

Au Mexique, les médicaments veinotoniques sont délivrés sous prescription médicale et ne sont pas remboursés. Peu de patients sont efficacement traités pour leurs symptômes, ce qui représente une opportunité pour la croissance de Cyclo 3[®] au Mexique, par une sensibilisation des médecins à notre produit. L'enjeu est de se différencier par notre action longue durée et de cibler notre promotion vers des angiologues et des médecins généralistes experts de la pathologie. En effet, le produit est très influencé par la prescription médicale, comme nous le voyons dans le tableau suivant :

	Nombre Total de Prescriptions 2012 (X000)		Généralistes		Gynécologues		Chirurgiens		Médecine Interne		Autres	
	Nombre Total	% Rx	Nombre Total	%Rx	Nombre Total	%Rx	Nombre Total	%Rx	Nombre Total	%Rx	Nombre Total	%Rx
MARCHE REFERENCE	245 522	79%	144 210	59%	16 379	7%	16 702	7%	8 902	4%	53 348	22%
Fabroven	25 525	10%	14 333	10%	2 377	15%	1 097	7%	625	7%	6 714	13%
Daflon	62 190	25%	39 985	28%	3 352	20%	5 709	34%	2 114	24%	9 515	18%
Venalot Depot	26 987	11%	15 695	11%	1 403	9%	1 728	10%	1 007	11%	6 062	11%
Sies	31 231	13%	15 763	11%	3 793	23%	2 392	14%	1 485	17%	6 822	13%
Vasculflow	24 591	10%	13 821	10%	630	4%	1 470	9%	1 370	15%	6 690	13%
Elatec	24 199	10%	12 653	9%	1 510	9%	1 159	7%	662	7%	7 867	15%

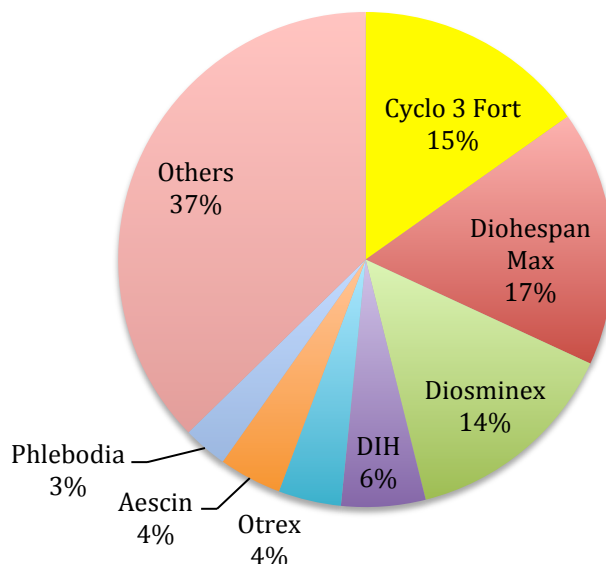
Nous constatons que les prescriptions de Cyclo 3[®] émanent principalement des médecins généralistes et des gynécologues. Cyclo 3[®] est moins prescrit que ses concurrents par les chirurgiens et par les médecins de médecine interne.

Enfin, cette analyse ne prend pas en considération les autres types de promotions, hors visites médicales, telles que la promotion directe au patient, mass media ou au pharmacien. Nous savons que nos concurrents sont très actifs dans ce type de promotion, et ont des résultats encourageants en termes de croissance

III.3.2. Pologne

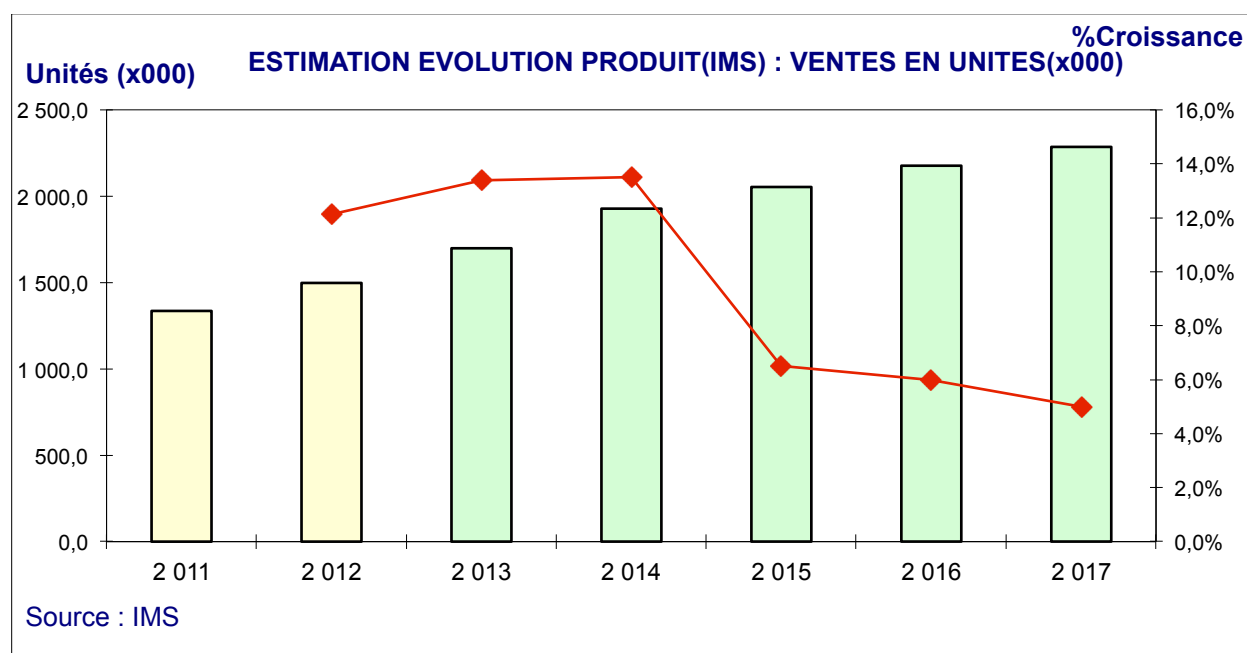
La Pologne est l'autre pays leader de Cyclo 3[®] Fort. Le marché des veinotoniques est en recul selon les données IMS en terme d'unités : -4,6% (MAT 06 2013) et en terme de valeur +3,6% (MAT 06 2013) par rapport à l'année 2012. Il s'agit d'un marché qui représente 66M€. Dans ce pays, le nombre de patients augmente grâce à une meilleure connaissance de la pathologie par les patients et par les médecins. En particuliers, les prescriptions hospitalières sont importantes et les médecins orthopédiques et les phlebologues sont des cibles de fort potentiel. Néanmoins, il existe de forts risques de switch en pharmacie pour des dérivés de diosmine ou pour des compléments alimentaires. Les parts de marché sont les suivantes :

Parts de Marché en unités - CF - 2013



La remarque importante à faire sur le marché polonais est l'absence de la marque Daflon[®]. Ceci représente une opportunité de croissance importante pour Cyclo 3[®] Fort. Notons néanmoins que les dérivés de diosmine eux sont présents sur le marché, même s'ils ne bénéficient pas de la même image de référence que celle dont dispose Daflon[®], ils sont malgré tout leader sur le marché.

Les prévisions d'évolution de Cyclo 3[®], en unités, selon IMS, sont les suivantes :



Les prévisions de croissance IMS de Cyclo 3[®] Fort sur le marché polonais sont supérieures aux estimations de croissance du marché, qui est de 1,5%.

En Pologne, les médicaments veinotoniques ont un statut de produit OTC et ne bénéficient pas de remboursement. Cyclo 3[®] Fort est en moyenne plus cher que ses concurrents. Notons par ailleurs que le marché est sensible aux conditions commerciales effectuées aux grossistes ou aux points de ventes. La concurrence concentre ses actions promotionnelles et commerciales sur ces cibles, en ciblant directement le patient ou en distribuant des échantillons aux médecins généralistes.

