

THÈSE
pour l'obtention du
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue le 2 mars 2009
par Vincent Barreteau

**La dépression et le marché des antidépresseurs :
Physiopathologie et Stratégies Marketing
à travers le Cas d'Ixel®**

PRESIDENT :

M. Christian MERLE, Professeur de Pharmacie Galénique
UFR des Sciences Pharmaceutiques de Nantes

MEMBRES DU JURY :

M. Olivier GROVEL, Maître de Conférences de Pharmacognosie
UFR des Sciences Pharmaceutiques de Nantes
Melle Cécile GOURSSIES, Docteur en Pharmacie

Table des Matières

1	INTRODUCTION.....	3
2	LA DEPRESSION ET SES TRAITEMENTS	6
2.1	DEFINITION	6
2.2	ETIOLOGIE.....	6
2.3	EPIDEMIOLOGIE.....	7
2.4	DIAGNOSTIC MEDICAL.....	8
2.5	LES TRAITEMENTS ET LEUR EVOLUTION	9
3	CHALLENGES STRATEGIQUES DE MILNACIPRAN	10
3.1	LE MARCHE DE LA DEPRESSION	10
3.1.1	<i>Les Menaces</i>	10
3.1.2	<i>Les Opportunités</i>	14
3.2	ANALYSE DE LA CONCURRENCE SUR LA DEPRESSION	16
3.2.1	<i>Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS)</i>	16
3.2.1.1		17
3.2.1.2	Paroxetine.....	17
3.2.1.3	Sertraline	18
3.2.1.4	Citalopram.....	19
3.2.1.5	Escitalopram.....	19
3.2.1.6	Fluoxetine.....	20
3.2.2	<i>Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrenaline(IRSN)</i>	26
3.2.2.1	Venlafaxine	26
3.2.2.2	Duloxetine	27
3.2.3	<i>Antidépresseurs atypiques</i>	29
3.2.3.1	Mirtazapine.....	29
3.2.3.2	Bupropion.....	29
3.2.3.3	Tianeptine.....	29
3.2.4	<i>Antidépresseurs tricycliques (ATC)</i>	33
3.2.5	<i>Futurs concurrents</i>	33
3.2.5.1	Desvenlafaxine	33
3.2.5.2	Agomelatine	34

3.2.5.3	Saredutant.....	34
3.3	LES MEDECINS PRESCRIPTEURS	34
3.3.1	<i>Leurs habitudes de prescription</i>	34
3.3.2	<i>Leur opinion d'Ixel® d'après l'étude TNS Healthcare 2006</i>	36
3.4	CONCLUSION : SWOT D'IXEL	39
3.4.1.1	Forces	39
3.4.1.2	Faiblesses	39
3.4.1.3	Opportunités	40
3.4.1.4	Menaces.....	40
4	STRATEGIE MARKETING DE MILNACIPRAN	40
4.1	STRATEGIE	40
4.2	GENERALITES SUR LES MODES DE DISTRIBUTION DU PRODUITS A L 'ETRANGER	42
4.2.1	<i>L'exportation indirecte</i>	42
4.2.2	<i>L'exportation directe</i>	42
4.2.3	<i>La cession de licence</i>	43
4.2.4	<i>Le partenariat</i>	43
4.2.5	<i>L'investissement direct (filiale)</i>	43
4.3	STRATEGIE D'IMPLANTATION D'IXEL®	44
4.3.1	<i>L'investissement direct (Filiale)</i>	44
4.3.2	<i>L'export direct</i>	45
4.3.2.1	Partenaires locaux	45
4.3.2.2	Partenaire global - Janssen-Cilag	48
4.3.3	<i>Patient flow</i>	55
5	PLAN D'ACTION DANS LES PAYS CONCERNES PAR LE PARTENARIAT.....	58
5.1	LES FORCES EN PRESENCE DANS LES PAYS D'EUROPE DE L'EST	58
5.1.1	<i>La Russie</i>	58
5.1.2	<i>L'Ukraine</i>	60
5.1.3	<i>La Pologne</i>	61
5.1.4	<i>Adaptation de la stratégie internationale</i>	62
5.1.5	<i>Stratégie de communication</i>	63
5.2	POSITIONNEMENT	64
5.3	TACTIQUE ET PLAN D'ACTION	65

5.3.1	<i>Le Guide de Campagne</i>	65
5.3.2	<i>Le World of milnacipran</i>	66
5.3.3	<i>L'Aide de visite</i>	67
5.3.4	<i>Documents remis au médecin</i>	70
5.3.4.1	La Monographie d'Ixel®	70
5.3.4.2	Les Highlights	70
5.3.4.3	Les publications.....	71
5.3.4.4	Insights into depression	72
5.3.4.5	Good prescribing information	72
5.3.4.6	Document patient - médecin	74
5.3.5	<i>Documents d'environnement</i>	75
5.3.5.1	Le Site Psy-World.com	75
5.3.5.2	Milnacipran World Newsletter.....	76
5.3.6	<i>Les Evénements</i>	77
6	CONCLUSION	78
6.1	LES AVANTAGES DE CE PARTENARIAT	78
6.2	LES INCONVENIENTS POTENTIELS	80
6.3	CONCLUSION	82
7	BIBLIOGRAPHIE	83

1 INTRODUCTION

Le marketing pharmaceutique est en mutation depuis plusieurs années. Auparavant, les laboratoires vivaient au rythme des innovations pharmaceutiques et des mouvements de parts de marché liés aux lancements de nouveaux médicaments et fusions-acquisitions. Depuis, les marchés se sont ouverts et la promotion des médicaments s'est vue très encadrée. Il faut noter également la baisse des revenus liés aux grandes classes thérapeutiques (hypertension, cholestérol, antibiotiques, anti-ulcéreux, antidépresseurs...) suite à l'arrivée de génériques 30 à 50% moins chers que les gouvernements favorisent à grand renfort de marketing auprès des médecins prescripteurs, des pharmaciens dispensateurs et des patients utilisateurs. En conséquence, on note un durcissement de la concurrence, de nouveaux regroupements de laboratoires et la disparition d'autres.

Pour les laboratoires, l'innovation devient désormais cruciale. Toutefois, les pouvoirs publics sont devenus plus exigeants vis-à-vis des innovations thérapeutiques depuis qu'ils ont été échaudés par le retrait mondial de certaines molécules pour lesquelles ils avaient donné une autorisation de mise sur le marché (AMM) – le cas de l'anti-inflammatoire Vioxx®, retiré en 2004 après plusieurs cas d'infarctus du myocarde et d'accidents vasculaires cérébraux, est encore dans toutes les mémoires. Au nom du principe de précaution, les instances de santé publique demandent désormais des essais cliniques plus nombreux et de plus grande échelle, ce qui augmente le budget de recherche clinique pour les laboratoires. Une fois les procédures d'enregistrement passées avec succès, les négociations s'engagent alors concernant le taux de remboursement et le prix de vente du médicament. Qui plus est, le taux et le prix peuvent être revus à la baisse par le gouvernement en cas de dépassement du volume de vente prévu ou de la posologie prescrite par rapport à celle autorisée dans l'AMM.

Les laboratoires ont pris en considération ces modifications du marché et les stratégies marketing ont évolué en conséquence. Outre la nécessité pour les grands groupes pharmaceutiques de développer de nouvelles molécules à fort potentiel de vente, il faut désormais assurer leur lancement rapide et efficace (en terme de revenus) : l'innovation ou les qualités intrinsèque d'un médicament ne suffisent plus à en assurer la réussite. Les facteurs clés de succès ne sont plus nécessairement le fait d'être le premier entrant sur un marché ou d'être une molécule révolutionnaire. Le cas de Tahor® (atorvastatine) en est un exemple frappant : le marché des hypocholestérolémiants est à maturité, de nombreuses molécules très performantes existent, pourtant ce médicament arrivé tardivement connaît un succès

considérable. Inversement, un produit pourtant prometteur peu se révéler décevant en terme de parts de marché. La différence tient à l'importance accordée au marketing qui exerce désormais une influence déterminante sur le positionnement du produit, son lancement et sa durée de vie.

Le marketing intervient bien en amont du lancement de la molécule, souvent plusieurs années avant, lors des phases de son développement. Ce pré-marketing consiste essentiellement en des études de marché et des rencontres avec des leaders d'opinion (professionnels, industriels, patients, systèmes de santé), de manière à appréhender les besoins médicaux restés encore sans réponse, le potentiel du marché et la concurrence. Ces données permettent de mieux orienter les équipes de recherche et développement (R&D) quant à la sélection des futures molécules en développement, à la définition de leur profil par rapport aux besoins médicaux recueillis et aux opportunités du marché, et à leur positionnement futur. Le risque, en ne suivant pas cette démarche transversale entre le marketing et la R&D, est de lancer un médicament avec un profil qui ne lui permettrait pas un positionnement optimal, ce qui est ensuite très difficile à modifier pour les chefs de produits quels que soient leurs efforts. Cette promotion en amont de la commercialisation des produits doit également être relayée par les visiteurs médicaux. Une des clés du succès est l'importance de la préparation et du suivi des forces de vente, en plus de son déploiement massif.

Les cibles du marketing ont aussi évolué : les professionnels de santé ne sont plus les seuls à être courtisés. De part son accès grandissant à l'information médicale (sites spécialisés, associations, presse de vulgarisation scientifique...), les exigences des patients en matière de santé se sont accentuées et les laboratoires tiennent désormais compte de leurs attentes (surtout quand la publicité grand public est autorisée pour les médicaments, comme c'est le cas aux Etats-Unis). La création de réseaux, d'observatoires permet de diffuser des informations auprès des patients et de tisser des liens avec eux.

De même, la promotion auprès des professionnels ne se limite plus à une simple présentation de la gamme de produits. Des sites spécialisés, aux centre d'appels téléphoniques, en passant par les contacts email pour obtenir des réponses à des interrogations, les services se développent pour sécuriser et accompagner le professionnel dans son activité quotidienne et ainsi promouvoir l'image du laboratoire dans sa globalité. Un exemple de ce type de communication est le site psy-world.com lancé par le Laboratoire Pierre Fabre. Consacré à la psychiatrie, il se décline en plusieurs parties proposant un contenu destiné aux professionnels de ce domaine : publications, outils de diagnostic, congrès et événements...

Milnacipran est une molécule développée dans les années 1990 par le Laboratoire Pierre Fabre. Antidépresseur d'une nouvelle classe thérapeutique, les Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline, il est lancé en France en 1997 dans la dépression avec un succès mitigé, victime semble-t-il d'un manque de partenariat entre le département marketing et celui de la R&D. Son lancement s'est ensuite poursuivi dans les pays européens, mais pas aux Etats-Unis où les procédures d'enregistrement auprès de la Food and Drug Administration (FDA) requièrent que les essais cliniques soient menés sur le territoire américain. Compte tenu des budgets nécessaires à l'élaboration de ces essais cliniques, le Laboratoire Pierre Fabre ne pouvait pas se lancer à l'assaut du marché américain et s'est tourné vers le Japon, marché moins concurrentiel mais cependant lucratif.

Le brevet de milnacipran est tombé dans le domaine public depuis peu mais seuls deux compagnies (en Chine et au Chili) produisent son générique, sans doute car les parts de marché de cet antidépresseur ne sont pas assez attractives pour les grosses industries spécialisées dans le générique (comme Sandoz ou Merck), quand bien même son mode de fabrication ne représente pas un obstacle (contrairement à d'autres médicaments, comme Lovenox®, une héparine de bas poids moléculaire sortie en 1993, dont le processus de fabrication complexe retient l'arrivée des génériques).

Le mécanisme d'action du milnacipran est également intéressant sur les douleurs neurologiques. Cette activité a été exploitée pour gérer le cycle de vie de ce produit et actuellement, elle est en phase III de développement dans le cadre d'une indication différente de celle de la dépression : la fibromyalgie.

La stratégie marketing 2007 de milnacipran doit tenir compte des capacités financières et humaines du groupe Pierre Fabre, lesquelles sont moindres que celles d'un groupe comme Pfizer. J'ai choisi d'étudier les éléments décisionnels qui ont abouti à un partenariat avec une autre entreprise pharmaceutique dans la stratégie marketing de cet antidépresseur et également d'en étudier l'impact financier. Pour le Laboratoire Pierre Fabre, les enjeux d'une bonne stratégie sont d'autant plus importants que depuis deux ans, aucune nouvelle molécule n'est venue renforcer la position du groupe sur le marché pharmaceutique.

2 LA DEPRESSION ET SES TRAITEMENTS

Les données qui sont développées ci-dessous sont tirées de publications et d'interviews réalisées auprès d'un panel de médecins généralistes, psychiatres et praticiens hospitaliers.

2.1 DEFINITION

Le Manuel Diagnostique et Statistique des maladies psychiatriques, 4^{ème} édition (MDS-IV), définit la dépression comme une modification de l'humeur caractérisée par au moins un épisode dépressif majeur clinique sans historique d'épisode maniaque, hypomaniaque ou association des deux ¹.

Les problèmes les plus fréquemment évoqués dans le cabinet d'un médecin généraliste ou d'un psychiatre, et qui conduisent au diagnostic de dépression, sont l'humeur dépressive (80%), la perte d'intérêt (75%), les problèmes de sommeil (72%) et la fatigue (60%)².

Chez certaines personnes, les accès dépressifs représentent des épisodes isolés séparés entre eux par plusieurs années sans rechute et étroitement liés à des événements sombres de leur vie (divorce, chômage, perte d'un être cher...). Pour d'autres personnes, ces épisodes sont plus nombreux et leur fréquence de réapparition augmente avec l'âge. De l'avis des médecins, dans la majorité des cas, les personnes qui ont eu une dépression en auront plus d'une autre au cours de leur vie. Ce sentiment est conforté par plusieurs études selon lesquelles une personne qui fait une dépression a entre 50 et 60% de risque d'en faire une deuxième et une personne qui en fait une deuxième ou une troisième a respectivement 70% et 90% de risque de faire une nouvelle dépression au cours de sa vie.

2.2 ETIOLOGIE

Le consensus scientifique actuel sur la dépression est que cette pathologie consiste en une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux de même que d'autres maladies dont les causes sont multifactorielles, telles les pathologies cardiaques qui sont liées à la consommation de tabac, l'hypertension artérielle, l'obésité et encore bien d'autres facteurs³.

La dépression est une maladie très hétérogène dans ses manifestations et plusieurs neurotransmetteurs interviennent dans la cascade d'événements conduisant à cette pathologie. En particulier la noradrénaline et la sérotonine : selon les symptômes évoqués par le patient,

la dépression apparaît comme étant plutôt liée à un déficit en sérotonine ou en noradrénaline, voire les deux combinés (figure 1).