Concernant les prescriptions, elles sont réparties comme suit :

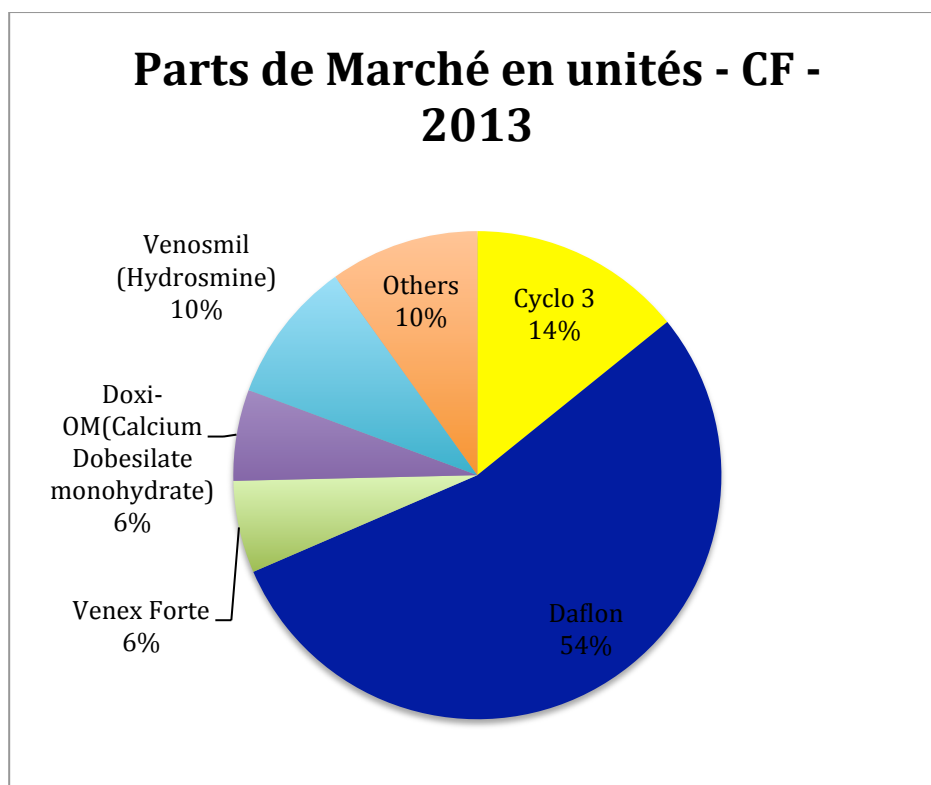
	Nombre Total de Prescriptions 2012 (X000)		Généralistes		Chirurgiens		Orthopédistes		Gynécologues		Rhumatologues	
		% RX	Nombre Total	%Rx	Nombre Total	%Rx	Nombre Total	%Rx	Nombre Total	%Rx	Nombre Total	%Rx
MARCHE REFERENCE	3 413	100%	1 007	30%	870	26%	468	14%	92	3%	65	2%
Cyclo 3 Fort	777	23%	127	13%	385	44%	158	34%	59	64%	10	16%
Diohespan Max	126	4%	75	7%	13	2%	5	1%	2	2%	8	12%
Diosminex	583	17%	256	25%	159	18%	27	6%	7	8%	10	16%
DIH	84	2%	29	3%	34	4%	2	1%	-	0%	1	2%
Otrex	361	11%	197	20%	37	4%	15	3%	-	0%	11	16%
Aescin	216	6%	28	3%	17	2%	130	28%	-	0%	1	2%
Phlebodia	236	7%	64	6%	113	13%	9	2%	13	15%	7	11%
Other	1 030	30%	231	23%	111	13%	122	26%	11	12%	17	27%

Cyclo 3[®] Fort est très performant sur certaines cibles, caractéristiques du marché polonais : les chirurgiens, les orthopédistes et les gynécologues.

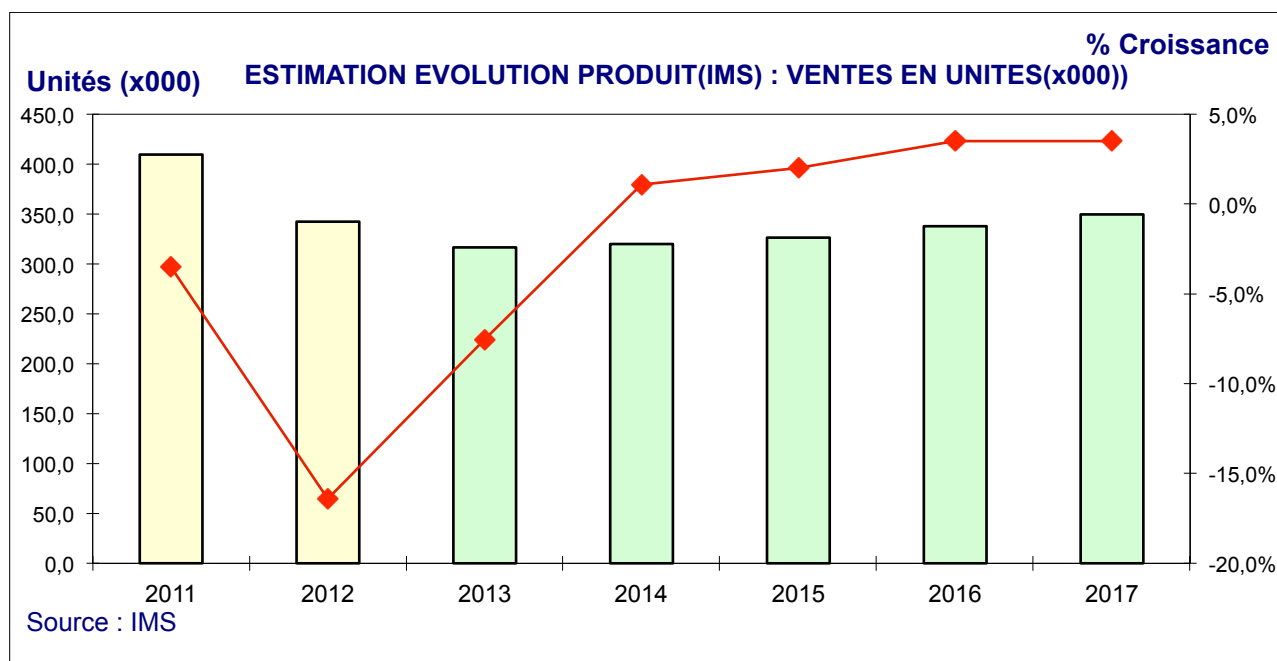
Le marché polonais est un marché très sensible à la promotion médicale du produit. Une promotion du produit via d'autres canaux (mass média, directe au patient..) pourrait être étudiée, comme au Mexique. Cependant, il ne faut pas perdre le message scientifique fort et reconnu dans ce pays, et l'attachement des patients et des médecins à la prescription médicale du produit.

III.3.3. Portugal

Le marché portugais a été lourdement impacté par le déremboursement de Cyclo 3[®] avec une décroissance du marché entre -5 et -10%. Le marché des veinotoniques est plus généralement lui aussi impacté par ces mesures : selon les données IMS en terme d'unités : -3,6% (MAT 06 2013) et en terme de valeur +6,1% (MAT 06 2013) par rapport à l'année 2012. Il s'agit d'un marché qui représente 21M€. Ce déremboursement a également provoqué une augmentation des prix publics. La combinaison de ces effets a globalement une influence négative sur les patients. Plusieurs concurrents de Cyclo 3[®] ont changé de statut et sont aujourd'hui des produits OTC, avec une stratégie de communication dirigée directement vers les patients. Les parts de marché 2013 sont distribuées comme suit :



Les prévisions de croissance par IMS pour Cyclo 3[®] sont néanmoins plutôt positives, car la marque devrait croître sur un marché en contraction.



Le marché portugais est donc moins poussé par les prescriptions médicales, et nous ne disposons pas de données relatives à ce sujet. L'enjeu marketing est de cibler directement les grossistes, les points de ventes et les consommateurs. Plusieurs concurrents mettent en place des politiques commerciales agressives avec les grossistes en offrant de nombreux échantillons gratuits. Une autre stratégie commerciale mise en place aux points de vente vise à accorder des réductions en fonction du switch effectué par le pharmacien.

IV. Analyse des différentes possibilités et recommandation de lancement Brésil

IV.1. *Contexte Brésilien*

IV.1.1. Données générales

Composé de 201 millions d'habitants en 2013, le Brésil est le 5ème pays le plus peuplé au monde. Il fait partie des pays du BRICS (Brésil, Russie, Inde, Chine Afrique du Sud), pays représentant les grandes puissances économiques émergentes. Le Brésil est la 6^{ème} puissance économique mondiale. Le pays est composé de vingt-six Etats et d'un district fédéral. En 2010, 25,5 % de la population avait moins de 15 ans, 67,5 % avait entre 15 et 65 ans et 7 % de la population avait plus de 65 ans.

IV.1.2. Système de santé brésilien

Le ministère de la santé définit la politique nationale de santé, la coordination et le financement du SUS (*Sistema Único de Saúde ou Système unique de santé*).

Le SUS a été mis en place en 1988 en application de la constitution fédérale qui pose le principe du droit à la santé pour tous. Il instaure une couverture médicale au niveau régional et local par un accès gratuit et universel aux services publics de santé dans les hôpitaux publics ou privés sous contrat avec l'Etat.

Depuis le pacte pour la Santé (2006) le gestionnaire municipal assume la pleine gestion des actions et services de santé existant sur son territoire. Si la municipalité ne dispose pas de tous les services de santé, elle doit s'associer (par négociation et accord) avec les autres municipalités de la région, afin de pouvoir offrir à sa population un accès intégral aux soins. L'accord doit être validé par le gestionnaire de l'Etat. Le gouvernement de chacun des Etats de la fédération met en œuvre des politiques nationales et locales, tout en organisant l'accès aux soins à l'intérieur de son territoire.

Le système d'accès aux soins est réparti en deux secteurs: le système public (qui couvre environ 80% de la population) et le système privé (qui couvre environ 20% de la population) :

- **Le système public**, qui dispose de deux types d'établissement :
 - Hôpitaux publics ou privés avec autorisation publique: remboursement selon une enveloppe fixée par le Ministère de la Santé par ligne de traitement (système APAC). Gains importants des médecins sur la vente de médicaments (différence entre le prix d'achat et APAC).
 - Hôpitaux affiliés au Ministère de la Santé: environ 20 hôpitaux au Brésil. Enveloppe globale libérée par le MS puis arbitrage entre les différents services. Besoin d'être référencé sur la liste des médicaments autorisés et vente via appels d'offres publics.
- **Le système privé**. Le Brésil est le 2ème marché mondial d'assurance privées, régulé par l'ANS (National Supplementary Health Agency). Il est composé comme suit :
 - Remboursement par les HMO (Health Maintenance Organization): peu de remboursement des traitements oraux, gain des médecins sur la différence entre le prix d'achat du médicament et le remboursement HMO, basé sur le prix publié,
 - Prise en charge par les HMO: peu de remboursement des traitements oraux, le HMO paye directement le médicament, pas de gain pour le médecin
 - Paiement direct par le patient: ne concerne que la population aisée du Brésil

En 2010, le Ministère de la Santé a lancé la 2ème partie de son plan d'accès aux soins, « Mais Saúde », avec pour objectif d'élargir la couverture santé, l'accès au soins et leur qualité, par:

- La promotion du système de santé

- L'augmentation de l'accès aux soins (restructuration de l'offre et développement de l'accès à la couverture SUS)
- L'encouragement de l'innovation

Il existe au Brésil un large contrôle des prix pour les médicaments soumis à la prescription par la CMED (ANVISA Chamber of Pharmaceutical Products Market Regulation). Dans la pratique quotidienne, beaucoup de remises sont pratiquées, qui peuvent aller de 10 à 70%. Les taxes ICMS (Tax on Circulation of Goods and Services) sont importantes mais variable entre les régions (de 12 à 19%). Il est possible pour les compagnies de faire de la vente directe aux pharmacies ou aux chaînes de pharmacies.

IV.1.3. Enregistrement des médicaments et aspect réglementaire

L'enregistrement des médicaments dépend de l'avis de l'ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), qui intervient également dans l'évaluation des informations et de la publicité sur les médicaments. L'enregistrement des médicaments à base de plantes dépend également de cette organisation, avec une procédure similaire à celle des produits OTC.

IV.1.4. Les initiatives favorisant l'accès aux soins

Il existe un programme gouvernemental de distribution gratuite ou à prix réduit de médicaments achetés par l'Etat : Farmácia Popular.

Le souhait de l'État est de renforcer la production nationale et de réduire les importations, et ainsi réduire sa dépendance, par plusieurs moyens:

- Préférence accordée aux laboratoires nationaux dans le choix des médicaments dispensés via le SUS (30%), alors que les laboratoires étrangers doivent se faire représenter par un sous-traitant enregistré dans le pays ou un représentant Brésilien,
- Taxes d'importations des médicaments depuis l'étranger élevées et complexes (au niveau national et régional),

- Investissement massif de l'État dans les laboratoires qu'il détient (400 millions US\$ entre 2000 et 2009),
- Lancement en 2012 du programme « support to the health industrial complex » qui assure une marge de 25% aux productions locales de médicaments (l'État accepte de payer ces médicaments 25% plus cher).

IV.1.5. SWOT

Forces	Faiblesses
<ul style="list-style-type: none"> • L'un des marchés d'Amérique latine les plus dynamiques en termes de croissance • Mesures gouvernementales d'alignement avec les standards internationaux • Développement rapide de la biotechnologie locale, présentant des opportunités de croissance pour les groupes internationaux 	<ul style="list-style-type: none"> • Dépenses de santé (par les patients et par les institutions) très sensibles au prix (80% des dépenses de santé sont Out-Of-Pocket) • Incitations gouvernementales fortes pour une production locale • Problèmes importants de contrefaçon des médicaments • Taxes aux importations
Opportunités	Menaces
<ul style="list-style-type: none"> • Initiatives gouvernementales d'élargissement de l'accès au soin • Création d'un hub régional par le développement des exportations et de l'extension des entreprises locales et étrangères • Les consommateurs sont de plus en plus acteurs de leur santé et choisissent les médicaments qu'ils souhaitent consommer 	<ul style="list-style-type: none"> • Développement rapide des parts de marché des génériques au détriment des médicaments éthiques • Le gouvernement va réduire la liste des produits remboursés et le taux de remboursement • Instabilité économique et monétaire

IV.2. Analyse

IV.2.1. Marché pharmaceutique brésilien

Le Brésil est le 6ème marché pharmaceutique mondial et le 1er marché d'Amérique Latine. Il a représenté 17,2 milliard d'euros en cumul mobile en juin 2013. Il présente une croissance de 4,6% en chiffre d'affaire et 10,7% en volume. (21,22,23)

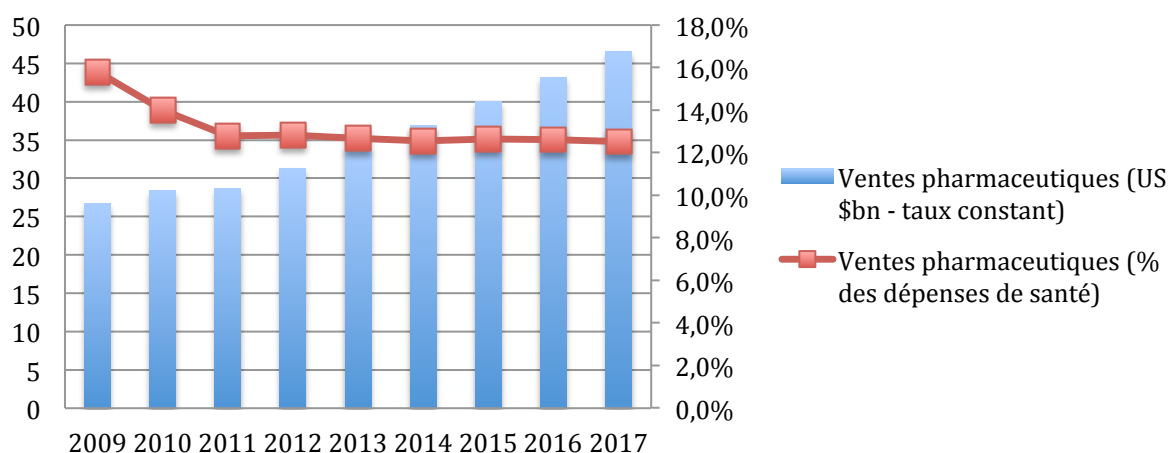
Médicaments représentant les parts de chiffre d'affaire les plus importantes sont:

- Les analgésiques,
- La contraception hormonale,
- Les anti-rhumatoïde (non stéroïdiens)
- Les anti-ulcéreux,
- Les anti-dépresseurs,
- Les hypo-cholestérolémiant,

Le circuit de distribution des médicaments passe par 300 grossistes, 59 000 pharmacies et 212 000 médecins, dont 46% exerçant dans le système public.

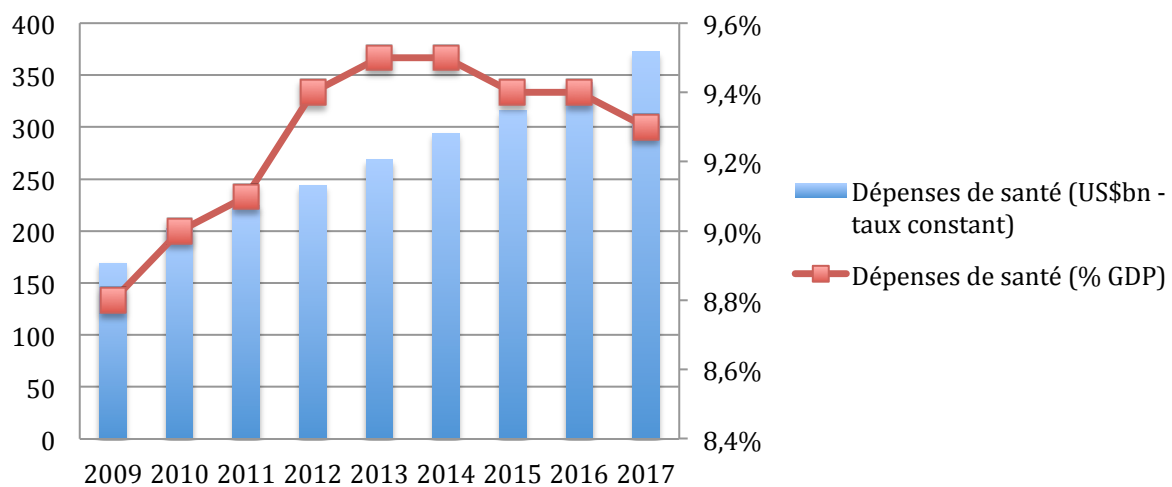
Le marché Brésilien est un marché attractif pour les entreprises pharmaceutiques car il présente des importantes prévisions de croissance. Les dépenses de santé devraient elles aussi augmenter dans les prochaines années.