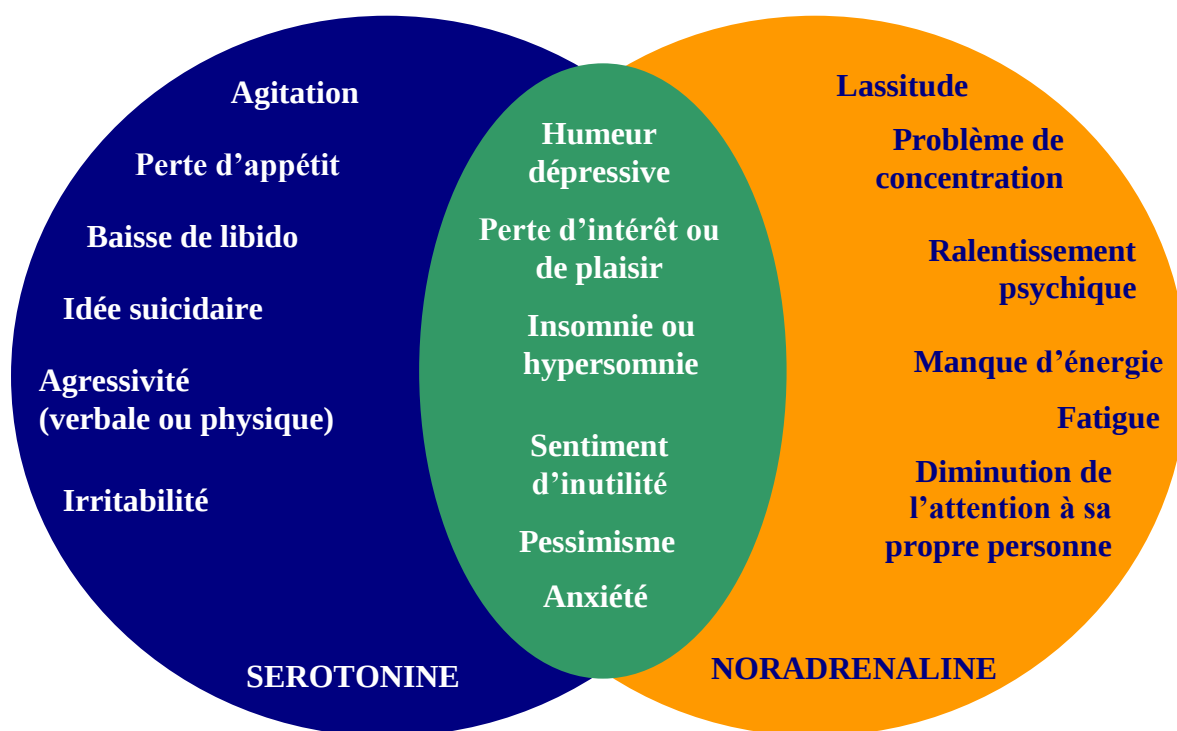


Figure 1 : Symptômes de la dépression selon les déplétions en neurotransmetteurs

2.3 EPIDEMIOLOGIE

La dépression est une pathologie dont la prévalence se situe entre 5 et 12% de la population âgée de plus de 15 ans dans les 7 marchés pharmaceutiques majeurs que sont les Etats-Unis, la France, l'Allemagne, l'Italie, l'Espagne, l'Angleterre et le Japon (tableau 1).

Tableau 1 : Prévalence des cas de dépression pour 2004, 2009 et 2014. ⁴

Région	2004	2009	2014
Etats-Unis	15 883 870	16 713 024	17 410 040
Europe	23 538 173	23 792 958	23 904 650
Japon	1 368 614	1 389 625	1 386 855
Total	40 790 657	41 895 607	42 701 545

Source : Decision Resources – Major Depression – Janvier 2006

Selon l'étude TNS Healthcare, menée auprès de praticiens de 6 pays différents en 2006, la dépression se retrouve plus fréquemment, au sein de leur clientèle, chez un patient :

- de sexe féminin (70%), surtout en l'absence d'activité professionnelle ;
- ayant déjà eu un épisode dépressif (50%) ;
- hospitalisé pour dépression ou ayant fait une tentative de suicide ;
- divorcé ou rencontrant des difficultés professionnelles ou financières ;
- présentant un passé médical lourd ou d'autres pathologies psychiatriques (33% ;
- ayant un historique familial de dépression (33%) ;
- dont l'humeur dépressive s'accompagne de troubles du sommeil, de fatigue, de perte d'intérêt et de troubles de la concentration qui persistent souvent plusieurs mois après le début du traitement ;
- présentant également des problèmes d'anxiété persistant.

2.4 DIAGNOSTIC MEDICAL

Approximativement 75% des patients dépressifs consultent en premier lieu leur médecin généraliste et, une fois diagnostiqués, poursuivent le traitement sous sa surveillance. Lorsqu'un patient dépressif consulte un psychiatre, c'est soit par désir d'intimité, soit sur recommandation de leur médecin généraliste suite à une dépression réfractaire au traitement engagé. Toutefois, ces patients ne prennent la décision de consulter qu'à partir du moment où les symptômes de leur dépression constituent un handicap par rapport à leur activité professionnelle ou leur environnement familial. Ils sont donc déjà en dépression modérée à sévère.

Selon de récentes études publiées en Europe et aux Etats-Unis en 2005, les médecins généralistes diagnostiquent une dépression chez 50 à 60% de ces patients déprimés se présentant dans leur cabinet. Toutefois, seuls 15 à 20% des patients diagnostiqués reçoivent le traitement minimal adéquat (qu'il soit médicamenteux ou comportemental) pour les soigner efficacement. Traités par un psychiatre, environ 50% des patients dépressifs reçoivent un traitement adéquat pour leur pathologie ⁴. Cette différence s'explique par un meilleur suivi des patients après la mise en place du traitement et par une meilleure communication avec ce dernier sur le mode d'action et les effets indésirables des antidépresseurs, ce qui améliore l'observance du patient à son traitement.

Il est à noter que le taux de diagnostic a augmenté depuis 2004 où environ 42 à 50% de patients dépressifs étaient diagnostiqués (traités ou non). L'éducation des médecins généralistes aux symptômes d'une dépression et la déculpabilisation des patients vis-à-vis de

cette pathologie a améliorer la relation médecin-patient et ainsi le taux de diagnostic. Mais ce dernier concerne surtout les dépressions modérées à sévères. En effet, une dépression mineure est plus difficile à diagnostiquer car ses symptômes plus discrets ne modifient pas drastiquement le quotidien du patient. Ce dernier se verra donc souvent prescrire des fortifiants pour sa fatigue, voire un léger anxiolytique ou somnifère pour ses troubles du sommeil, mais pas d'antidépresseur, laissant ainsi la dépression évoluer à bas bruit.

2.5 LES TRAITEMENTS ET LEUR EVOLUTION

Dans les années 1960, les observations cliniques des propriétés antidépessives d'un antituberculeux (l'iproniazide) et d'un médicament originellement développé pour traiter la schizophrénie (l'imipramine) ont abouti à l'élaboration des 2 premières classes d'antidépresseurs : les Antidépresseurs Tri-Cycliques (ATC) et les Inhibiteurs de la MonoAmineOxydase (IMAO, abandonnés depuis en raison de leurs interactions médicamenteuses et alimentaires).

Les ATC inhibent la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline mais également une variété d'autres récepteurs engendrant ainsi des effets indésirables cholinergiques (sécheresse buccale, constipation, rétention urinaire, troubles de la vision), adrénergiques (hypotension orthostatique, vertiges, sédation) et histaminiques (sédation, prise de poids). Par ailleurs, cette classe provoque des troubles de la fonction cardiaque et est fatale en cas d'overdose volontaire de la part du patient.

Une fois l'origine pharmacologique des effets indésirables des ATC établie, la recherche s'est concentrée sur l'élaboration d'inhibiteurs sélectifs de la recapture afin d'augmenter la tolérance des futurs médicaments. Le neurotransmetteur qui a bénéficié de ces recherches est la sérotonine car on pensait alors que l'augmentation des taux de noradrénaline serait susceptible d'entraîner des troubles cardiaques. Dans les années 1980, la classe des ISRS (Inhibiteur Spécifique de la Recapture de la Sérotonine) est lancée. Les deux premières molécules (zimelidine et indalpine) sont abandonnées en raison de leurs effets toxiques, mais cela n'empêche pas le succès de cette classe et fluoxétine (Prozac®) est encore aujourd'hui l'antidépresseur le plus prescrit dans le monde. La gamme des ISRS comporte fluvoxamine, paroxétine, sertraline, citalopram et plus récemment escitalopram, dont les profils pharmacologiques sont similaires avec toutefois de subtiles mais significatives différences en terme d'indications thérapeutiques⁵.

Les ISRS sont mieux tolérés que les tricycliques puisque leurs effets indésirables se réduisent à une stimulation excessive des récepteurs sérotoninergiques cérébraux et périphériques :

agitation, anxiété, troubles paniques, insomnie, troubles sexuels (baisse de la libido, anorgasmie, absence d'éjaculation), nausées, troubles digestifs, diarrhée, migraine. En revanche, la plupart sont métabolisés par les enzymes hépatiques du complexe cytochrome P450, ce qui contre-indique leur utilisation avec de nombreux médicaments (antihypertenseurs, antiarrhythmiques, antibiotiques, antiviraux, antiulcéreux, antiasthmatiques, anxiolytiques, antipsychotiques...).

A la fin des années 1990, il devient évident que l'augmentation des taux de noradrénaline présente un effet antidépresseur. La démonstration en avait pourtant été faite pendant plus de 30 ans par les ATC. L'idée que « deux actions valent mieux qu'une » fait son chemin et la recherche se lance sur l'élaboration de molécules inhibant la sérotonine et la noradrénaline, exclusivement. En 1994, le premier IRSN (Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline), venlafaxine, est lancé. Suivront milnacipran et duloxetine. Mirtazapine appartient également à cette classe bien que son mécanisme d'action diffère légèrement des trois autres.

Actuellement, les recherches continuent pour développer de nouveaux antidépresseurs. La dopamine est la troisième monoamine à jouer un rôle dans le développement d'une dépression et une nouvelle classe d'antidépresseurs pourrait voir le jour, qui inhiberaient sélectivement la sérotonine, la noradrénaline et la dopamine.

3 CHALLENGES STRATEGIQUES DE MILNACIPRAN

3.1 LE MARCHE DE LA DEPRESSION

3.1.1 LES MENACES

Les trois axes standards du traitement de la dépression restent les médicaments, la psychothérapie et, dans les cas les plus sévères, la thérapie par électrochoc ou la stimulation du nerf vague. Toutefois, les traitements chimiques restent la panacée, et la psychothérapie est recommandée lorsque le médecin juge nécessaire un encadrement du patient par un spécialiste.

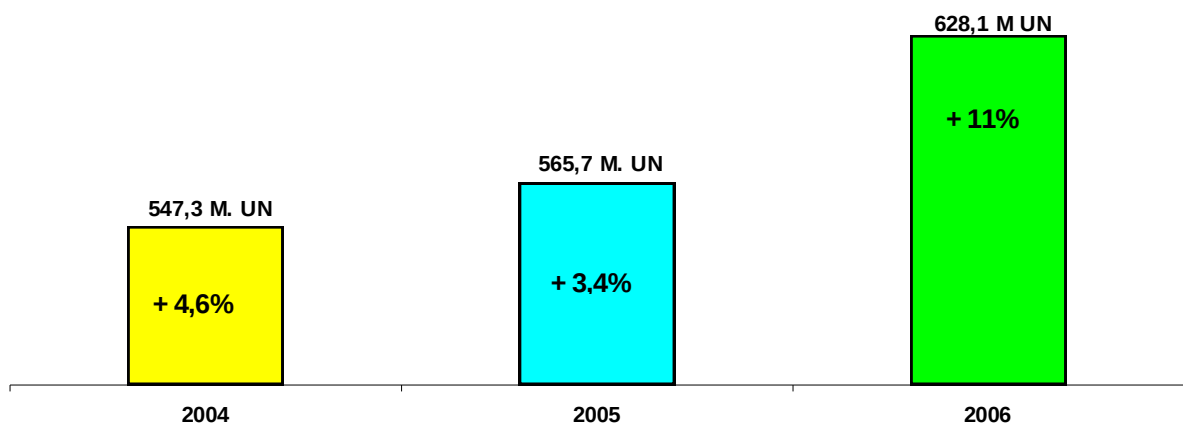
Les antidépresseurs actuels font face à de multiples challenges, à commencer par les recommandations émises par les agences gouvernementales de santé :

- la Food and Drug Administration (FDA) a demandé l'apposition, sur les boîtes des médicaments de cette classe, d'un cadre noir recommandant la surveillance des enfants et des adolescents prenant ces traitements en raison des risques de majoration

de la dépression et des tentatives de suicide. Cette mise en garde s'étendra bientôt aux adultes après qu'une analyse des essais cliniques antérieurs a montré que les tentatives de suicides étaient plus nombreuses sous antidépresseurs que sous placebo chez les patients de plus de 25 ans ;

- en juin 2005, la FDA a renforcé ses mêmes mises en garde en demandant leur inscription sur les notices des médicaments ;
- en avril 2005, l'Agence Européenne des Médicaments (AEME) a rendu une analyse concernant l'utilisation d'ISRS et d'IRSN chez les enfants et les adolescents. Elle recommande que ces antidépresseurs ne soient pas prescrits à cette population en raison de leur proportion à développer chez eux l'agressivité, l'hostilité et les tentatives de suicide.

Ces recommandations, largement diffusées, n'ont pas refroidi pour autant le marché des antidépresseurs (3,4% de hausse en 2005 contre 4,6% en 2004) et la majorité des médecins interrogés sur le sujet pensent que la presse a surestimé ces précautions d'emploi. Certains vont même jusqu'à expliquer que tous les antidépresseurs augmentent sensiblement le risque d'idées suicidaires.



Sources : Données IMS – marché N6A, 19 pays.

Figure 2 : Marché International des Antidépresseurs en Million d'Unités (M. UN) ⁶

Ce qu'il faut considérer c'est le rapport bénéfice / risque entre la l'amélioration de la dépression et le risque suicidaire. Si certains antidépresseurs sont effectivement déconseillés pour des patients ayant des idées suicidaires, d'autres, en revanche, sont recommandés pour

ce type de patients car le ratio bénéfice / risque est en faveur d'une amélioration des symptômes dépressifs (dont les idées de mort font alors partie).

Autre challenge, les génériques vendus 30 à 50% moins chers que le médicament original (ou princeps). Les gouvernements font pression sur les médecins pour qu'ils prescrivent ces génériques et sur les pharmaciens pour qu'ils les substituent au princeps. Par ailleurs, selon les pays, le gouvernement n'est pas le seul à faire pression sur les prescripteurs. Aux Etats-Unis, certaines assurances privées demandent à leurs assurés de payer la différence entre le prix du générique et celui du médicament prescrit, voire même ne remboursent que certains médicaments, inscrits sur une liste pré-établie. Le patient influence donc son médecin dans le choix du traitement s'il ne peut pas se permettre d'importantes dépenses pour sa santé. En France, la réforme du parcours médical de santé a également un retentissement : jusqu'à 26 ans, les patients peuvent consulter directement un psychiatre ou neuropsychiatre, le parcours de soin sera quand même considéré comme coordonné. En revanche, passé 26 ans, les patients doivent passer par leur médecin généraliste s'ils souhaitent consulter un psychiatre pour dépression et être remboursé de manière optimale ⁷. Or la majorité des généralistes ne réfère un patient dépressif à un psychiatre qu'en cas de dépression sévère et réfractaire aux traitements. Et les médecins généralistes n'ont pas tout à fait les mêmes habitudes de prescription que les psychiatres (voir chapitre 3.3).

En Allemagne, la pression exercée sur les médecins est très directe : s'ils dépassent l'enveloppe budgétaire de prescription qui leur est allouée, ils doivent rembourser eux-mêmes. De ce fait, leurs habitudes en terme de prescription sont très conservatrices et plutôt en faveur des génériques, des ATC et de la mirtazapine.

Au Japon, la tendance est également aux contrôles des dépenses de santé. La participation des patients s'est accrue de 10% en 2005, responsabilisant les japonais vis-à-vis des coûts de leur traitement, sans pour autant que cela devienne un frein à leur accès aux soins ou que les génériques soient utilisés systématiquement.