Evolution des ventes pharmaceutiques



Sources: The Brazilian Pharmaceutical Industry Federation, group of Executives of the Pharmaceutical Market, IMS Health, BMI (21,22,23)

Evolution des dépenses de santé



Sources WHO, BMI (23)

IV.2.2. Benchmark des principaux laboratoires pharmaceutiques

Il y a environ 550 entreprises pharmaceutiques au Brésil et malgré la forte présence des leaders internationaux, 9 des 20 plus grandes entreprises pharmaceutiques sont des compagnies locales, en particulier des génériqueurs.

Top 15 des entreprises pharmaceutiques (en ventes – 2010)		
Rang	Nom	Ventes 2010 – M\$
1	Pfizer	2 161
2	Novartis	1 950
3	Sanofi-Aventis	1 900
4	Roche	1 883
5	Medley	1 608
6	AstraZeneca	1 089
7	EMS Sigma Pharma	904
8	Eurofarma	840
9	Aché	824
10	Merck	577
11	Eli Lilly	561
12	Tortuga	523
13	Laboratorio Cristalia	397
14	Biolab Sansus Farmaceutica	381
15	Bristol Myers Squibb	333



Présent au Brésil depuis 1952, la compagnie possède deux usines de production dans le pays. La stratégie de croissance de la société passe principalement par des acquisitions locales (Wyeth par exemple). Le groupe a également lancé des initiatives à destination des patients, comme par exemple le programme « The Golden Age Programme » destiné aux patients de plus de 55 ans.



Implanté depuis 1937, le groupe présente un chiffre d'affaire de 1 080 millions d'euros en 2011 (en cumul mobile en mars 2011). La compagnie possède trois usines de production au Brésil.



Implanté depuis 1950, leur chiffre d'affaire était de 1 859 millions d'euros en € en 2011 (en cumul mobile en mars 2011). Le Brésil représente leur second marché de produits OTC après la France. Le groupe développe de nombreux produits OTC chaque année. Le groupe possède trois usines de production dans le pays, dont la deuxième plus grande au monde pour Sanofi. En 2009, la compagnie fait l'acquisition du laboratoire Medley, un producteur local de médicaments génériques.



EMS est une société privée, fondée en 1964 dans l'Etat de São Paulo. EMS produit,

commercialise importe et exporte des matières premières et de produits finis pharmaceutiques, d'homéopathie et d'hygiène. Son portefeuille produit contient plus de 2 000 références. Les génériques et les médicaments biosimilaires représentent la plus grande part des revenus de l'entreprise, même si la société souhaite développer l'innovation au cours des prochaines années. Son chiffre d'affaire 2011 (en cumul mobile en mars 2011) était de 1 514

millions d'euros. La compagnie a investi dans la construction d'une nouvelle usine de production et prévoit d'augmenter sa capacité de production de 60 %.



A marca das marcas.

Fondé en 2001, il s'agit de la plus grande compagnie brésilienne de production et de commercialisation de médicaments et de produit de beauté, de santé et de

soins. Son portefeuille est composé de marques traditionnelles dont la demande est bien établie sur le marché Brésilien. Hypermarchas possède des forces de vente et de distribution bien établies qui couvrent tout le territoire brésilien. La société est leader sur le marché des produits OTC et souhaite se développer sur le segment des médicaments génériques. Le groupe a adopté depuis sa fondation une stratégie de croissance par l'acquisition de nouvelles sociétés. Son chiffre d'affaire en cumul mobile en mars 2011 était de 1 183 millions d'euros.



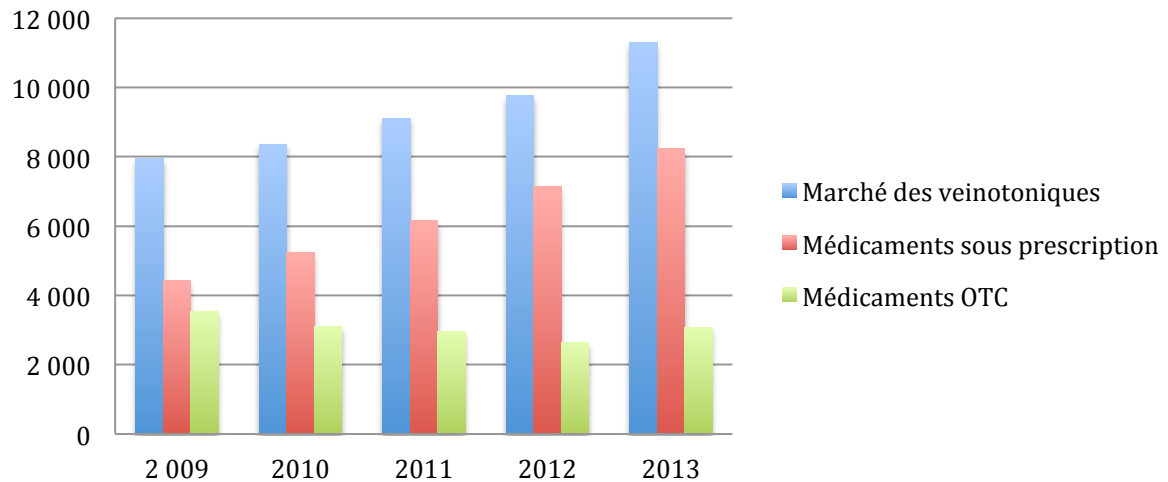
Fondé en 1965, le capital de cette compagnie est 100% national. Son chiffre d'affaire en cumul mobile en 2011 était de 830 millions d'euros. Le portefeuille de la

société est composé de 280 marques et 695 médicaments. 33 nouveaux médicaments ont été lancés en 2012. Aché était le partenaire de promotion et de distribution pour Ossopan, un médicament du groupe Pierre Fabre, jusqu'en 2007.

IV.2.3. Le marché des médicaments veinotoniques

Le marché des veinotoniques est un marché en croissance, 15,7% en 2013, largement dominé par les médicaments soumis à la prescription médicale.

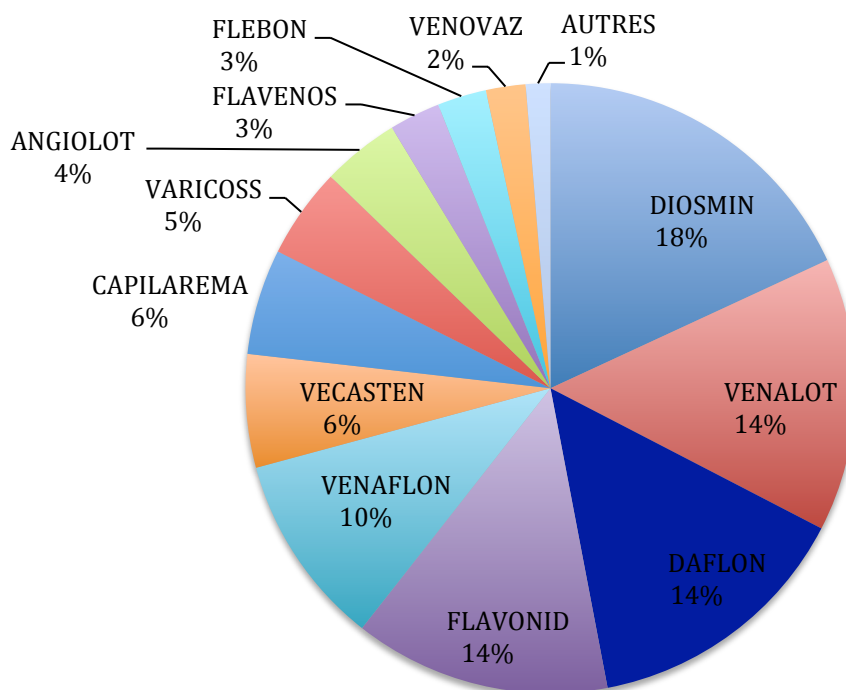
Marché des veinotoniques - en unités (Milliers)



Source : IMS Health

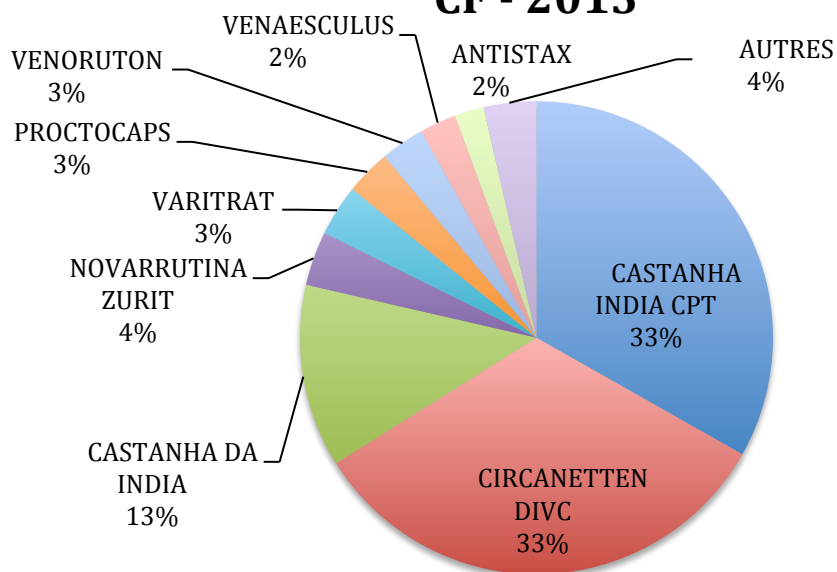
Concernant les médicaments sur ordonnances, le marché est dominé par Daflon® et ses génériques, représentant près de 32% du marché total (en unités vendues).

Parts de Marché des médicaments sous ordonnances - CF - 2013



Source : IMS Health

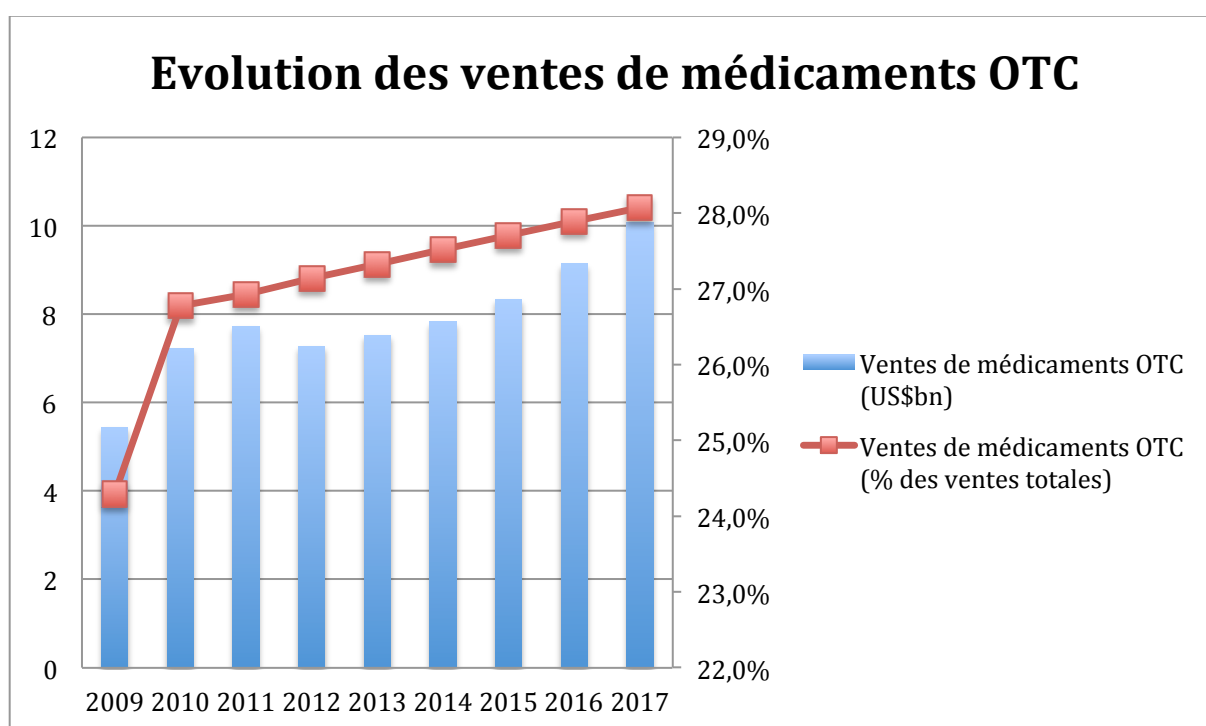
Parts de Marché des médicaments OTC - CF - 2013



Source : IMS Health

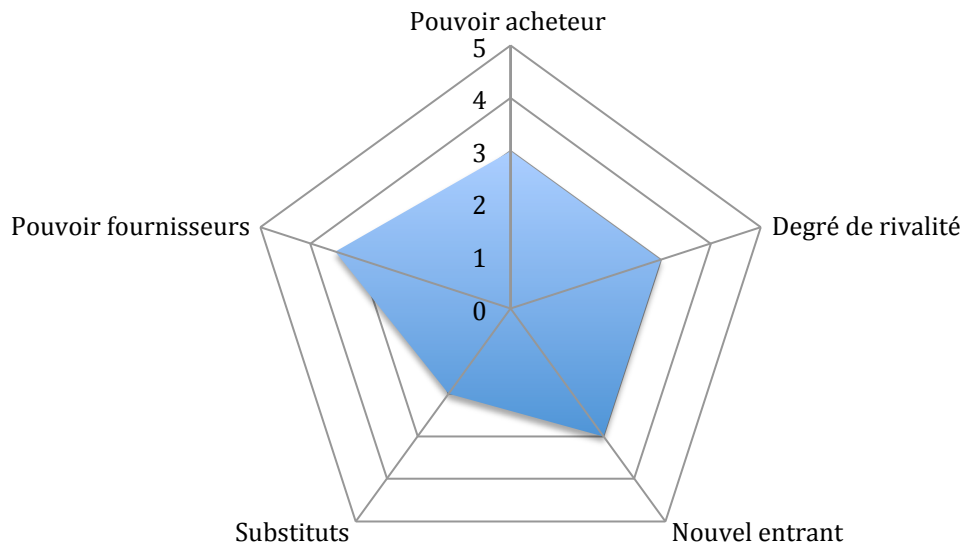
IV.2.4. Le marché des médicaments OTC

Le marché des médicaments OTC est, comme le reste du marché des médicaments, en forte croissance au Brésil. La croissance moyenne pour la période 2012-2017 est de 11,4% (à titre de comparaison, cette croissance est prévue à 2,2% pour la même période aux Etats-Unis). Au Brésil, les produits OTC ne sont pas seulement vendus dans les pharmacies, mais peuvent aussi se trouver dans les supermarchés et les magasins de proximité. Néanmoins, le pharmacien conserve un rôle pivot dans leur dispensation, car il reste le premier professionnel de santé accessible à une population qui n'a pas toujours les moyens de consulter un médecin.



Par ailleurs, le marché OTC est très fragmenté, et les trois premiers groupes détiennent 29,8% du marché total (en valeur, en 2012).

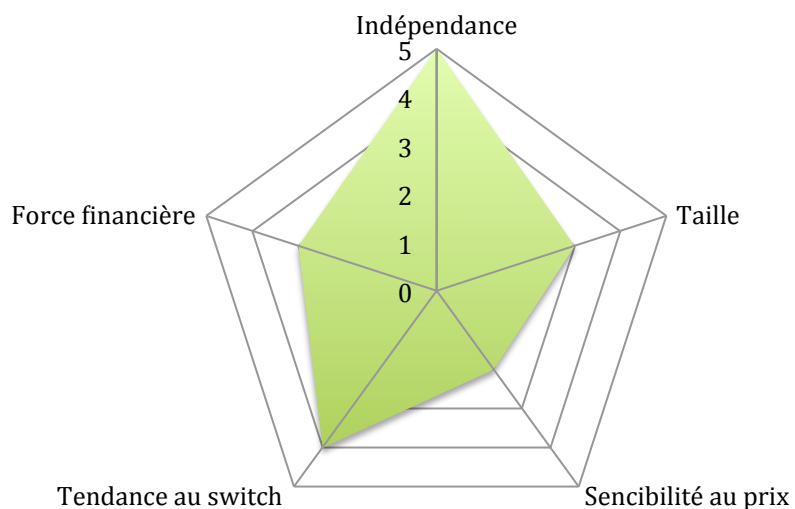
Forces influençant la concurrence sur le marché OTC



Source : Marketline (24)

Dans le schéma précédent, les acheteurs sont les pharmacies et les supermarchés. Le pouvoir des pharmacies indépendantes est bien plus faible que celui des supermarchés du à leur petite taille. La menace de nouvel entrant est plutôt faible car l'accès au marché est réglementé. Le risque de substitution est très faible, car les produits de substitution sont la plupart du temps des médicaments sur prescriptions, il y a donc peu de switch. Nous allons à présent entrer dans le détail de chacun de ces axes pour illustrer leurs spécificités.