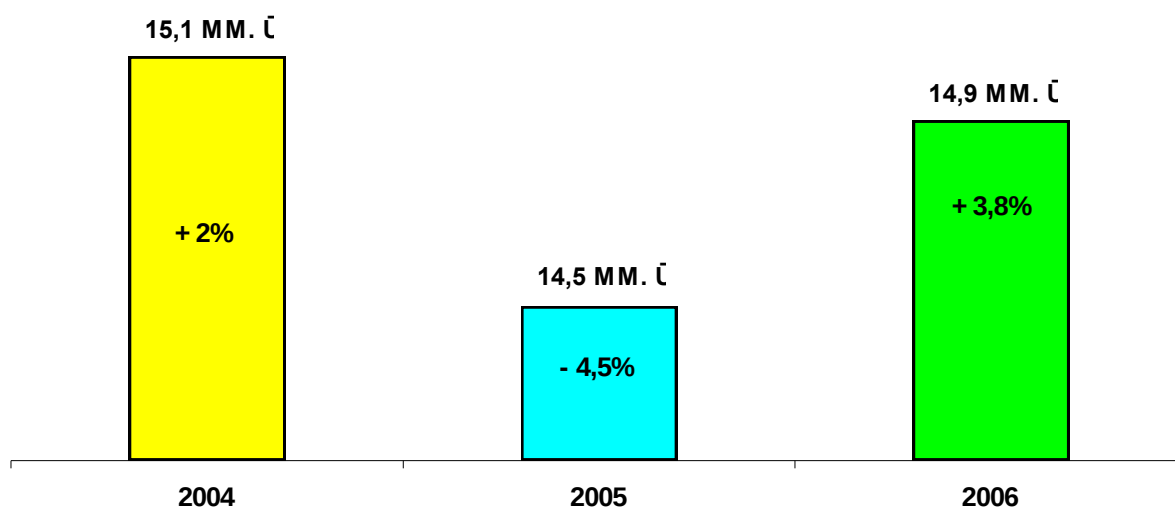
En Italie et en Espagne, la pression ne s'exerce pas sur les médecins mais directement auprès des industries pharmaceutiques. Par exemple, si le volume des ventes d'un médicament dépasse une limite fixée par l'assurance maladie italienne, son prix est réduit (jusqu'à 10%). Le Zoloft® de Pfizer fait partie des neuf médicaments qui ont subi ce sort en 2004.

En Angleterre, les médecins sont influencés par les lignes directrices émises par le National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) sur les traitements à instaurer en première intention et leur durée. Ainsi, venlafaxine (un IRSN) n'est préconisé qu'en troisième intention, après deux ISRS infructueux (beaucoup moins chers) et sous surveillance

cardiovasculaire en raison des effets nocifs de cette molécule sur la tension artérielle et le rythme cardiaque.

Conséquences pour le marché des antidépresseurs : une baisse du CA (notamment en 2005) alors que le volume des ventes augmente.

La pénétration des génériques est particulièrement rapide aux Etats Unis (3 à 4 mois), alors qu'en Europe, elle s'effectue en 3 à 4 ans. Le marché américain représente 49% du marché mondial. Lorsqu'un blockbuster perd son brevet sur ce marché, la baisse de chiffre d'affaire engendrée influence l'ensemble du marché très rapidement.



Sources : IMS – marché N6A, 19 pays

Figure 3 : Marché International des Antidépresseurs en Milliards d'Euros (MM. €) ⁶

Comme beaucoup d'autres classes de médicaments, les antidépresseurs sont menacés par les contrefaçons. Cela ne concerne pas que le tiers-monde : à trois reprises depuis le début de l'année 2007, on a découvert des lots de faux médicaments sur les rayons de véritables pharmacies aux Pays-Bas et surtout au Royaume-Uni. L'Afssaps a dressé le « portrait-robot » des contrefaçons qui menacent le plus, à court terme, les pays développés, dont l'Europe. Le critère est d'abord celui de la valeur marchande. De même que les faux monnayeurs évitent de se fatiguer à imprimer de très grosses coupures (trop surveillées) ou de très petites (pas rentables), les faussaires du médicament se concentrent sur le milieu de gamme : pas d'aspirine ou de génériques, ni de médicaments récents et sophistiqués, aux tarifs très élevés et à l'usage réduit, au marché trop restreint. Pour les faussaires, le cœur de cible est le « blockbuster », un médicament de prix intermédiaire, au spectre d'utilisation très large, bénéficiant d'un important marché et dont les brevets ne sont pas encore tombés dans le

domaine public. Ces blockbusters se trouvent dans des classes thérapeutiques telles que les antidépresseurs, les anticoagulants (ex : Plavix), les hypocholestérolémiants ou certains neuroleptiques destinés aux schizophrènes. Les conséquences de leur utilisation par les patients peuvent parfois être dramatiques car certaines de ces contrefaçons contiennent des produits toxiques.

Les principaux producteurs de contrefaçons sont essentiellement localisés en Chine et en Inde. On estime aujourd'hui que les faux médicaments, en hausse constante, représentent 10% des 500 milliards de dollars du marché pharmaceutique mondial. Ces recettes proviennent essentiellement du tiers-monde et des ventes sur internet. Diverses études de l'OMS au Vietnam, au Cambodge et au Cameroun ont révélé que 50 % à 70 % des produits antimalaria commercialisés sur les marchés locaux étaient dépourvus de toute substance active. Dans des pays nettement plus développés (comme la Russie et les Etats-Unis) aux circuits pharmaceutiques moins structurés que ceux de l'Union européenne, le taux des médicaments contrefaits se situe aux alentours de 10%⁸.

Enfin, les budgets de Recherche et Développement (R&D) et de promotion sont en très forte hausse. Le coût de mise sur le marché d'une nouvelle molécule se situe aux alentours de 850 millions d'euros à l'international. Ce niveau de dépense s'explique par la sophistication du processus de recherche et surtout par l'augmentation du niveau d'exigence des autorités d'enregistrement (essais cliniques à grande échelle et pour certains pays, comme les Etats Unis et le Japon, obligation de réaliser les essais cliniques sur le territoire). Les coûts de promotion sont proportionnels à la taille de l'entreprise et à la stratégie poursuivie.

3.1.2 *LES OPPORTUNITES*

Le marché des antidépresseurs est encore en croissance. Il bénéficie de la croissance du marché pharmaceutique global, laquelle s'explique par le fait que la santé est considérée dans les pays occidentaux comme un bien supérieur. Ces pays consacrent en moyenne 8% du PIB aux dépenses de santé. En 2001, les Etats-Unis arrivaient en tête avec 13,9% du PIB, puis venaient la Suisse (10,9%), l'Allemagne (10,7%) et la France (9,5%). La progression des dépenses de santé s'explique d'une part, par la diffusion de techniques médicales modernes, et d'autre part, par l'accroissement des dépenses en produits pharmaceutiques. Ces dernières représentent en moyenne plus de 10% des dépenses totales de santé dans la quasi-totalité des pays occidentaux (plus de 20% en France et en Italie).

Par ailleurs, même si les dépressions ne sont diagnostiquées que dans 50% des cas, les antidépresseurs sont en revanche largement prescrits. En effet, nombre d'entre eux possèdent

des indications dépassant le registre de la dépression et sont prescrits pour de l'anxiété, des troubles paniques ou autre. Ainsi, les médecins interrogés dans l'étude TNS Healthcare déclarent traiter entre 75 et 91% de leurs patients dépressifs avec des antidépresseurs.

D'autre part, depuis les années 1980 et le lancement du Prozac®, les généralistes sont mieux informés des symptômes d'une dépression, comme le sont les patients et il s'est même développé un phénomène de mode autour de certains antidépresseurs très médiatisés (comme le Prozac® ou le Zoloft® utilisé par l'acteur principal Tony Soprano de la série américaine éponyme).

Autre opportunité, les facteurs démographiques : la population mondiale s'accroît, les classes moyennes se développent dans les pays nouvellement industrialisés, la population des pays développés vieillit et son espérance de vie augmente, tout comme l'importance qu'elle apporte aux modèles de mieux-être.

Par ailleurs, il existe des barrières d'entrée très fortes dans ce marché :

- les réglementations publiques qui influencent toute la filière : mesures de contrôle de fabrication, droit des brevets, publicité, procédures publiques d'enregistrement et de mise sur le marché, fixation des prix (pouvant aller de la liberté « négociée » à l'encadrement administratif) ;
- le coût de la R&D et de la promotion.

En orientant les coûts de R&D sur la phase IV (pharmacovigilance, étude post-AMM), les entreprises ont la possibilité d'allonger la durée de vie du brevet de leur molécule soit en étendant les indications de la molécule, soit en hyper-segmentant les gammes. Cette stratégie anti-générique (qui a malgré tout un coût non négligeable) est très utilisée dans la classe des antidépresseurs :

- les indications autres que la dépression sont principalement l'anxiété et les phobies sociales (voir tableau 2) ;
- le médicament initial est décliné en différents dosages (ex : Effexor® en France existe à 37,5, 50 et 75 mg) et en différentes formes galéniques (Deroxat® et Prozac® existent en comprimé et en solution buvable).

Compte tenu des coûts de R&D et de promotion, et de la nécessité pour ces entreprises d'accroître leurs portefeuilles de produits (afin de rester compétitives), une alliance avec un autre laboratoire peut devenir une opportunité. Différents types d'accords existent :

- partenariats pour le développement d'une molécule (partage des coûts de R&D) et sa commercialisation future ;

- partenariats commerciaux à l'étranger (internationalisation) pour devenir un acteur global et commercialiser les molécules au niveau mondial ;
- partenariats commerciaux de type comarketing (le produit est alors vendu sous deux noms de marque différents) ou copromotion (le nom du produit reste le même pour les deux laboratoires qui s'associent) dans le but d'enrichir le portefeuille produit ou de bénéficier d'un réseau commercial plus important.

Enfin, pour les entreprises de taille moyenne et modeste (moins de 12 milliards de dollars de CA annuel), les marchés de niche (celui des médecins spécialistes) restent accessibles car ils nécessitent une force de vente moins importante pour la promotion et ils n'intéressent pas les « Big Pharma » (revenus trop faibles par rapport à ceux de leurs blockbusters). En outre sortir une molécule « blockbuster » demande des fonds très importants (en R&D mais surtout en promotion) que ces entreprises ne possèdent souvent pas.

3.2 ANALYSE DE LA CONCURRENCE SUR LA DEPRESSION

3.2.1 INHIBITEURS SELECTIFS DE LA RECAPTURE DE LA SEROTONINE (ISRS)

La majorité des ISRS sont désormais disponibles en présentation générique. A l'heure actuelle au niveau du marché mondial, seuls Escitalopram et les formulations à libération prolongée de Fluoxetine et Paroxetine ne sont pas encore génériquées.

Après leur introduction, à la fin des années 1980, cette classe d'antidépresseurs est rapidement devenue la première ligne de traitement de la dépression pour les psychiatres et les médecins généralistes. Cette préférence leur vient de leur meilleure efficacité et tolérance par rapport aux classes précédentes d'antidépresseurs, notamment les Inhibiteurs de la MonoAmine Oxydase (IMAO) et les Antidépresseurs TriCycliques (ATC).

En effet les effets secondaires des ISRS sont généralement peu sévères, même si les dysfonctionnements sexuels entraînés sont source de nombreux arrêts prématurés de traitement. Cet effet particulier est toutefois commun à d'autres classes d'antidépresseurs.

Les molécules présentées ici sont différentes en terme d'efficacité, de tolérance et de sécurité d'emploi dans la dépression. Ces différences ont été mises en exergue lors des essais cliniques. Par ailleurs, les laboratoires ont cherché à obtenir d'autres indications psychiatriques allant souvent de paire avec la dépression afin de lutter contre la pénétration des génériques.

Le tableau 2 met l'accent sur ces différences de tolérance et d'efficacité au sein des six molécules de cette classe. Ces résultats sont issus des essais cliniques, des interviews de médecins et des indications référencées pour chaque produit.

Tableau 2 : Eléments différentiels des ISRS ⁴

	Paroxetine	Sertraline	Citalopram	Escitalopram	Fluoxetine
Efficacité dans la dépression	+++	+++	++	++	++
Efficacité dans l'anxiété	+++	+++	++	+++	+
Sédation	+++	++	++	+	+
Prise de poids	++	+	+	+	+
Dysfonctionnement sexuel	+++	+++	++	++	++
Anxiété / Agitation en début de traitement	+++	++	+	+	+++
Syndrome de manque à l'arrêt du traitement	+++	++	++	++	++
Interactions médicamenteuses	++	++	+		++
Indications référencées	D, TOC, PS, AG, TP, SPT	D, TOC, PS, TP, SPT, TPMC	D, TP	D, PS, AG, TP	D, TOC, PS

AG : Anxiété Généralisée ; **D** : Dépression ; **PS** : Phobie Sociale ; **SPT** : Stress Post-Traumatique ; **TP** : Troubles Paniques ; **TPMC** : Troubles Pré-Menstruels du Comportement ; **TOC** : Troubles Obsessionnels Compulsifs

3.2.1.1 .

3.2.1.2 *Paroxetine*

Cette molécule a été lancée sous le nom Deroxat® par le laboratoire GlaxoSmithKline's en 1992 en Europe, en 1996 aux Etats-Unis et en 2000 au Japon. Elle se présente entre autre sous la forme de comprimés à 20mg. La posologie habituelle dans la dépression est d'un comprimé par jour ⁴ .

3.2.1.2.1 Communication

Les axes de la communication produit sont basés sur : l'expertise dans le traitement de la dépression, la tolérance et l'efficacité, la technologie et le futur avec la gélule à libération prolongée.



Figure 4 : Annonces Presses aux Etats-Unis

3.2.1.2.2 Développement

Paroxetine est actuellement en phase III d'essai clinique pour l'indication de Troubles Obsessionnels Compulsifs au Japon, Phobie Sociale en Europe et Fibromyalgie aux Etats-Unis⁴.

3.2.1.3 *Sertraline*

Cette molécule a été lancée en 1990 en Europe et en 1992 aux Etats-Unis par le laboratoire Pfizer. Elle est commercialisée sous plusieurs noms, le plus connu étant Zoloft®. Elle se présente sous la forme de comprimés à 50mg. La posologie habituelle dans la dépression est d'un comprimé par jour⁴.

3.2.1.3.1 Communication

Les axes de la communication produit sont basés sur :

- la notion de marque : choisir l'ISRS le plus prescrit en première ligne
- la prévention des rechutes de dépression ;
- une communication sympathique plutôt humoristique pour dédramatiser la dépression.

3.2.1.4 Citalopram

Cette molécule a été lancée en 1992 en Europe par le laboratoire Lundbeck et aux Etats-Unis par le laboratoire Forest. Elle est commercialisée, entre autre, sous le nom de Seropram®. Elle se présente entre autre sous la forme de comprimés à 20mg. La posologie habituelle dans la dépression est d'un comprimé par jour ⁴.

3.2.1.4.1 Communication

Les axes de la communication sont :

- une bonne tolérance avec peu d'effets indésirables ;
- l'absence d'interactions médicamenteuses ;
- le seul à prévenir les rechutes de dépression chez les personnes âgées ;
- l'antidépresseur aux propriétés anxiolytiques.

3.2.1.5 Escitalopram

Cette molécule a été lancée en 2002 en Europe par le laboratoire Lundbeck et aux Etats-Unis par le laboratoire Forest. Elle est commercialisée sous le nom de Seroplex®. Elle se présente entre autre sous la forme de comprimés à 20mg. La posologie habituelle dans la dépression est d'un comprimé par jour ⁴.

3.2.1.5.1 Communication

La communication met en avant :

- l'efficacité, la rapidité d'action et la bonne tolérance dans le traitement de la dépression et de l'anxiété ;
- un mode unique d'action ;
- l'efficacité dans la prévention des troubles paniques avec ou non agoraphobie ;
- une image de force et de rapidité, illustrée par des athlètes.



Figure 5 : Annonces Presses aux Etats-Unis et Angleterre

3.2.1.6 *Fluoxetine*

Cette molécule a été lancée en 1988 en Europe et aux Etats-Unis par le laboratoire Eli Lilly. Elle est commercialisée sous le nom de Prozac®. Elle se présente entre autre sous la forme de gélules à 20mg. La posologie habituelle dans la dépression est d'une gélule par jour⁴.