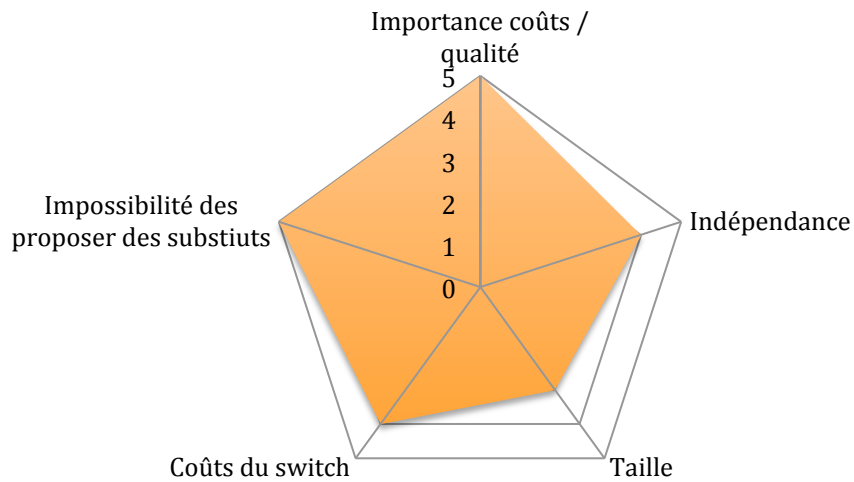
Drivers du pouvoir des acheteurs



Source : Marketline (24)

Comme évoqué précédemment, les acheteurs sont très diversifiés, regroupant des supermarchés et des pharmacies indépendantes. Si le pouvoir de négociation des supermarchés est plus élevé, l'importance qu'ils accordent aux produits OTC est plus faible que pour une pharmacie indépendante. La pharmacie est bien plus dépendante des produits OTC car ils sont indispensables à son chiffre d'affaire.

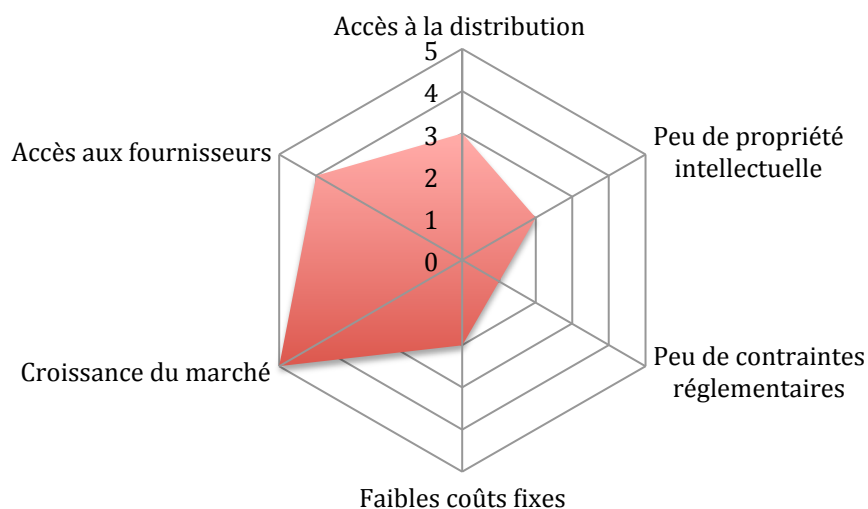
Drivers du pouvoir des fournisseurs



Source : Marketline (24)

Les fournisseurs de médicaments OTC sont aussi très souvent les fabricants de médicaments éthiques. Ce sont souvent des sociétés de grandes tailles qui ont besoin d'un grand nombre de références.

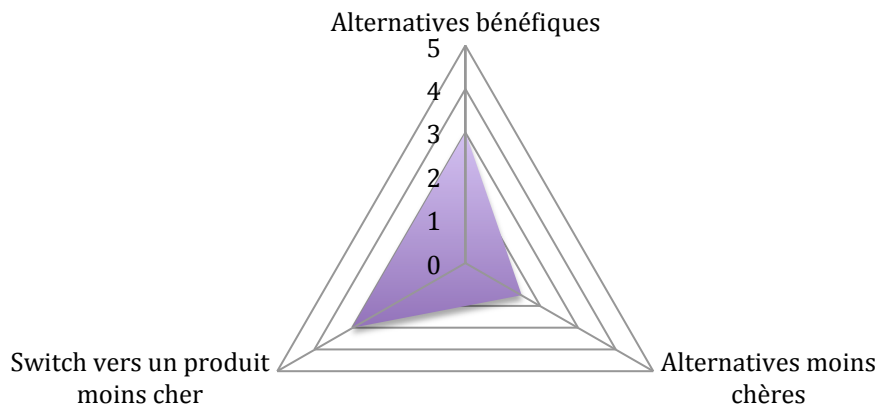
Drivers - nouvel entrant



Source : Marketline (24)

Le marché nécessite un haut niveau de spécialisation et d'expertise, le rendant difficile d'accès. Cependant la croissance est forte et suscite de l'intérêt. Une société spécialisée sur un autre segment (les génériques par exemple) pourrait plus facilement accéder au marché qu'une société d'un autre secteur.

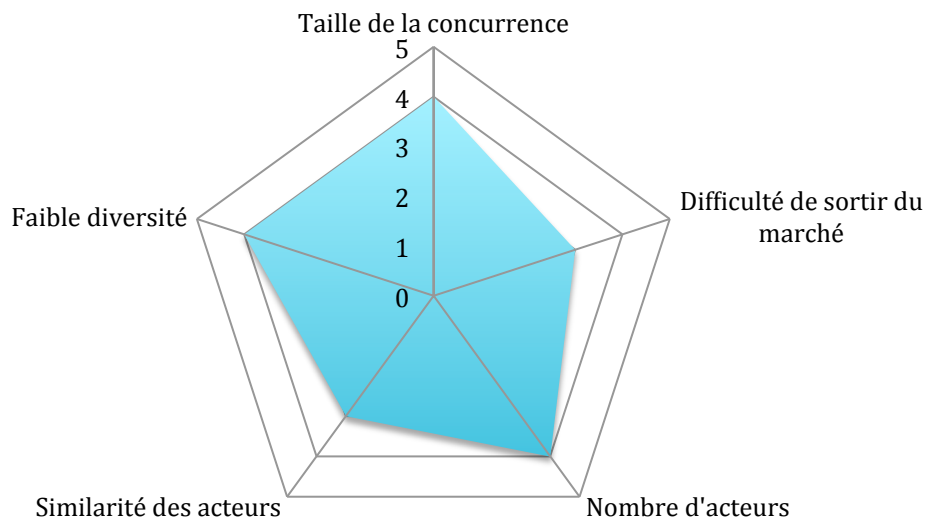
Facteurs influençant la menace de substituts



Source : Marketline (24)

La menace des substituts est plutôt faible, pour deux raisons principales : la substitution la plus adéquate se ferait par un médicament prescrit, or la plupart des fournisseurs de produits OTC fournissent également des médicaments soumis à la prescription médicale. Enfin, l'accès aux médicaments prescrits est plus contraignant que l'accès aux produits OTC.

Drivers du degré de rivalité



Source : Marketline (24)

La plupart des compagnies leader sont des groupes internationaux (Abbott, GSK, Johnson & Johnson, Sanofi), et leur concurrence est plus globale que régionale. Les barrières à la sortie sont élevées, dues aux investissements nécessaires.

IV.3. Recommandations

IV.3.1. Les objectifs du lancement au Brésil

Comme nous l'avons étudié, le développement à l'international est un élément important de la stratégie de développement de Cyclo 3 ® Fort. En tant que pays émergent, les dépenses de santé de ce pays augmentent, ce qui représente une opportunité de croissance importante pour le produit. Pour soutenir ce lancement stratégique pour le produit, les moyens seront la mise en place d'un réseau de KOL influents dans le pays et prêts à promouvoir l'efficacité du produit. Un fort réseau de force de vente doit être développé pour faire des visites médicales aux prescripteurs, aussi bien généralistes que spécialistes. Enfin, les études cliniques globales en projets pourront être utilisées pour soutenir le message promotionnel sur ce nouveau marché. Enfin, le lancement du produit fait parti de la stratégie marketing développée pour sentir le produit et le positionnement de Cyclo 3 ® Fort reste cohérent avec celui adopté dans les autres pays : un produit possédant une action complète, agissant sur tous les systèmes impliqués dans l'IVLC et indiqués dès les premiers signes de la pathologie.

IV.3.2. Les prévisions Pierre Fabre

Des prévisions de ventes ont été réalisées pour estimer la valeur que pourrait apporter le lancement de Cyclo 3 ® au Brésil.

Année	Population totale (Milliers)	Population urbaine (Milliers)	% d'utilisateurs	Nombres d'utilisateurs (Milliers)	CA / patients traité par an (€)	CA potentiel marché veinotoniques Brésil (Milliers)	Hypothèse Haute		Hypothèse Basse	
							Hypothèse part de marché Cyclo 3	CA total Annuel (€)	Hypothèse part de marché Cyclo 3	CA total Annuel (€)
2010	201 103	167 000								
2011	203 430	169 338								
2012	205 717	171 708	6,4%							
2013	207 965	174 112	6,4%	11 143	23,76	264 762	1,0%	2 647 627	0,5%	1 323 813
2014	210 174	176 550	6,4%	11 299	23,76	268 469	1,5%	4 027 040	0,8%	2 013 520
2015	212 346	179 021	6,5%	11 636	23,76	276 481	2,0%	5 529 630	1,0%	2 764 815
2016	214 479	181 528	6,6%	11 980	23,76	284 665	2,5%	7 116 633	1,3%	3 558 317
2017	216 572	184 069	6,7%	12 332	23,76	293 024	3,0%	8 790 724	1,5%	4 395 362
2018	218 622	186 646	6,8%	12 691	23,76	301 561	3,5%	10 554 642	1,8%	5 277 321
2019	220 633	189 259	6,9%	13 058	23,76	310 279	4,0%	12 411 195	2,0%	6 205 597
2020	222 608	191 909	7,0%	13 433	23,76	319 183	4,3%	13 724 893	2,2%	6 862 446

Le coût journalier de traitement est estimé à 0,99€, avec la structure de prix suivante :

Prix public		100
Marge pharmacien	26%	(26)
Prix grossistes aux pharmacies		74
Marge grossiste	15%	(11,38)
PGHT		62,62
PIS / COFIN taxes	12,5%	(7,83)
ICMS taxes	18%	(11,27)
Prix grossiste TTC		43,52
Taxe importation (sur prix transfert)	6%	(2,106)
Tax & Customs (sur prix transfert)	18%	(6,318)
Prix net après taxes		35,10
Marge sur PGHT		56,05%

La commercialisation de Cyclo 3 au Brésil est envisagée selon deux possibilités : une commercialisation par Pierre Fabre médicaments ou une commercialisation par un partenaire local. La commercialisation par Pierre Fabre nécessite l'établissement d'une structure dédiée et représente des investissements supplémentaires. Cependant, la maîtrise du message et des

activités sera mieux maîtrisée. Le recours à un partenaire permettrait de diminuer les coûts d'implantation, de profiter d'une expertise locale et d'un accès simplifié au marché.

Le choix de Pierre Fabre devrait s'orienter vers une commercialisation par un partenaire local.

IV.3.3. Les leviers de croissances

Les leviers de croissances d'un produit mature sont différents et nécessitent une stratégie marketing propre. L'une d'elle vise les professionnels de santé. Les actions nécessaires à la promotion auprès des médecins regroupent :

- La communication sous forme d'ADV (aide de visites), et de fiches posologiques
- De nouvelles études cliniques. Elles peuvent s'attacher à définir un mode d'action pharmacologique, une supériorité face à un produit concurrent ou une amélioration de la qualité de vie du patient. La stratégie actuelle s'attache à développer des recherches globales sur le produit, qui feront l'objet de nouvelles publications.
- Analyses des cibles. Ces études permettent de cibler les médecins les plus importants pour le produit, car susceptibles de fournir un grand nombre de prescriptions. Ces études s'intéressent à l'implantation géographique du médecin, car elle nous permet de savoir quelle est l'étendue du bassin de population qui peut solliciter une consultation chez ce médecin. Elle s'intéresse ensuite au type de patients vus par le praticien. Pour Cyclo 3[®] Fort, la population type sont les femmes, ayant des antécédents de maladies veino-lymphatiques et ayant des emplois favorisant ces maladies (emplois dont la stature debout est privilégiée, comme chez les infirmières, les coiffeuses, les vendeuses...).
- Le ciblage préférentiel des KOL. En tant que spécialistes d'une pathologie, leurs recommandations sont écoutées par les professionnels de santé. Il est important de promouvoir le produit auprès de ces spécialistes pour encourager la prescription du médicament. En étant bien représentés dans les congrès internationaux avec la

présentation de nouvelles études, nous souhaitons améliorer la place de Cyclo 3® Fort dans les recommandations provenant de ces spécialistes.

Tous ces éléments doivent être mis en place pour le lancement au Brésil. En particulier, nous recommandons d'inclure des médecins brésiliens dans la production des études cliniques pour qu'ils connaissent le produit et qu'ils observent son action.

L'autre levier est la promotion auprès du consommateur final. Les changements de statut consécutifs font que Cyclo 3® Fort est un produit ne nécessitant pas de prescription dans la plupart des pays dans lesquels il est commercialisé. Ce statut va ouvrir la possibilité d'une promotion directe au consommateur final. Cette promotion de masse peut prendre plusieurs aspects :

- Promotion de mass marketing avec publicités radio, télévisuelle ou écrite
- Communication aux patients dans la pharmacie, par l'utilisation de planches d'information sur le produit, sur la pathologie ou sur les moyens de la prévenir. Certains pays développent des flyers expliquant des exercices favorisant la diminution des symptômes.

Le lancement de Cyclo 3® Fort au Brésil peut être une bonne opportunité de tester ces éléments de promotion, peu présents dans les autres pays. En effet, la mise en place de ce nouveau type de message sera plus facile auprès d'une cible que ne connaît pas le produit. Il faut néanmoins anticiper les coûts importants d'une telle campagne de promotion grand public. Par ailleurs, il est indispensable de travailler avec des personnes possédant une expertise sur le sujet et capables de développer un discours et une campagne de promotion adaptée au grand public.

IV.3.4. Possibilité d'évolution

Le médicament pourrait évoluer vers un statut OTC dans les prochaines années. Nous l'avons vu, le marché des médicaments soumis à la prescription médicale va être impacté par des déremboursements. Ils ont un effet délétère sur les résultats du produit. Par ailleurs, les patients dépensent beaucoup de leur argent personnel dans les produits de santé, par ce fait, ils deviennent de plus en plus acteurs de leur santé. Ils peuvent choisir un produit selon sa réputation ou la marque et sont sensibles à une promotion directe à leur égard. Il faut dans ce cas développer des stratégies de communication et de promotion ciblant les patients. Une expertise dans ce domaine est nécessaire et n'est pas la stratégie développée en globale pour le produit. Néanmoins, le recours à un partenaire local peut être une opportunité si celui-ci possède une expertise pour cette promotion direct-to-customer.

Par ailleurs, la plupart des concurrents de Cyclo 3[®] sont des médicaments soumis à la prescription, se positionner sur un segment différent pourrait constituer une opportunité de croissance pour le produit. Un tel changement de positionnement est bien sûr à évaluer car le changement de message pourrait être mal perçu par les autres pays commercialisant le produit. Néanmoins, ce changement de statut a été opéré avec succès dans des pays comme la France. Le produit doit s'adapter à son environnement particulier et pourrait s'appuyer sur des synergies avec les autres produits du portefeuille Pierre Fabre.

Même si les médecins sont des facteurs importants comme driver de croissance, et que la promotion du produit reste très médicale, il ne faut pas exclure qu'un changement de statut pourrait représenter une opportunité, et pourrait, s'il est fructueux, servir de modèle pour les pays voisins confrontés à un marché similaire.