3.2.1.6.1 **Communication**

Le Laboratoire Eli Lilly communique sur :

- la notion de marque de référence et la notoriété associée au produit : “le premier ISRS” ;
- l'existence de formes dispersibles permettant une utilisation chez les personnes n'arrivant pas à avaler des gélules ;
- la synergie d'action de la triade « confiance, avantage, observance » auprès du patient.

Les tableaux suivants permettent une comparaison des différences de stratégie et de positionnement de ces molécules ainsi que de leurs forces et faiblesses.

Tableau 3 : Comparaisons des différentes stratégies de positionnement de ces molécules ainsi que leur forces et faiblesses

	STRATEGIE	POSITIONNEMENT	FORCES	FAIBLESSES
PAROXETINE	Développer les prescriptions au delà du champ de la dépression. Transférer les ventes sur la formulation à libération prolongée (non générique).	L'antidépresseur ayant le plus grand nombre d'indications en dehors de la dépression (voir tableau 1).	- Nouvelles formulations : forme dispersible (absorption plus facile pour le patient) et gélule à libération prolongée (prise hebdomadaire) ; - nombreuses indications ; - puissance de la force de vente de GSK (numéro 2 mondial) ; - perception favorable auprès des médecins (efficacité et effet anxiolytique).	- Baisse de la posologie en cas de problème hépatique ou rénal et chez les personnes âgées ; - interactions médicamenteuses ; - effets indésirables nombreux ; - effets de manque à l'arrêt du traitement ; - risque accru d'idées suicidaires en début de traitement ; - risque de malformations cardiaques chez le fœtus ; - nombreux génériques sur le marché ; - proportion à déclencher une dépendance.
SERTRALINE	Développer les prescriptions au delà du champ de la dépression.	L'ISRS de choix pour traiter les rechutes de dépression.	- Nombreuses indications dont les troubles obsessionnels compulsifs de l'enfant ; - une prise unique quotidienne ; - Pfizer est le numéro 1 mondial ; - bonne perception auprès des médecins.	- Réduction de la posologie en cas d'insuffisance hépatique ; - interactions médicamenteuses ; - effets indésirables ; - syndrome de manque à l'arrêt du traitement (moins que paroxétine) ; - molécule générique en Europe depuis 2005 et aux Etats-Unis depuis 2006.

Tableau 4 : Comparaisons des différentes stratégies de positionnement de ces molécules ainsi que leur forces et faiblesses

	STRATEGIE	POSITIONNEMENT	FORCES	FAIBLESSES
CITALOPRAM	Eviter la pénétration des génériques (depuis 2003) : convertir les patients Citalopram à Escitalopram.	L'antidépresseur de choix pour les personnes âgées dans le traitement de première ligne de la dépression.	- Prise unique quotidienne ; - bonne image de Lundbeck & Forest au sein de la psychiatrie ; - pas d'interactions médicamenteuses.	Effets indésirables qui peuvent entraîner une mauvaise observance du patient à son traitement.
ESCITALOPRAM	Convertir les ventes de citalopram en escitalopram. Créer une nouvelle classe thérapeutique : l'inhibiteur hautement spécifique de la recapture de la sérotonine ; Devenir le premier ISRS en termes de vente.	L'ISRS le plus sélectif comme traitement de première ligne de la dépression.	- Bonne image de Lundbeck & Forest ; - bonne perception du produit (efficacité et rapidité d'action) ; - efficacité supérieure à citalopram ; - interactions médicamenteuses (moins que les autres ISRS) ; - nombreuses indications ; - Absence de générique jusqu'en 2009 aux Etats-Unis et 2014 en Europe.	- Effets indésirables nombreux ; - Réduire la posologie en cas d'insuffisance hépatique ou rénale et chez les personnes âgées.

Tableau 5 : Comparaisons des différentes stratégies de positionnement de ces molécules ainsi que leur forces et faiblesses

	STRATEGIE	POSITIONNEMENT	FORCES	FAIBLESSES
FLUOXETINE	- Elargir les ventes vers le traitement des troubles bipolaires (ou maniaco-dépressifs) en associant fluoxétine et olanzapine (un antipsychotique) ; - Repousser l'attaque des génériques et accroître les ventes par une nouvelle formulation (une prise par semaine seulement).	L'ISRS de référence.	- Reconnaissance mondiale par les médecins généralistes, les psychiatres et les patients ; - Perception d'efficacité de bas prix (à cause des génériques) au sein des prescripteurs ; - Formulation hebdomadaire ; - Effet psychostimulant ; - Pas de manque à l'arrêt du traitement ; - Indication chez les enfants et les adolescents dans la dépression (le seul à l'avoir) et dans les troubles obsessionnels compulsifs.	- Mauvaise sélectivité vis-à-vis de la sérotonine par rapport aux autres ISRS ; - Très longue demi-vie : il faut 4 à 6 semaines pour un effet thérapeutique et 5 semaines d'arrêt pour être totalement éliminé du corps ; - Interactions médicamenteuses : contre-indiqué avec les benzodiazépines (anxiolytiques souvent prescrits en début de traitement dans la dépression), certains antihypertenseurs, les antiulcéreux ; - effets indésirables ; - génériques très prescrits depuis 2000.

Globalement, les effets indésirables de cette classe thérapeutique sont : insomnie, nervosité, diarrhée, troubles sexuels (troubles de l'éjaculation, perte de désir, anorgasmie), risque d'anorexie, somnolence, vertiges, nausées, sécheresse buccale, asthénie, constipation. Leur fréquence et leur intensité varient selon l'antidépresseur, mais tous sont susceptibles d'entraîner une mauvaise observance du patient à son traitement voire de le conduire à interrompre brutalement son traitement.

3.2.2 INHIBITEURS DE LA RECAPTURE DE LA SEROTONINE ET DE LA NORADRENALINE (IRSN)

Les IRSN agissent à la fois sur la sérotonine et sur la noradrénaline. Cette classe comprend duloxetine, venlafaxine et milnacipran. D'autres molécules, comme nefazodone et reboxetine, appartiennent aussi à cette classe ; mais leur action est plus marquée envers la noradrénaline que la sérotonine. Cependant, nefazodone a été rendu responsable de sévères dysfonctionnements hépatiques et sa commercialisation a été arrêtée aux Etats-Unis et en Europe. Quant à reboxetine, son utilisation est encore succincte⁴.

3.2.2.1 Venlafaxine

Cette molécule a été lancée en 1994 aux Etats-Unis et entre 1994 et 1999 en Europe par le laboratoire Wyeth (11^{ème} mondial). Elle est commercialisée sous le nom d'Effexor®. Elle se présente entre autre sous la forme de gélules à libération prolongée à 37,5mg. La posologie habituelle dans la dépression est de deux gélules par jour⁴.

3.2.2.1.1 Communication

Wyeth axe sa communication sur :

- la prévention des rechutes "briser le cercle" ;
- les indications de dépression et d'anxiété (notamment l'anxiété généralisée, la phobie sociale et les troubles paniques) ;
- des effets thérapeutiques rapides ;
- une nouvelle formulation à libération prolongée : Effexor XR® ;
- une communication orientée vers le patient jouant sur l'affectif et la proximité.



Figure 6 : Annonces Presses aux Etats-Unis, Moyen-Orient et Portugal

3.2.2.1.2 Développement :

Venlafaxine n'a pas obtenu l'agrément au Japon dans la dépression. Aux Etats-Unis, des études sont en cours sur son métabolite actif (desvenlafaxine) pour l'indication dans les bouffées de chaleur de la ménopause et dans les troubles prémenstruels de l'humeur, en plus de la dépression.

3.2.2.2 Duloxetine

Cette molécule a été lancée en 2004 aux Etats-Unis et en 2005 en Allemagne et Angleterre par les laboratoires Eli Lilly (12^{ème} mondial) et Boehringer Ingelheim (20^{ème} mondial). Elle est commercialisée sous le nom de Cymbalta® par Eli Lilly dans la dépression et sous le nom de Yentreve® par Boehringer Ingelheim dans l'incontinence urinaire d'effort de la femme. Elle se présente entre autre sous la forme de gélules à 20mg. La posologie habituelle dans la dépression est de 2 à 3 gélules par jour⁴

3.2.2.2.1 Communication

La communication est centrée sur :

- la technicité du mécanisme d'action ;
- la dualité et l'équilibre : la dépression fait mal (psychiquement et physiquement) ;
- la seule marque à être indiquée dans les douleurs neurologiques du diabétique.

3.2.2.2.2 Développement :

Duloxetine est en cours de négociation pour son prix de vente en France dans l'indication de la dépression et en essai clinique de phase III dans cette indication et l'incontinence urinaire d'effort au Japon. Aux Etats-Unis, des études sont en cours dans l'anxiété généralisée et des essais cliniques de phase II sont réalisés dans le cadre de la fibromyalgie compte tenu de son indication dans les douleurs neuropathiques du diabétique (aux Etats-Unis).

Tableau 6 : Comparaisons des différentes stratégies de positionnement de ces molécules ainsi que leur forces et faiblesses

	STRATEGIE	POSITIONNEMENT	FORCES	FAIBLESSES
VENLAFAXINE	Développer les prescriptions dans toutes les indications obtenues. Combattre les ISRS (paroxétine, sertraline et escitalopram).	L'IRSN qui réduit le risque de récurrence et de rechute.	sa classe : les IRSN, soit une innovation dans le domaine de la dépression ; rémission dans un tiers des cas ; une prise unique quotidienne ; une rapidité d'action reconnue par les médecins interrogés.	Inhibition sérotonine / Noradrénaline de 30 pour 1 ; réduction de la posologie en cas d'insuffisance hépatique ou rénale et de maladie cardiaque ; nombreuses interactions médicamenteuses ; effets indésirables dose dépendants dont élévation de la tension artérielle, et troubles cardiaques ; ISRS à dose usuelle (75md/jour) et IRSN à haute dose (150mg/jour) avec apparition des troubles cardiaques ; enfants et adolescents : agressivité, idées suicidaires et actes d'automutilation ; avertissements et limitations en Angleterre (2 ^{ème} intention, spécialistes, hautes doses à l'hôpital) ; effet de manque à l'arrêt brutal du traitement risque d'overdose en cas de tentative de suicide.
DULOXÉTINE	- Lutter contre les ISRS et la venlafaxine ; - étendre le marché de la dépression aux douleurs associées (ventre, dos...) ; - limiter l'érosion des marges en raison des génériques de fluoxétine.	L'antidépresseur qui soulage à la fois les symptômes psychiques et physiques (en particulier la douleur) de la dépression.	sa classe thérapeutique (IRSN) ; bonne image d'Eli Lilly en psychiatrie ; une posologie unique journalière ; des études cliniques sur les symptômes physiques associés à la dépression ; indication dans l'incontinence urinaire (mais pas aux Etats-Unis) et dans les douleurs neurologiques du diabétique.	Inhibition sérotonine / Noradrénaline de 10 pour 1 ; toxicité hépatique accrue en cas de consommation d'alcool : contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique ou de suspicion d'alcoolisme ; nombreuses interactions médicamenteuses ; effets indésirables (dont hypertension dose-dépendante).

3.2.3 ANTIDEPRESSEURS ATYPIQUES

Sur le marché des antidépresseurs, les concurrents sont nombreux. Les deux molécules présentées ci-dessous sont choisies en raison de leur importance en terme de vente et de progression potentielle en parts de marché.

3.2.3.1 Mirtazapine

Cette molécule a été lancée en France en 1997 sous le nom de Norset® et aux Etats-Unis sous le nom de Remeron® par le laboratoire Organon. Elle se présente sous la forme de comprimés à 15 et 30mg. La posologie dans la dépression est de 15 à 45mg par jour.

3.2.3.1.1 La mirtazapine agit en augmentant la neurotransmission de la noradrénaline et de la sérotonine au niveau central. Toutefois, son mode d'action diffère de celui des IRSN, c'est la raison pour laquelle elle n'appartient pas à cette classe⁴.

3.2.3.2 Bupropion

Cette molécule appartient à la classe des inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline et de la dopamine (IRND). Elle est la seule de sa classe.

Le bupropion a été lancé par le laboratoire GlaxoSmithKline (GSK) en 1985 aux Etats-Unis et sa commercialisation arrêtée un an plus tard. Ré-introduit en 1989, cette molécule est indiquée aux Etats-Unis dans la dépression sous le nom de Wellbutrin® et dans le sevrage tabagique en Europe sous le nom de Zyban®. Elle se présente entre autre sous la forme de comprimés à 100mg et la posologie moyenne dans la dépression est de 300mg par jour⁴.

3.2.3.2.1 Développement

La radafaxine, métabolite actif du bupropion, est actuellement en cours d'essai clinique de phase II dans l'indication de la dépression.

3.2.3.3 Tianeptine

Cette molécule appartient à la classe N6A9 : cet antidépresseur augmente la vitesse de la recapture de la sérotonine mais ce mécanisme ne fait pas d'elle un ISRS. Tianeptine a été lancée par le laboratoire Servier en 1987 en France sous le nom de Stablon® et dans d'autres pays sous le nom de Coaxil® et Tatinol®. Elle se présente sous la forme de comprimés à 12,5mg et la posologie moyenne dans la dépression est de 3 comprimés par jour⁴.

3.2.3.3.1 Développement

Le laboratoire Servier développe actuellement un nouvel antidépresseur (chapitre 3.2.5.2).

3.2.3.3.2 Communication :

La communication est axée sur la restauration de la neuroplasticité chez les patients dépressifs. L'image du cerveau est mise en avant et accompagnée d'un message marketing différent des autres antidépresseurs, celui d'aller au delà du traitement des symptômes de la dépression.

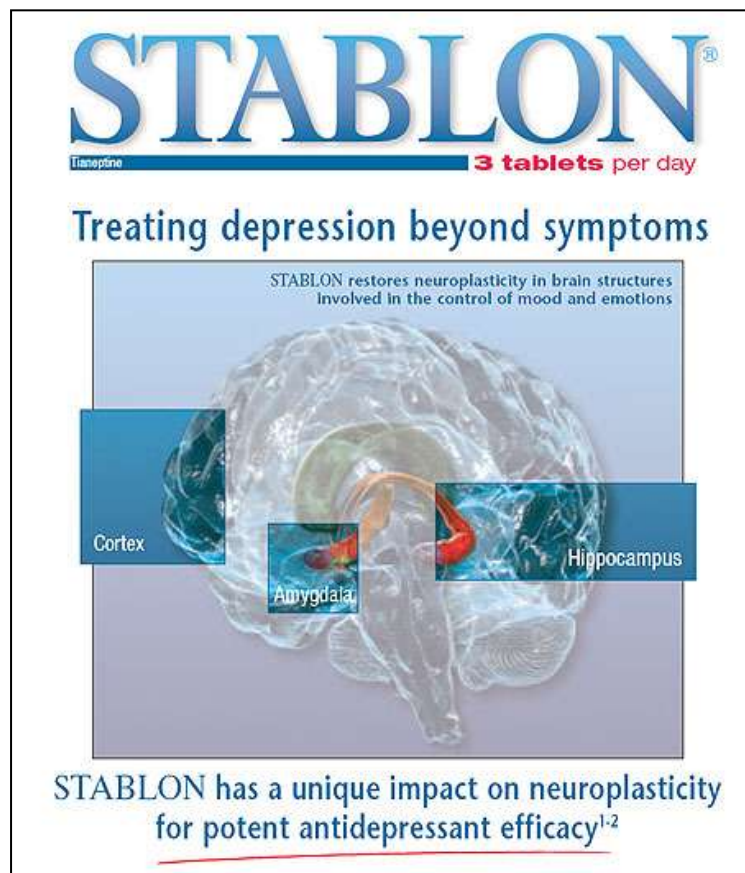


Figure 7 : Annonce Presse Pays Anglophones

Tableau 7 : Comparaisons des différentes stratégies de positionnement de ces molécules ainsi que leur forces et faiblesses

	STRATEGIE	POSITIONNEMENT	FORCES	FAIBLESSES
MIRTAZAPINE	Transférer les ventes des comprimés (génériques depuis 2005) vers les comprimés orodispersibles (fondent sous la langue pour un effet plus rapide).	L'antidépresseur assurant une bonne observance du traitement par le patient (clé de la rémission dans la dépression).	- Dualité d'action (noradrénaline et sérotonine), donc bénéfice de la communication faite par les IRSN ; - effets indésirables digestifs et sexuels moins prononcés que les ISRS ; - 3 ans d'avance pour son enregistrement au Japon dans la dépression.	- Réduire la posologie lors d'insuffisance rénale ou hépatique ; - nombreuses interactions médicamenteuses ; - effets indésirables ; - nécessité d'interrompre le traitement en cas d'infection chez le patient (qui devra alors être sous surveillance) ; - molécule perçue comme un ISRS.
BUPROPION	Développer les prescriptions dans la dépression (produit est encore peu connu).	L'absence d'effets sur les fonctions sexuelles (libido, orgasme...), par opposition directe aux ISRS.	- Compagnie puissante ; - dualité d'action innovante (dopamine et noradrénaline) et le seul de sa classe ; - forme à libération prolongée qui a freiné l'arrivée des génériques ; - indication dans le sevrage tabagique en Europe d'où une importante publicité ; - absence d'effets indésirables sexuels ; - AMM aux Pays-Bas dans la dépression et bientôt en Europe.	- méconnaissance auprès de la majorité des médecins ; - effets indésirables notoires (dont palpitations) ; - interactions médicamenteuses ; - risque d'infarctus chez les patients à risque ; - arrivée des génériques à libération prolongée en 2007.

Tableau 8 : Comparaisons des différentes stratégies de positionnement de ces molécules ainsi que leur forces et faiblesses

	STRATEGIE	POSITIONNEMENT	FORCES	FAIBLESSES
TIANEPTINE	Développer les prescriptions dans la dépression (information des médecins sur le mécanisme d'action qui le distingue des autres antidépresseurs).	L'action unique de tianeptine sur la plasticité neuronale.	- Mécanisme d'action différenciateur ; - forte pénétration de l'Europe de l'Est ; - action anxiolytique non sédatrice ; - pas d'effets indésirables sexuels ; - possibilité de le prescrire en cas de fonction hépatique altérée ; - prix inférieur aux ISRS et IRSN (freine l'arrivée des génériques).	- Produit perçu comme « vieux » par les médecins ; - élimination corporelle rapide d'où 3 prises par jour ; - récente modification du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), demandée par l'Afssaps : risque de dépendance sous Stablon® (lié à son effet anxiolytique) et syndrome de sevrage à l'arrêt du produit.

3.2.4 ANTIDEPRESSEURS TRICYCLIQUES (ATC)

On compte neuf molécules dans cette classe thérapeutique. Leurs brevets sont depuis longtemps tombés dans le domaine public mais leur prix bas et leur parts de marché modestes n'ont pas précipité l'arrivée des génériques (en ce qui concerne le marché français).

Le plus important en terme de vente est l'amitriptyline, lancé en 1961 dans le monde et commercialisé par deux laboratoires, Roche pour Laroxyl® et AstraZeneca pour Elavil®. Ils se présentent sous diverses formes (comprimés, gouttes, injectables) et la posologie moyenne dans la dépression est de 75 à 100mg par jour en deux prises quotidiennes.

Comme les autres ATC, cette molécule présente de nombreux effets indésirables (voir chapitre 2.5.1), est associée à beaucoup d'interactions médicamenteuses et à un risque de toxicité cardiaque par overdose.

Toutefois, les experts s'accordent à dire que cette molécule occupe toujours une place importante dans l'arsenal thérapeutique de la maladie dépressive en raison de son efficacité dans les formes sévères ou qui ne répondent pas aux autres traitements (ISRS et IRSN). Relayée en deuxième voire troisième ligne thérapeutique en raison de sa mauvaise tolérance, l'amitriptyline est plutôt prescrite à un patient âgée, en raison de la sédation et de la prise de poids qu'elle procure et qui est peu compatible avec un style de vie actif. Elle se révèle également utile dans les dépressions accompagnées de symptômes physiques tels que migraine, douleurs neuropathiques ou douleurs chroniques.

Actuellement, les ATC sont principalement utilisés dans les établissements de santé psychiatriques dans les formes très sévères de dépression. Les formes injectables y sont souvent utilisées pour l'effet anxiolytique et sédatif immédiat qu'elles procurent et qui permettent de calmer un patient agité.

3.2.5 FUTURS CONCURRENTS

3.2.5.1 Desvenlafaxine

Le métabolite actif de venlafaxine est actuellement développé par le laboratoire Wyeth sous le nom de Pristiq®. Ce médicament a reçu le 24 juillet une lettre d'approbation de la FDA dans l'indication des troubles vasomoteurs associés à la ménopause comme les bouffées de chaleur et les sueurs profuses⁹. Toutefois, cette autorisation ne sera valide qu'après soumission par Wyeth de données cliniques supplémentaires concernant notamment la tolérance cardiovasculaire. Le lancement de ce produit dans cette indication et dans l'indication de dépression (obtenue en 2007 auprès de la FDA) devrait donc se faire courant 2009.

3.2.5.2 *Agomelatine*

Cet agoniste de la mélatonine est développé par le laboratoire Servier sous le nom de Valdoxan®. Il n'a pas été approuvé par l'AEME en 2006 pour manque de preuves concernant son efficacité sur le long terme ; le dossier donc été soumis de nouveau. Il a reçu le feu vert de l'AEME en Novembre 2008.

Aux Etats-Unis, cette molécule est en essai clinique de phase III dans l'indication de dépression dans le cadre d'un partenariat de développement avec le laboratoire Novartis (7^{ème} mondial) ⁴.

3.2.5.3 *Saredutant*

Cette molécule est un antagoniste de la neurokine-2. Son mode d'action diffère des autres classes d'antidépresseurs : elle agit en bloquant les effets de la neurokine A et n'intervient pas sur les monoamines classiquement ciblées (noradrénaline, sérotonine ou dopamine). Elle est actuellement en essai clinique de phase III pour le compte du laboratoire Sanofi Aventis (3^{ème} mondial) dans les indications de dépression et d'anxiété généralisée ⁴.

3.3 LES MEDECINS PRESCRIPTEURS

3.3.1 *LEURS HABITUDES DE PRESCRIPTION*

Le nombre de patients dépressifs recevant un antidépresseur s'est accru ces dernières années. Il varie selon les pays entre 50 et 90% ⁸. Ces variations dépendent principalement de différences culturelles et aussi du degré d'information des médecins généralistes. En Allemagne, la phytothérapie est encore très utilisée dans la dépression et malgré d'importantes campagnes d'information, certains généralistes ne diagnostiquent pas toujours une dépression et soignent les symptômes apparents (en particulier les troubles du sommeil et l'anxiété).

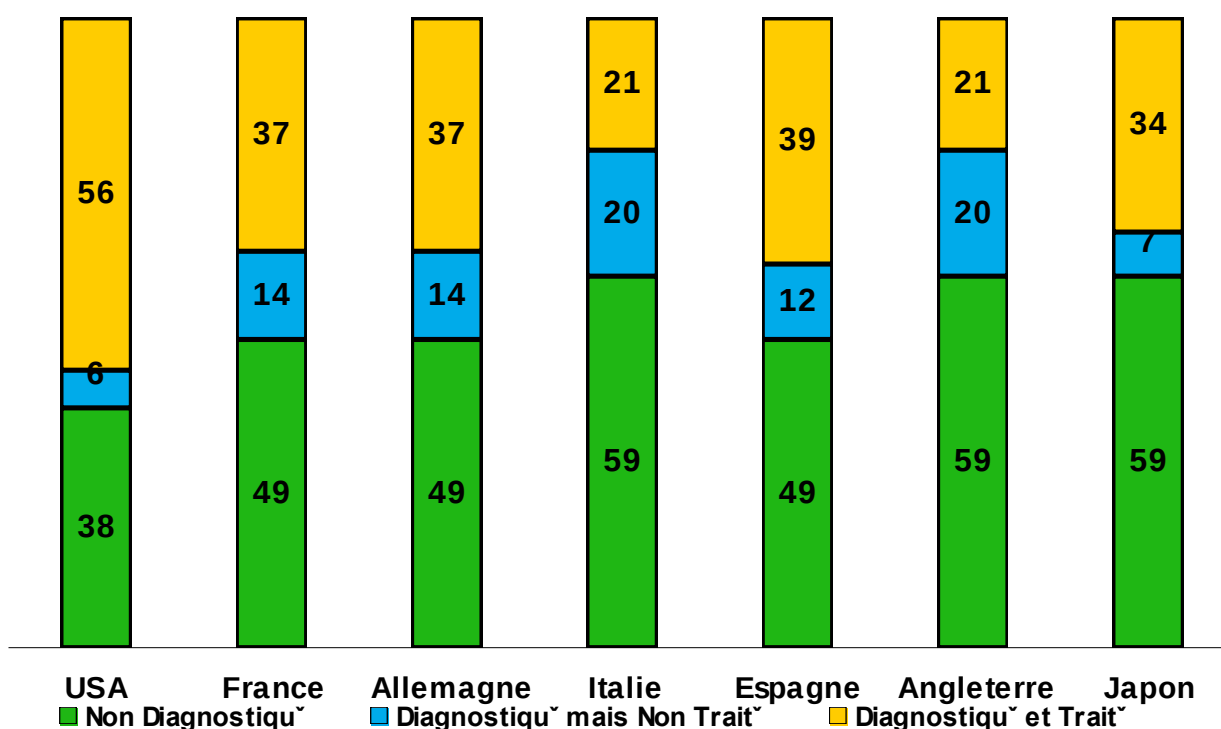


Figure 8: Population diagnostiquée et traitée pour dépression en 2004 ¹⁰

En dépit des pressions des organisations nationales de santé, des mutuelles (dans certains pays) et des politiques gouvernementales, on note des tendances générales de prescription des antidépresseurs chez les médecins (généralistes et psychiatres) en matière de première ligne de traitement, de changement d'antidépresseur en cas de rechute ou d'échec thérapeutique et de durée de prescription.

En moyenne, les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) sont prescrits en première intention par les médecins généralistes et les psychiatres, ce qui représente 65% de leurs prescriptions. Les Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline (IRSN) sont prescrits en seconde ligne par les médecins généralistes et parfois en première ligne par les psychiatres pour un total de 19% de leurs prescriptions. Les Antidépresseurs TriCycliques (ATC) sont de moins en moins prescrits (9% des prescriptions) de part leurs effets indésirables et sont réservés aux dépressions réfractaires aux autres traitements.

Les habitudes de prescriptions varient aussi entre les médecins généralistes et les psychiatres face à un échec de traitement : quand un ISRS se révèle inefficace chez un patient, les psychiatres ont tendance à augmenter la posologie, voire à associer un deuxième

médicament (hypnotique ou antipsychotique), tandis que les médecins généralistes ont tendance à passer sur un autre ISRS une fois que la posologie maximale du précédent est atteinte. Lorsque les psychiatres changent d'antidépresseur, ils choisissent les IRSN, classe souvent évitée par les médecins généralistes en raison de leur période de titration (une semaine minimum) et de leurs effets indésirables.

Pour les patients souffrant d'un premier épisode dépressif, il est recommandé de maintenir le traitement antidépresseur au moins 6 mois. Dans le cas d'un second ou troisième épisode dépressif, au moins un an de traitement est nécessaire afin d'éviter les rechutes. Pourtant, selon de nombreuses études, seuls 40 à 50% des patients poursuivent le traitement aussi longtemps.

Lorsque le coût du traitement entre en ligne de compte pour le patient (comme aux Etats-Unis), le choix du nouvel antidépresseur se portera sur les ATC dont l'efficacité sur les dépressions résistantes est inversement proportionnelle à leur prix ! En effet, de part leur innovation, la classe des IRSN est la plus chère.

Selon les médecins, la non-observance des patients vient principalement de l'absence de suivi après la mise en route du traitement, particulièrement lorsqu'il est difficile de communiquer avec le patient sur les effets de son traitement (en terme d'efficacité comme de nuisance potentielle). En effet, il est démontré que, grâce à un suivi adéquat, en améliorant la connaissance que le patient a de son traitement, on augmente son observance et donc l'évolution de sa pathologie.

Enfin, lorsque tous les traitements médicamenteux échouent, il reste la thérapie par électrochocs et la stimulation du nerf vague. Cela concerne près de 5% des dépressions réfractaires.

3.3.2 LEUR OPINION D'IXEL® D'APRES L'ETUDE TNS HEALTHCARE 2006

L'étude TNS Healthcare a été menée en 2006 auprès de médecins généralistes et de psychiatres de 6 pays (France, Portugal, Chili, Taiwan, Corée et Turquie)¹⁰.

Il en ressort que, par semaine, un psychiatre voit deux fois plus de patients dépressifs qu'un généraliste. Même chose au niveau de la clientèle globale, le taux de dépressif est entre 2 et 5 fois supérieur chez le psychiatre par rapport au généraliste.

Si les tendances de prescription varient d'un pays à l'autre, globalement, il apparaît que les praticiens déclarent prescrire de moins en moins d'ISRS première génération (type paroxétine et fluoxétine) et de plus en plus de venlafaxine (IRSN) et d'escitalopram (ISRS

dernière génération). Dans l'ensemble, les médecins sont satisfaits de l'arsenal thérapeutique qui est à leur disposition pour traiter une dépression.

Tout pays confondu, les médicaments prescrits pour une dépression sont d'abord des ISRS (paroxétine et fluoxétine en tête) puis un IRSN (venlafaxine). Ixel® n'est cité qu'en 6^{ème} position en notoriété assistée et à des taux très faibles, de l'ordre de 17%. En notoriété spontanée, les taux sont encore plus faibles pour Ixel® (moyenne : 3,5%).

Par ailleurs, Ixel® est souvent pris pour un ISRS (donc un « me too » peu intéressant), en particulier en Turquie et au Chili.

Globalement, les médecins ont d'Ixel® une opinion peu tranchée : beaucoup de sans opinion et des taux d'opinion favorable et défavorable assez proches. Ixel® leur apparaît comme un médicament peu efficace mais bien toléré, parfois cher (comme au Chili). Comparé à ses concurrents, il leur semble clairement manquer d'efficacité, être doté d'effets sédatifs (selon les pays) et ne pas avoir une double action anxiolytique. Selon eux, Ixel® présente aussi un ratio efficacité/tolérance légèrement moins bon, est moins indiqué pour les patients jeunes et actifs, mais provoque moins d'anxiété que ses concurrents. Concernant les autres caractéristiques évoqués dans l'étude, Ixel® leur semble comparable aux autres antidépresseurs.

Selon ces médecins, les caractéristiques différentielles d'Ixel® sont un arrêt de traitement sans effet secondaire et l'absence de sédation et de stimulation excessive. Dans le registre « tolérance », les médecins citent aussi son absence d'interaction médicamenteuse, son absence d'altération des performances du patient au quotidien et une utilisation sécurisante chez les personnes âgées et les patients ayant des idées suicidaires. Au Chili et au Portugal, les praticiens parlent aussi de son action bénéfique sur les douleurs chroniques.

Ainsi, la majorité des répondants déclarent qu'ils n'utiliseraient pas Ixel® dans une dépression sévère par manque d'efficacité et surtout d'information sur le médicament.