CONCLUSIONS

THESE SOUTENUE PAR : Mme Charlotte BRUNET

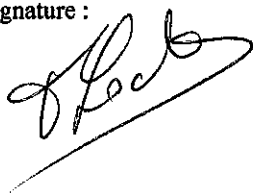
Cyclo 3 Fort® est un médicament dit mature car présent sur le marché depuis de nombreuses années. Indiqué dans le traitement de l'insuffisance veino-lymphatique, il a démontré son efficacité sur l'amélioration des symptômes, grâce à une action complète et rapide sur chacun des systèmes impliqués dans la pathologie. Il doit faire face à de nombreux challenges, dus à un environnement concurrentiel intense et aux mesures gouvernementales de déremboursement. Une analyse du marché et de son évolution est réalisée pour estimer l'importance de ces effets sur le chiffre d'affaire de Cyclo 3 Fort®. De nouvelles stratégies marketing doivent être envisagées pour s'adapter à ces contraintes. Le rôle des équipes de marketing global est de développer une stratégie qui pourra être appliquée dans tous les pays où Cyclo 3 Fort® est commercialisé, tout en permettant une adaptation locale. En tant que produit mature, les cibles de communication peuvent être variées, et concerner aussi bien les médecins prescripteurs, que les pharmaciens d'officines ou les patients. Une analyse des prescriptions permet de connaître les médecins prescripteurs du médicament Cyclo 3 Fort®. On peut constater que selon les pays, de grandes disparités existent. En particulier les orthopédistes polonais sont des prescripteurs importants, ce qui est un cas singulier en Europe. Ces analyses vont permettre aux forces de vente de concentrer leurs efforts sur une cible particulière. Dans certains pays, le statut du produit pourrait être remis en cause pour évoluer vers un statut OTC. En effet, une analyse concurrentielle met en évidence que certains concurrents, en particuliers les nouveaux entrants, focalisent leur communication sur des actions de mass marketing. Ceci est rendu possible par le statut OTC de leur produit. Par ailleurs, les patients sont de plus en plus acteurs de leur santé et sont sensibles à ce type de communication. Un tel changement de communication doit être étudié, afin de comprendre si l'entreprise possède les ressources internes nécessaires à une évolution de cet ordre.

La stratégie de lancement au Brésil doit être définie selon l'expérience marketing acquise dans les autres pays et tenir compte de l'environnement concurrentiel et réglementaire du

pays. Une analyse qualitative et quantitative des médicaments présents sur le marché est réalisée pour définir l'environnement concurrentiel de Cyclo 3 Fort®. Des hypothèses concernant le mode de commercialisation (en direct ou grâce à un acteur locale) sont aussi étudiées. La complexité du marché brésilien tend à encourager une commercialisation par un partenaire local. Enfin une analyse prévisionnelle des ventes permet d'estimer le chiffre d'affaire potentiel du lancement au Brésil, et de rendre une décision de go – no go sur ce marché.

Le Président de la thèse
Nom : **LOCHER**

Signature :



Vu et permis d'imprimer, Lyon, le **15 JUIN 2015**
Vu, la Directrice de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et
Biologiques, Faculté de Pharmacie

Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,


Professeure C. VINCIGUERRA

Abréviations

CA : Chiffre d'affaire

AMM : autorisation de mise sur le marché

IVLC : Insuffisance veino-lymphatique chronique

CF : Cumul Fixe

MAT : Moving annual total

KOL : Key Opinion Leader

GDP : Gross domestic product

Bibliographie

- 01, Acheson. «Management of haemorrhoids.» BMJ (2008): 380-3.
- 02, Perera. «Phlebotonics for haemorrhoids.» Cochrane Database Of systematic Reviews. 2012.
- 03, Kaidar-Person. «Haemorrhoidal disease: a comprehensive review.» Am Coll Surg (2007): 102-17.
- 04, Dodi. «Hemorrhoids.» Acta Endoscopica (2003): 389-99.
- 05, Lohsiriwat. «Hemorrhoids: from basic pathophysiology to clinical management.» World J Gastroenterol (2012): 2009-17.
- 06, Nisar. «Managing haemorrhoids.» Br Med J (2003): 847-51.
- 07, Alberts. «Abnormal uterine bleeding.» Am Fam Physician (2004): 1915-26.
- 08, Ely. «Abnormal uterine bleeding: a management algorithm.» J Am Board fam Med (2006): 590-602.
- 09, Archer. «Vascular dysfunction as a cause of endometrial bleeding.» Gynecol Endocrinol (2012): 688-93.
- 10, Elchalal. «Uterine biology and the intrauterine device.» Advanced Drug Delivery Reviews (1995): 151-64.
- 11, Nicolaides. «Management of chronic venous disorders of the lower limbs.» International Angiology (2007).
- 12, G, Marcelon. «Effect of Ruscus aculeatus on isolated canine cutaneous veins.» Gen Pharmac 1983: 103-6.
- 13, Bouskela. «Inhibitory effect of the Ruscus extract and of the flavonoid hesperidine methylchalcone on increased microvascular permeability induced by various agent in the hamster cheek pouch.» J Cardiovasc Pharmacol 1993: 225-30.
- 14, Thebault. «Studies concerning the activity of a phlebotonic agent.» Fortschr Med (1983): 1206-12.
- 15, Marcelon. «Effect of Ruscus on the adrenoreceptors of the canine lymphatic thoracic duct.» Phlebology (1988): 109-12.
- 16, Montes de Oca Narvaes. «Effectiveness of Fabroven/Cyclo 3 Fort in the functional symptomatology of chronic venous insufficiency of the lower limbs.» Revista Mexicana de Angiologia (2007): 77-7.
- 17, Parrado. «A study of the efficacy and tolerability of a preparation containing Ruscus aculeatus in the treatment of chronic venous insufficiency of the lower limbs.» Clin Drug Invest (1999): 255-61.
- 18, Guex. «Quality of life improvement in latin american patients suffering from chronic venous disorder using a combination of Ruscus aculeatus and hesperidin methylchalcone and ascorbic acid (quality study).» International Angiology (2010): 525-32.
- 19, Peralta. «Clinical and capillaroscopic evaluation in the treatment of chronic venous insufficiency with Ruscus aculeatus, hesperidin methylchalcone and ascorbic acid in venous insufficiency treatment of ambulatory patients.» Int Angiol (2007): 378-84.
- 20, Baujat. «The treatment of hemorrhoids: comparative trial of the action of rutosides and ruscus.» Gazette Médicale (1984): 29.
- 21, IMS Health. «IMS Pharmaceutical pricing & reimbursement concise guide.» IMS Health (2012).
- 22, The Brazilian Pharmaceutical. «Brazil Pharmaceutical Industry.» Brazil Pharmaceutical Industry (2012).
- 23, Business Monitor International. «Brazil: Pharmaceuticals & healthcare report.» Rapport. 2013.
- 24, ISI Emerging market, Compagn filings. «Marketline.» 2012. s.d.

25, Pierre Fabre Médicaments. Pierre Fabre. 1 Jan 2015. 1 Jan 2015 <www.pierre-fabre.com/fr/medicaments>.
Médicaments, Pierre Fabre. Pierre Fabre Médicaments. 1 JAN 2015. 1 JAN 2015
<www.pierre-fabre.com/fr/medicaments>.

BRUNET Charlotte

STRATEGIE MARKETING ET PROMOTION D'UN PRODUIT MATURE, CYCLO 3 ® FORT, DANS LE MONDE ET RECOMMANDATIONS STRATEGIQUES ET OPERATIONNELLES EN VUE D'UN LANCEMENT AU BRESIL

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2015, 71p.

RESUME

L'insuffisance veino-lymphatique est une affection qui tend à toucher un nombre croissant de patients à cause du vieillissement de la population. Cette pathologie qui affecte les systèmes capillaire, veineux et lymphatique touche principalement les membres inférieurs, mais peut aussi entraîner des maladies hémorroïdaires et des métrorragies.

Nous allons nous intéresser aux mécanismes physiopathologiques qui entraînent ces maladies pour ensuite aborder les traitements qui peuvent être proposés aux patients souffrant de ces pathologies.

Les médicaments veino-toniques, dont Cyclo 3 ® Fort commercialisé par Pierre Fabre, en font partie. Une revue de la littérature nous permettra de faire le point sur les études cliniques qui ont démontrées l'efficacité de Cyclo 3 ® Fort.

Cyclo 3 ® Fort est un médicament dit mature car présent sur le marché depuis de nombreuses années. Il doit faire face à de nombreux challenges, son environnement concurrentiel est intense et il est concerné par des mesures gouvernementales de déremboursement. De nouvelles stratégies marketing doivent être envisagées pour s'adapter à ces contraintes. Nous verrons quelles sont les stratégies marketing déployées par les équipes globales et locales. Enfin, une analyse environnementale du pays de commercialisation sera nécessaire pour définir les perspectives de développement.

L'ensemble de ces données nous permettrons de préparer le lancement du médicament au Brésil. La stratégie sera établie suite à un benchmark des concurrents présents sur le marché, à des hypothèses de commercialisation et à des prévisions de ventes. Des recommandations seront issues de ces analyses et permettront d'appuyer le lancement de Cyclo 3 ® Fort au Brésil.

MOTS CLES

Insuffisance veino-lymphatique chronique ; Cyclo 3 ® Fort ; Pierre Fabre ; Stratégie marketing ; Brésil

JURY

Mme BOUTOLLEAU Sonia
Mr. LOCHER François
Mme CHASSAIGNE Sophie
Mme LATOUR Clémentine

DATE DE SOUTENANCE

Vendredi 17 juillet 2015

ADRESSE DE L'AUTEUR

12, avenue Jean Jaurès
42110 FEURS