Cette méconnaissance du produit se retrouve dans la manière dont est prescrit le produit. Si la durée totale du traitement reste adéquate, en revanche,

- la phase de titration n'est pas connue : pour la majorité des répondants, elle dure plus de 9 jours (au lieu d'une semaine) voire jusqu'à 2 mois ;
- la posologie n'est pas toujours augmentée après cette première phase (un tiers des médecins) et même lorsqu'elle l'est, elle reste inférieure à la dose efficace recommandée. Conséquence, le traitement ne permet pas de guérir le patient de tous les symptômes de sa dépression et Ixel® est vu comme peu efficace.

Autre conséquence, les médecins interrogés ne changeraient pas le traitement actuel de leurs patients pour Ixel® car ils sont déjà satisfaits des résultats obtenus avec ses concurrents. On note malgré tout que beaucoup de médecins français et portugais accepteraient d'arrêter un traitement de paroxétine pour Ixel®.

Les patients hors CEE viennent généralement consulter le médecin de leur propre initiative, alors qu'en France et au Portugal, ils font déjà parti de la clientèle du médecin qui va les traiter pour dépression. Dans un deuxième temps seulement, ils seront orientés vers un autre praticien si besoin.

Lorsque l'on regarde le profil des patients des généralistes et des psychiatres, on constate que globalement, leurs patients sont

- des femmes de 35 à 64 ans ;
- inactifs dans un cas sur deux (retraités, femme au foyer ou arrêt maladie) ;
- en dépression depuis 7 à 18 mois suite à des problèmes conjugaux ou professionnels (France et Portugal), ou à des problèmes financiers (Taiwan, Chili, Corée) ;
- en rechute d'un précédent épisode dépressif dans un cas sur deux, présentent une anxiété associée pour 60%, mais pas de maladie sous-jacente dans 70% des cas (les 30% restant ont des pathologies hormonales, cardiaques ou cancéreuses) ;
- enfin, leur dépression a des répercussions fortes sur leur environnement social, familial et professionnel et pour 20% d'entre eux, elle est associée à des problèmes d'alcool et de maladies somatiques.

Si on compare ce profil habituel de patient avec celui pour lequel les médecins prescriraient Ixel®, on comprend mieux pourquoi ce médicament est si peu donné : pour la majorité des répondants, Ixel® correspond à un patient de plus de 65 ans, ayant un épisode dépressif sévère, pour lequel il a pu être hospitalisé par le passé et présentant des symptômes de perte d'énergie, de plaisir, d'intérêt, des problèmes de sommeil, mais pas nécessairement d'anxiété associée. Associé à cela, un faible taux de notoriété spontané et un manque perçu d'efficacité, il est compréhensible que son taux de prescription soit si faible.

Mais de cette étude ressortent beaucoup de points positifs puisque les problèmes rencontrés par Ixel® viennent principalement d'un manque de communication que l'on peut résoudre puisque ce médicament jouit d'une bonne image auprès des médecins en terme de sécurité d'utilisation et d'absence d'effet indésirable gênant pour leurs patients.

3.4 CONCLUSION : SWOT D'IXEL

3.4.1.1 Forces

Les forces d'Ixel® sont nombreuses :

- il appartient à la dernière génération d'antidépresseurs, les IRSN, au sein desquels il présente le meilleur équilibre d'inhibition de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (1/1 contre 1/30 pour venlafaxine et 1/10 pour duloxetine) ;
- son ratio efficacité / tolérance est optimal ;
- il n'a pas d'incidence sur la qualité de vie des patients : pas de dysfonctionnement sexuel, de sédation ou de modification des fonctions cognitives ;
- il peut être utilisé en concomitance avec d'autres médicaments car il n'est pas métabolisé par les enzymes hépatiques du cytochrome P450, ce qui limite les interactions médicamenteuses ;
- enfin, il jouit d'une bonne perception auprès des médecins en ce qui concerne sa sécurité d'utilisation et sa tolérance auprès des patients.

3.4.1.2 Faiblesses

Ixel® manqué de visibilité internationale en raison de son absence sur le marché américain (50% du marché pharmaceutique) et sur les principaux marchés européens (Allemagne, Italie, Espagne et Suisse). Par ailleurs sa notoriété sur les pays où il est commercialisé est très faible, d'où le faible taux de prescription. Enfin, lorsqu'il est prescrit, c'est souvent à un dosage inférieur à celui recommandé par l'AMM, d'où un sentiment d'inefficacité par les patients et leurs médecins ;

Ixel® n'est indiqué que dans la dépression quand ses concurrents possèdent bien d'autres indications. Hors une action anxiolytique reconnue par une AMM est très recherchée par les médecins.

Ixel® doit être pris matin et soir (pour une meilleure tolérance), ce qui représente un frein pour certains prescripteurs. Ils préféreront alors prescrire un autre antidépresseur dont la prise quotidienne est unique.

Autre frein à la prescription, la période de titration d'une semaine, qui est perçue comme lourde à gérer par les médecins. Ils préfèrent des médicaments pour lesquels la posologie efficace est donnée d'emblée après la consultation, puis augmentée 2 ou 3 mois plus tard après évaluation de la réponse du patient au traitement.

3.4.1.3 Opportunités

Les opportunités d'Ixel® sont :

- le lancement de son concurrent, duloxetine, car le laboratoire Eli Lilly va mettre en lumière la classe des IRSN dont Ixel® fait partie. Ce laboratoire jouit d'une bonne réputation auprès de la communauté psychiatrique. De ce fait, l'impact du message transmis sera plus fort, d'autant plus qu'il met en avant la supériorité d'efficacité des IRSN sur les ISRS ;
- les résultats des dernières études cliniques engagées qui corroborent l'efficacité d'Ixel® dans la dépression et dans l'anxiété lorsqu'elle y est associée ;
- les développements en cours (indication de la molécule milnacipran dans la fibromyalgie et énantiomère d'Ixel® dans l'indication de dépression) ;
- le succès rencontrés par Ixel® au Japon depuis plusieurs années déjà ;
- la recherche de nouveaux partenaires pour le lancement (ou le relancement) d'Ixel® dans les pays de l'Est.

3.4.1.4 Menaces

La menace à laquelle est confronté Ixel® vient principalement de ses nouveaux concurrents (escitalopram, mirtazapine et bupropion) dont la promotion internationale peut lui faire de l'ombre. D'autant plus que les médecins sont déjà globalement satisfaits de l'arsenal thérapeutique dont ils disposent pour traiter une dépression.

Par ailleurs, le générique de venlafaxine sera lancé prochainement, permettant aux médecins de prescrire un IRSN bien moins cher qu'Ixel®.

Autre menace d'importance, la dépendance d'Ixel® aux revenus générés par le Japon. Ils représentent près de 46% du CA annuel. Or de nouveaux concurrents verront certainement le jour bientôt sur ce marché florissant.

4 STRATEGIE MARKETING DE MILNACIPRAN

4.1 STRATEGIE

Dans un marché aussi concurrentiel que celui des antidépresseurs, Ixel® n'a pas encore rencontré son public. Pourtant ses qualités intrinsèques sont importantes (efficacité, sécurité d'utilisation et bonne tolérance). Mieux connu des psychiatres que des médecins généralistes, il n'est prescrit qu'en deuxième ligne de traitement, après un échec sous ISRS, ou lorsque le patient ne supporte pas ses concurrents, venlafaxine et duloxetine.

Le stratégie d'Ixel® reflète les moyens que l'entreprise peut lui accorder face à la concurrence des « Big Pharma » : cet antidépresseur vise un marché de niche, celui des psychiatres prescrivant à des patients de tout âge atteints d'une dépression sévère à modérée. Le message-clé est le respect du patient et de ses conditions de vie : Ixel® n'altère pas les fonctions cognitives du patient, ni sa sexualité, ni son mode de vie.

L'objectif pour Ixel® est de continuer sa progression annuelle de 15% en chiffre d'affaire. La stratégie va donc reposer essentiellement sur les points négatifs qui sont ressortis de l'étude TNS Healthcare et qui a eux seuls permettraient cet accroissement : méconnaissance de l'utilisation du produit, manque de notoriété spontanée et inefficacité perçue. La stratégie vise aussi à gagner de nouveaux territoires pour accroître les parts de marché globales.

Obtenir des prescripteurs qu'ils donnent le bon dosage d'ixel® est primordial car il entraînera non seulement une hausse des ventes du produit, mais aussi la reconnaissance de son efficacité dans la dépression. Il faut pour cela que les médecins soit « éduqués » vis-à-vis de la durée de la période de titration et de sa posologie, puis de la phase d'accroissement de la posologie jusqu'à la dose efficace.

Se faire connaître suppose des moyens marketing importants. La force de vente des laboratoires Pierre Fabre n'est pas comparable à celle de géants de l'industrie pharmaceutique à l'image de Pfizer ou Sanofi Aventis. Pour toucher les psychiatres, les congrès sont la voie d'accès principale et la plus accessible au niveau national comme international. Les médecins généralistes sont en revanche trop nombreux pour être régulièrement rencontrés par les 246 visiteurs médicaux dédiés au département Système Nerveux Central pour la France (sur les 450 que compte le groupe).

La stratégie consiste donc s'appuyer sur la promotion des concurrents de la même classe thérapeutique (Wyeth pour venlafaxine et Eli Lilly pour duloxetine), et ainsi s'approprier la lumière faite sur la classe des IRSN. De cette manière, la force de vente, en clamant l'appartenance d'Ixel® à cette classe, n'aura plus ensuite qu'à mettre en avant les caractéristiques différenciatrices d'Ixel® par rapport à ses concurrents (meilleur ratio d'inhibition des deux neurotransmetteurs, pas d'interactions médicamenteuses...) et à axer l'attention des médecins sur les profils types de patients pour lesquels Ixel® apporte un avantage thérapeutique.

4.2 GENERALITES SUR LES MODES DE DISTRIBUTION DU PRODUITS A L 'ETRANGER

« Penser globalement et agir localement » PERCY BARNEVIK (Président d'ABB)

Dans l'optique d'exporter un produit à l'international, il existe cinq grands modes d'implantation à l'étranger^{11,12} : l'exportation directe, l'exportation indirecte, la cession de licence, le partenariat, et l'investissement direct. Chacune d'elles comporte un niveau d'engagement, de risque et de rentabilité différents¹².

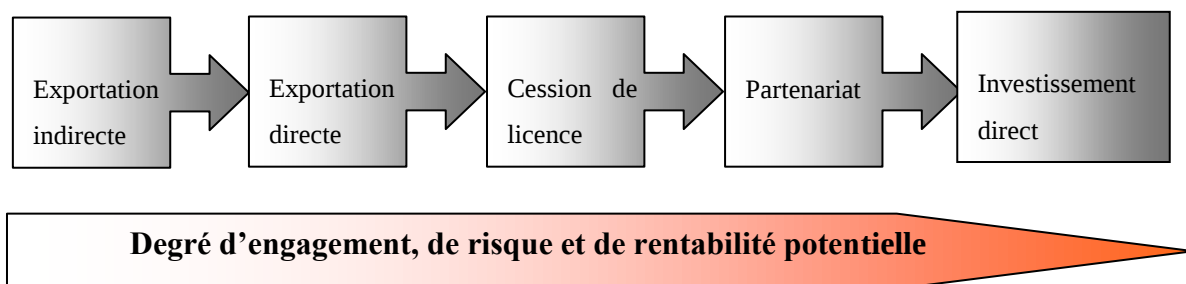


Figure 9 : Cinq modes d'implantation à l'étranger¹²

4.2.1 L'EXPORTATION INDIRECTE

Par l'intermédiaire de sociétés spécialisées en import-export, l'entreprise qui souhaite exporter son produit n'a pas à mettre en place une force de vente à l'étranger. Elle entraîne un moindre risque, car l'intermédiaire apporte son savoir-faire et ses services, ce qui permet d'éviter un certain nombre d'erreur.

4.2.2 L'EXPORTATION DIRECTE

Dans cette solution, l'entreprise peut créer :

- ✓ un service export chargé des ventes à l'étranger et faisant appel aux autres services de l'entreprise pour la publicité, la distribution physique,...
- ✓ ou une filiale commerciale à l'étranger qui contrôle directement les opérations internationales, prend en charge la gestion des ventes, le stockage et la promotion
- ✓ ou l'entreprise peut passer des contrats avec des distributeurs ou des agents locaux qui assurent la distribution de ses produits

4.2.3 *LA CESSION DE LICENCE*

Le fabricant conclut un accord avec un partenaire étranger qui en échange d'un droit ou d'une redevance, obtient l'autorisation d'utiliser un processus de fabrication, une marque, un brevet ou tout autre élément ayant une valeur marchande. Cette formule présente cependant certains inconvénients, si l'entreprise a moins de contrôle sur les moyens de production de ses licenciés. Si ces derniers obtiennent de bons résultats, l'entreprise n'en bénéficie qu'à moitié, le jour où le contrat arrive à l'expiration, elle peut avoir mis en place un concurrent.

4.2.4 *LE PARTENARIAT*

Cette formule devient de plus en plus utilisée par les investisseurs étrangers. Elle consiste à s'associer avec des partenaires locaux, afin de créer une affaire dont ils partagent la propriété et le contrôle. Le partenaire étranger prend une participation dans la société locale et réciproquement. Ou bien les deux parties décident de créer une nouvelle entité.

Le bénéfice de cette collaboration, c'est que l'entreprise peut économiquement estimer que ses moyens financiers, ses ressources physiques ou sa capacité de gestion sont insuffisants pour se lancer seule dans l'opération. Elle peut politiquement éviter la prise de participation d'une condition d'entrée sur le marché du gouvernement étranger.

Le partenariat présente cependant certains inconvénients. Les partenaires peuvent ne pas être d'accord entre eux sur la politique à suivre.

4.2.5 *L'INVESTISSEMENT DIRECT (FILIALE)*

L'investissement direct ou la création d'une filiale permet à l'entreprise de réaliser d'importantes économies sur les coûts de main-d'œuvre, de matières premières et de transport et de bénéficier de conditions spéciales (privilèges fiscaux, garanties). De plus, l'entreprise acquiert une meilleure image dans le pays considéré. Elle entretient des relations plus étroites avec l'administration, la clientèle, les fournisseurs et les distributeurs locaux ce qui lui permet de mieux adapter ses produits à l'environnement.

L'inconvénient majeur de cette formule est que l'entreprise peut être confronté à un lourd investissement dans un environnement avec des risques plus élevés.

4.3 STRATEGIE D'IMPLANTATION D'IXEL®

En pratique, le laboratoire Pierre Fabre Médicament a choisi d'entrer sur le marché international de deux façons :

- ✓ L'investissement direct (filiale)
- ✓ L'export direct

Nous verrons que 2 sortes de partenariats (locaux et globaux) coexistent chez Pierre Fabre.

4.3.1 L'INVESTISSEMENT DIRECT (FILIALE)

Ixel® est exclusivement distribué par les filiales Pierre Fabre en France, au Portugal, dans les pays du Moyen Orient : Emirats Arabes Unis, Koweït, Yemen, Jordanie.

Tableau 9: Tableau consolidé des filiales¹⁷

Pays	PDM d'Ixel® (%)	Nb de VM
France	2,3	300
Jordanie	-	2
Koweït	1,9	3
Portugal	0,4	40
UAE	1,5	3
Yemen	1,5	5

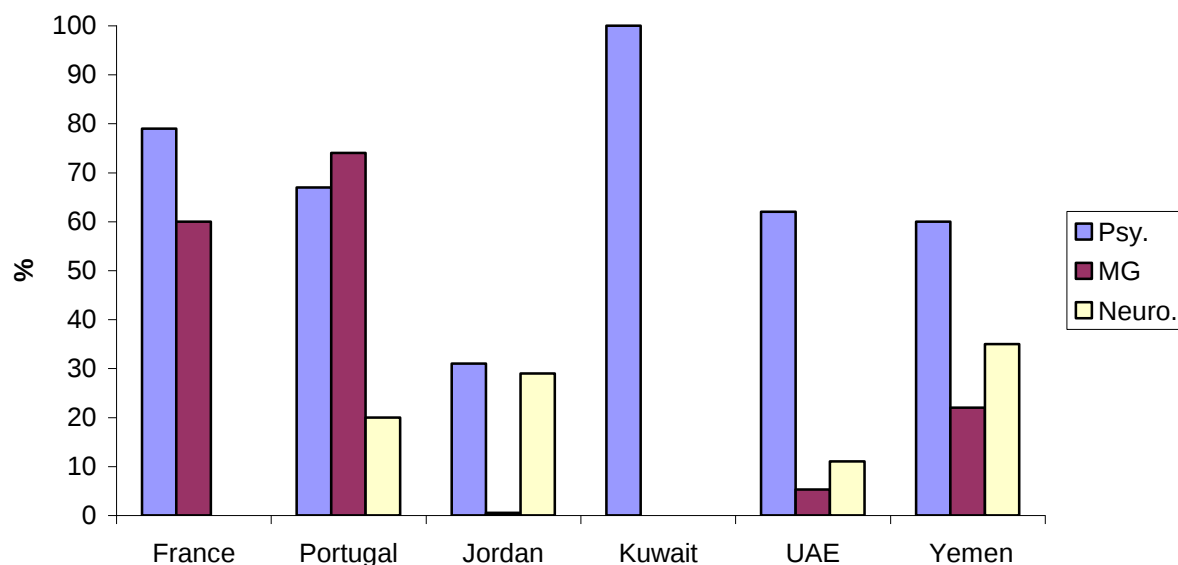


Figure 10 : Répartition de la couverture de la visite médicale des filiales (en %)¹⁷

Sur cette figure, on peut constater que la capacité de couverture des filiales du laboratoire Pierre Fabre est assez forte pour promouvoir Ixel®. Pourtant, la part de marché d'Ixel® dans ces pays reste encore très modeste comme : 2,3% en France, 1,9% au Kuwait, 1,5% aux UAE et au Yemen, voire 0,4% uniquement au Portugal.

4.3.2 L'EXPORT DIRECT

4.3.2.1 Partenaires locaux

Les partenaires locaux servent effectivement de relais pour les laboratoires Pierre Fabre pour commercialiser Ixel, notamment dans les pays où il n'y a pas de filiale ou de force de vente. Ces partenaires sont des laboratoires reconnus localement dans le domaine des neurosciences. Ils possèdent aussi une force de vente suffisante dans le pays considéré: Germania (Autriche), Silesia (Chili), Algol (Estonie, Finlande), Orient Europharma (Hongkong), Mediline (Israël), Bukwang (Corée du Sud), Asahi (Japon).

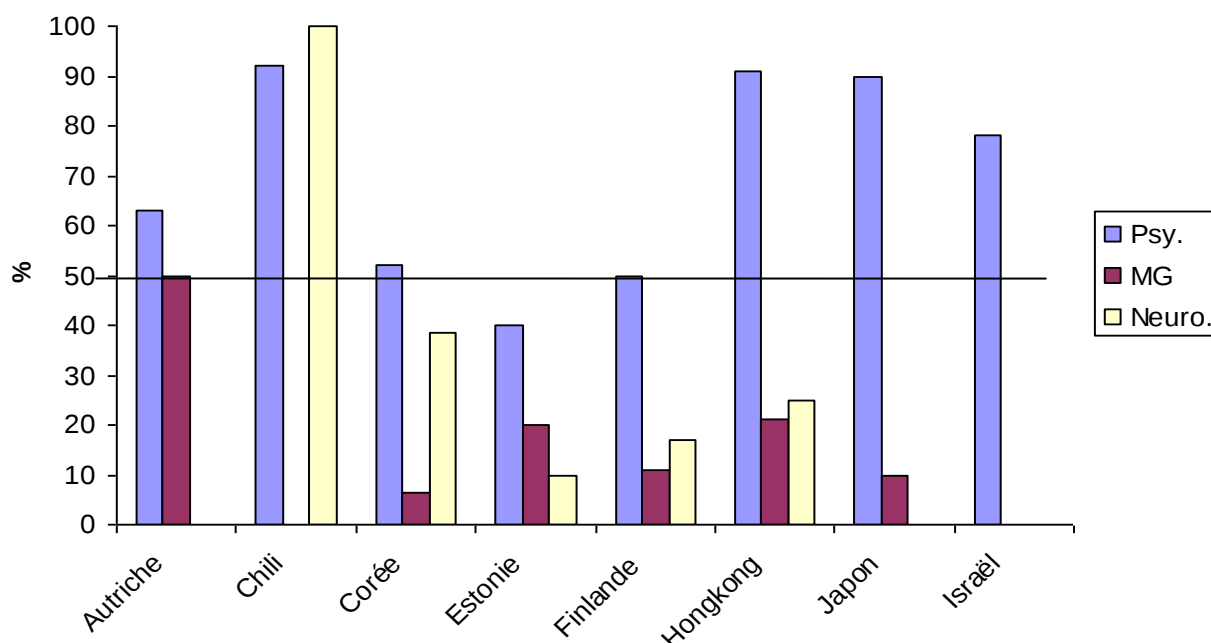


Figure 11: Répartition de la couverture de la visite médicale des partenaires locaux (en %) ¹⁷

La commercialisation d'Ixel® à l'étranger requiert une force de vente locale assez importante afin de pouvoir promouvoir l'image du produit auprès des médecins et leur inciter à prescrire le produit. Les partenaires locaux jouent donc un rôle essentiel pour l'image du produit. Sur le graphique ci-dessus, la plupart des pays couvrent plus de 50% des psychiatres, principaux prescripteurs d'Ixel®.

En terme de ventes, celles du Japon sont largement supérieures aux autres pays. La question se pose : pourquoi existe t'il une différence aussi importante entre le Japon et les autres pays en terme des ventes ?

D'une part, le marché des antidépresseurs est beaucoup plus gros que les autres et élément non négligeable : milnacipran est le seul ISNR sur ce marché.

D'autre part, la taille de la force de vente : le partenaire Asahi possède un grand nombre des visiteurs médicaux avec 600 personnes (voir le tableau ci-dessous) pour tout le Japon et tous les produits confondus.

Et surtout, il effectue fréquemment des études cliniques sur le produit afin de renforcer l'image d'efficacité et de la tolérance du produit auprès des prescripteurs.

Aujourd'hui, peu d'études cliniques sont mises en place pour valider les propriétés du Milnacipran.

Tableau 10 : Tableau consolidé des partenaires locaux ¹⁷

Pays	Partenaire	C.A K€	PDM d'Ixel (%)	Nb de VM
Autriche	Germania	868	2	10
Chili	Silesia	255	1.2	25
Corée Du Sud	Bukwang	1100	1.7	270
Estonie	Algol	9,1	1	3
Finlande	Algol	231	0,5	5
Hongkong	Orient Europharma	47,7	0,6	3
Japon	Asahi	57800	8	600
Israël	Mediline	80,2	1	4

K€

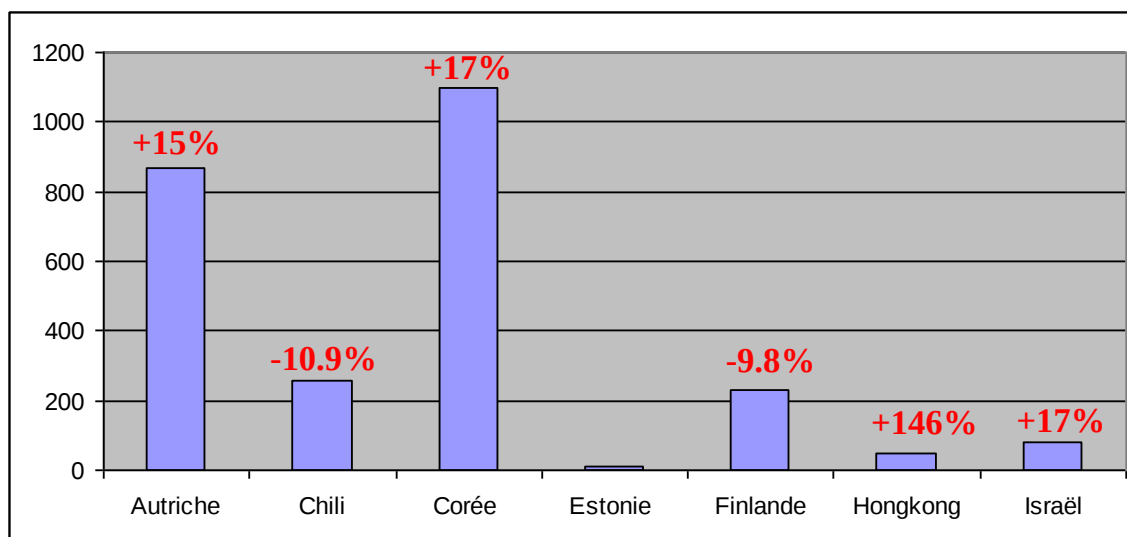


Figure 12: Ventes des partenaires locaux excluant le Japon (K€) ¹⁷

En combinant avec le tableau 10, on peut constater que les pays ayant les chiffres d'affaires les plus importants sont ceux où ont été effectués des partenariats avec une force de vente forte : Japon, Corée du Sud, Autriche. Par exemple, Bukwang de la Corée du Sud avec 270

visiteurs médicaux (VM), Silesia (Chili) 25 VM, Germania (Autriche) 10 VM et en particulier, ce partenaire est très dynamique dans le développement des études cliniques, cela, peut-être, a expliqué leur croissance des ventes.

4.3.2.2 Partenaire global - Janssen-Cilag

4.3.2.2.1 intérêt d'un partenariat

4.3.2.2.1.1 Analyse des CA d'Ixel® par pays

La stratégie¹⁴ à mettre en place requiert donc une forte pression commerciale auprès des médecins en terme de visite médicale en particulier. Pour les laboratoires Pierre Fabre, cette augmentation de la force de vente, hors France, passe le plus souvent par un partenariat. Afin de déterminer quels sont les pays qui pourraient bénéficier d'un partenariat, l'analyse des ventes d'Ixel® est réalisée (Sources : IMS, 19 pays).

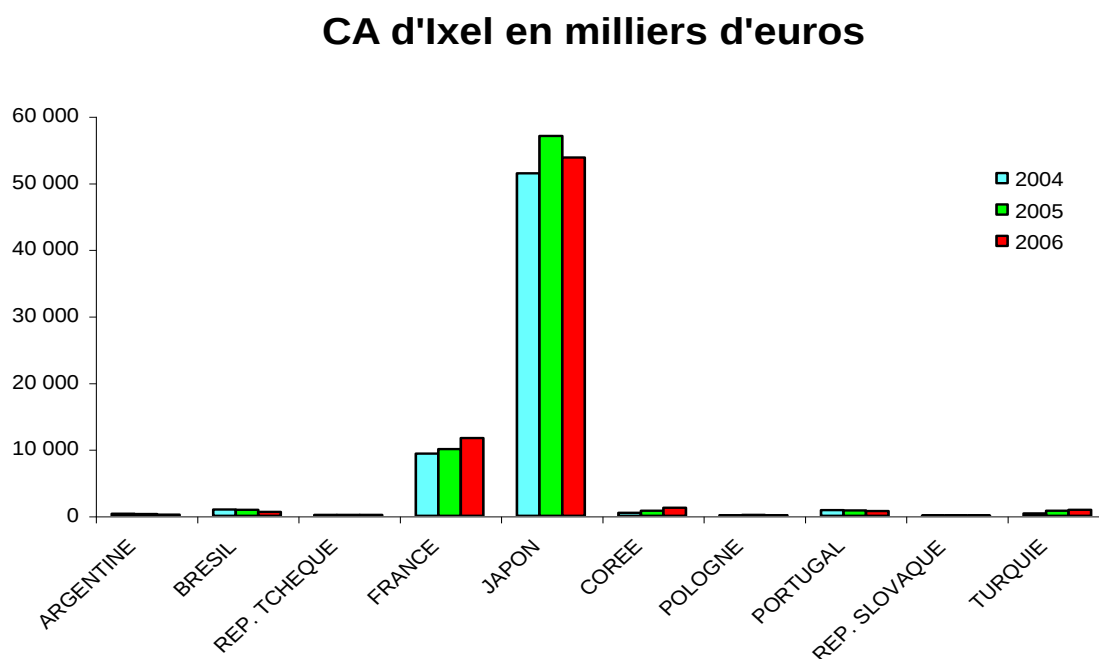


Figure 13 : CA d'Ixel en milliers d'euros ⁶

Sur cette figure, la France et le Japon écrasent les données des autres pays puisqu'ils représentent respectivement 38 et 46% du CA total d'Ixel®. En enlevant ces deux données, l'évolution du CA des autres pays sur les années 2004 à 2006 devient plus claire.

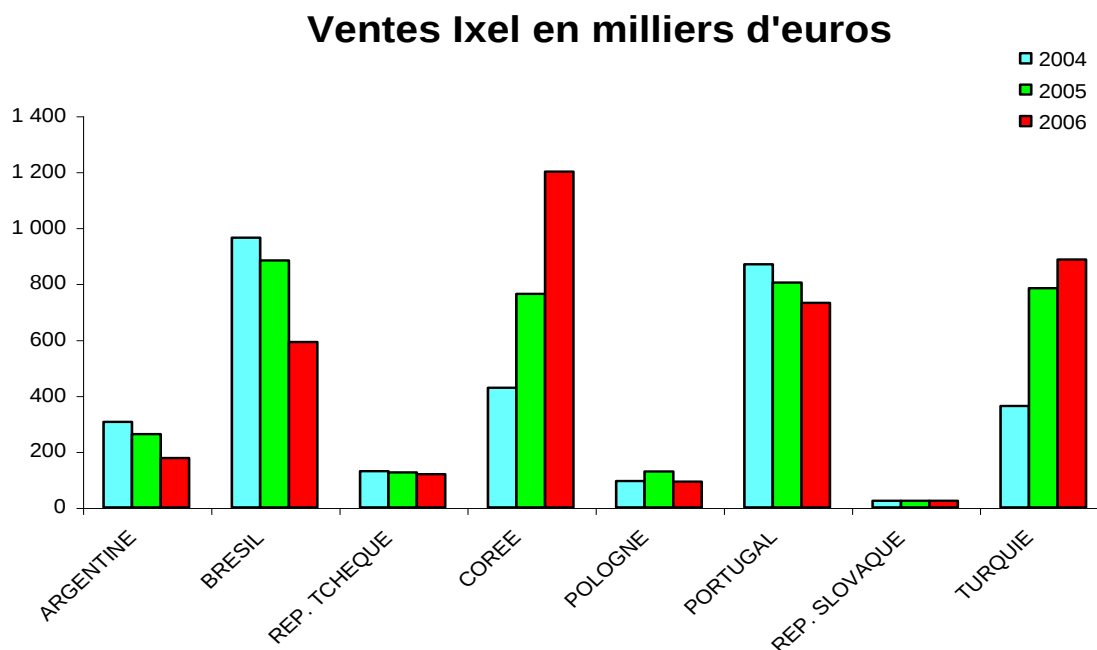


Figure 14 : Ventes Ixel en milliers d'euros ⁶

Cette analyse montre que les pays de l'Est (à part la Turquie) et l'Argentine accusent un net retard par rapport aux autres pays dans lesquels Ixel® est commercialisé. De plus, dans ces pays, le CA est en recul par rapport aux années précédentes (voire sans évolution). Cette situation est également le cas au Brésil et au Portugal.

Toutefois, Ixel® est déjà commercialisé en partenariat avec d'autres groupes pharmaceutiques en Amérique Latine (Chili, Brésil, Argentine, Panama...). C'est également le cas pour certains pays d'Europe de l'Est dans lesquels Ixel® est déjà lancé, mais contrairement à l'Amérique Latine, il reste beaucoup plus de pays européens dans lesquels Ixel® pourrait être lancé. Ces pays ont donc été privilégiés pour assurer une hausse du CA global d'Ixel®.

4.3.2.2.1.2 choix d'un partenaire potentiel

Après analyse des portefeuilles produits des concurrents et de la localisation de leur filiales, un laboratoire permettrait un partenariat intéressant : Janssen (filiale de Johnson&Johnson). En effet, ce laboratoire est présent sur le marché du Système nerveux central, mais ne possède pas d'antidépresseurs. Dans la classe N6A (antidépresseurs et stabilisateurs de l'humeur), ils n'ont que le lithium qui est un régulateur de l'humeur. En revanche, leur force de vente connaît bien le milieu psychiatrique puisque leur portefeuille produits comporte plusieurs antipsychotiques, des antiépileptiques, des hypnotiques et des sédatifs. Par ailleurs, le laboratoire Janssen est présent dans les pays de l'Est et en Amérique Latine ⁶ (Sources : IMS, 19 pays).

Tableau 11 : Portefeuille produits de Johnson&Johnson (données IMS 2007) ⁶

	Johnson&Johnson
N3A Anti-Epileptiques	Topiramate
N5A Anti-psychotiques	Risperidone Haloperidol Pipamperone Pimozide Fluspirilene Penfluridol Bromperidol Droperidol Benperidol
N5B Hypnotiques & Sédatifs	Diphenhydramine Doxylamine Chlorotheophylline Calcium Flunitrazepam
N6A Antidépresseurs.& Stabilisateurs de l'Humeur	Lithium

Par ailleurs, l'étude des portefeuilles produits des autres laboratoires, présents dans les pays de l'Europe de l'Est et d'Amérique Latine, montre qu'aucun autre ne peut devenir partenaire :

- Lilly, Boehringer et Wyeth sont les concurrents directs d'Ixel® avec duloxetine et venlafaxine) ;
- Lundbeck est en plein lancement d'escitalopram et ne donnera donc pas tout le temps nécessaire à la commercialisation d'ixel® ;
- Pfizer est le concurrent de milnacipran (Ixel®) dans une autre indication : la fibromyalgie. Il est donc impossible de réaliser un partenariat avec ce laboratoire à la veille d'un lancement sur ce nouveau marché (prévu pour 2008) ;
- GSK possède déjà un antidépresseur d'une nouvelle classe avec le bupropion (inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et de la dopamine). Ce produit est actuellement commercialisé en Europe pour l'arrêt du tabac (Zyban®) et sera prochainement lancé dans la dépression sous un autre nom, Wellbutrin® ;
- Azko Nobel possède déjà un antidépresseur dont le mécanisme est apparenté à celui des IRSN (mirtazapine), un partenariat est donc impossible.

**Tableau 12 : Portefeuille produits des autres laboratoires dans la catégorie N6A
(antidépresseurs et stabilisateurs de l'humeur) par ordre décroissant de CA produit ⁶**

Pfizer	Lilly	GSK	Wyeth	Boehringer Ingel	Lundbeck	Akzo Nobel
Sertraline	Duloxetine	Bupropion	Venlafaxine	Duloxetine	Escitalopram	Mirtazapine
Reboxetine	Fluoxetine	Paroxetine	Amoxapine	Lithium	Citalopram	Mianserin
Trazodone	Nortriptyline	Tranlycypromine		Citalopram	Nortriptyline	Trazodone
Phenelzine		Lithium		Sertraline	Amitriptyline	
Doxepin		Lamotrigine		Trazodone	Maprotiline	
Fluvoxamine		Hypericum		Mirtazapine	Oxipripran	
Amitriptyline		Perforatum		Nefazodone	Lundbeck	
Nefazodone					Escitalopram	
Nortriptyline					Citalopram	

Sources : IMS, 19 pays.

Il existe peut-être d'autres laboratoires, non référencés dans la base IMS car de moindre importance, qui pourraient faire l'objet d'un partenariat. Toutefois, ils ne bénéficieraient pas de la même notoriété que Johnson&Johnson auprès de la communauté psychiatrique.

Le travail de l'équipe marketing Pierre Fabre serait donc très important dans ce cas et nécessiterait une importante surveillance des actions menées sur le terrain par ce laboratoire.

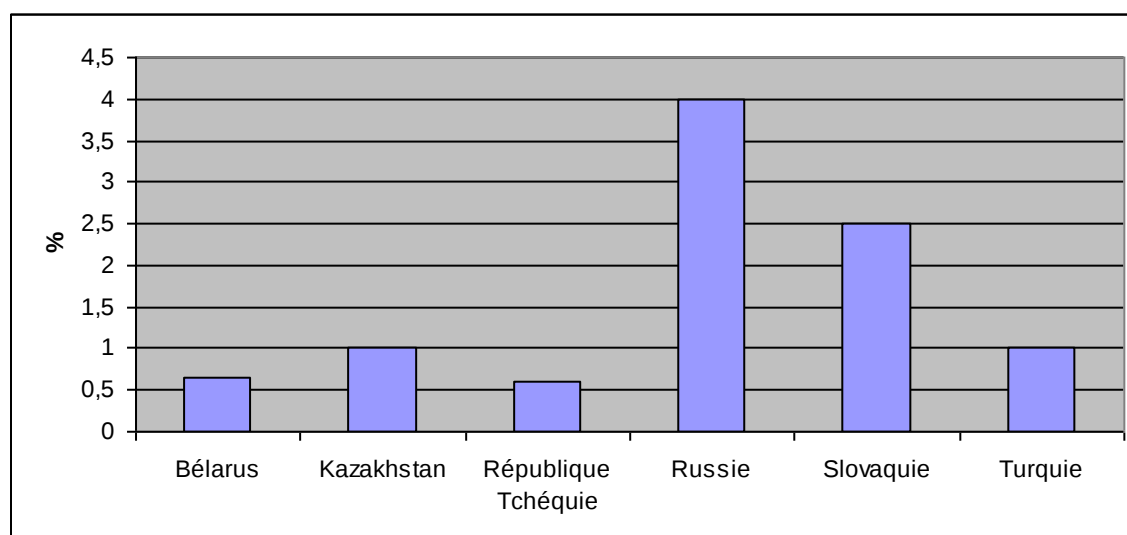
Comme nous l'avons vu précédemment, les Laboratoires Janssen-Cilag, (une division de Johnson&Johnson), est réputé sur le marché du système nerveux central. Il a un portefeuille de produits de neurosciences assez riche. Il est intéressant de remarquer qu'il n'a qu'un antidépresseur dans la classe N6A : le lithium qui est un régulateur de l'humeur. Ixel® vient donc étoffer cette classe. De plus, les Laboratoires Janssen-Cilag est présent dans la majorité des pays de l'Europe de l'Est et en Amérique Latine. Et comme nous l'avons déjà vu, ce sont les pays ciblés dans la stratégie de lancement ou re-lancement d'Ixel®. Ces territoires furent déterminés par une étude de marché.

En effet, ce partenariat a permis au Laboratoire Pierre Fabre Médicament de bénéficier de la notoriété de ce groupe reconnu internationalement.

Tableau 13: Tableau consolidé pour les pays couverts par Janssen-Cilag¹⁷

Pays	Année de lancement	PDM d'Ixel (%)	Nb de VM
Bélarus	2007	0,65	2
Bulgarie	2009	-	4
Kazakhstan	2007	1	10
Mexique	2009	-	60
Tchéquie	2007	0,6	10
Roumanie	2007	-	9
Russie	2005	4	21
Slovaquie	2007	2,5	5
Turquie	2008	1	27

Vu que le partenariat entre Pierre Fabre et Janssen-Cilag a vu le jour très récemment (à partir de 2007, sauf en 2005 en Russie), les parts de marché d'Ixel® sur les marchés locaux restent faibles en 2008.

**Figure 15: Part de marché d'Ixel® dans les pays de l'Est couverts par Janssen ¹³**

La collaboration du Pierre Fabre avec Janssen-Cilag a commencé en Russie en 2005. Dans ce pays, Ixel® a acquis une part de marché de 4% en 2007. Dans d'autres pays de l'Est, la collaboration a seulement commencé en 2007. L'avenir peut être prometteur si les deux laboratoires construisent bien l'image d'Ixel® auprès des médecins.

Toutefois, pour gagner de nouveaux territoires, le groupe Pierre ne peut pas systématiquement créer des filiales dans les pays convoités (comme au Portugal ou en Turquie) ; les partenariats s'avèrent une solution recommandée pour accroître la force de vente et ainsi la notoriété d'Ixel®. Cela suggère une analyse des concurrents sur les pays ciblés par ce partenariat, en terme de portefeuille produits et de force de vente afin de réaliser le meilleur accord possible (voir chapitre suivant). Cette stratégie d'export indirect ou bien d'investissement direct est mise en place depuis 1999 et Ixel® est ainsi distribué dans 37 pays :

- France en 1997 ;
- Autriche, Liban et Luxembourg en 1999.
- Argentine, République Tchèque, Israël, Japon, Portugal, Russie et Tunisie en 2000 ;
- Corée du Sud, Pologne, Costa Rica, Nicaragua, Guatemala, Salvador, Roumanie, Brésil, Yemen et Bulgarie en 2001 ;
- République Slovaque, République Dominicaine, Honduras, Finlande et Estonie en 2002 ;
- Emirats Arabes Unis, Colombie, Panama et Turquie en 2003.
- Maroc, Chili et Taiwan en 2004 ;
- Kuwait et Jordanie en 2005 ;
- Ukraine et Hong-Kong en 2006.

En ce qui concerne le profil des patients, il faut élargir la perception actuelle des médecins (qui cantonnent Ixel® aux personnes âgées). La stratégie consiste à mettre en avant plusieurs types précis de patients ou de situations de prescription que le médecin pourra identifier tout de suite lors d'une consultation. Cette stratégie de niche choisie depuis plusieurs années correspond aux moyens du laboratoire Pierre Fabre. Le but est de gagner des parts de marché dans les segments cibles que sont les personnes âgées et/ou polymédicamentées et les jeunes actifs, en focalisant sur le respect d'Ixel® pour la qualité de vie des patients (peu d'effets indésirables).

De la même manière, il faut continuer de dédramatiser et déculpabiliser le fait d'avoir une dépression auprès du grand public de manière à faire sauter le frein actuel à une consultation médicale et ainsi augmenter le taux global de traitement. Toutefois, ce dernier point est déjà largement exploité par les leaders du marché des antidépresseurs comme Pfizer et Wyeth ; le Laboratoire Pierre Fabre se contentera donc de bénéficier de leurs actions auprès du grand public.

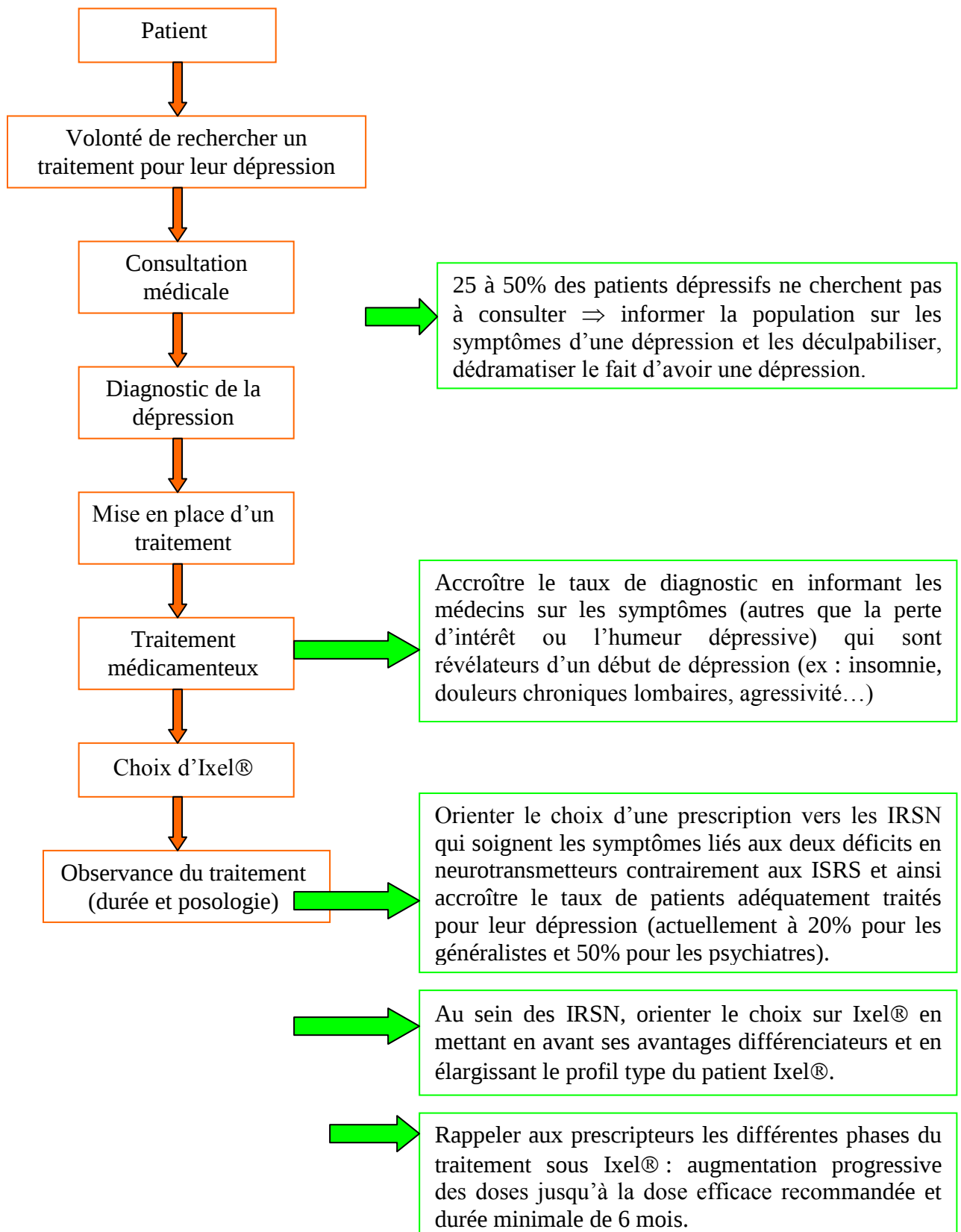


Figure 16 : Barrières à la mise en place d'un traitement sous Ixel® et solutions à mettre en place

4.3.3 PATIENT FLOW

A partir des données épidémiologiques 2006 du CIA (www.cia.gov) et du WHO (site de l'Organisation Mondiale pour la Santé), j'ai effectué une simulation du CA pour chaque pays par la méthode du « patient flow », de manière à déterminer si les pays d'Europe de l'Est présentent un fort potentiel de croissance en terme de CA.

Tableau 14 : Données démographiques ^{15,16}

	Population Totale	Taux de Croissance Annuel	Taux de 15-64 ans	Taux de chômage	Taux de personnes sous le seuil de pauvreté
Bulgarie	7 322 858	-0,84%	68,7%	9,6%	14,1%
Croatie	4 493 312	-0,03%	67,1%	17,2%	11%
Rep. Tcheque	10 228 744	-0,07%	71,2%	8,4%	NR
Estonie	1 315 912	-0,63%	67,5%	4,5%	5%
Kazakhstan	15 284 929	0,35%	69,2%	7,4%	19%
Latvia	2 259 810	-0,65%	69,6%	6,5%	NR
Pologne	38 518 241	-0,05%	71,1%	14,9%	17%
Roumanie	22 276 056	-0,13%	69,6%	6,1%	25%
Russie	141 377 752	-0,48%	71,1%	6,6%	17,8%
Rep. Slovaque	5 447 502	0,15%	71,5%	10,2%	21%
Turquie	71 158 647	1%	68,1%	10,2%	20%
Ukraine	46 299 862	-0,67%	69,6%	6,7%	29%

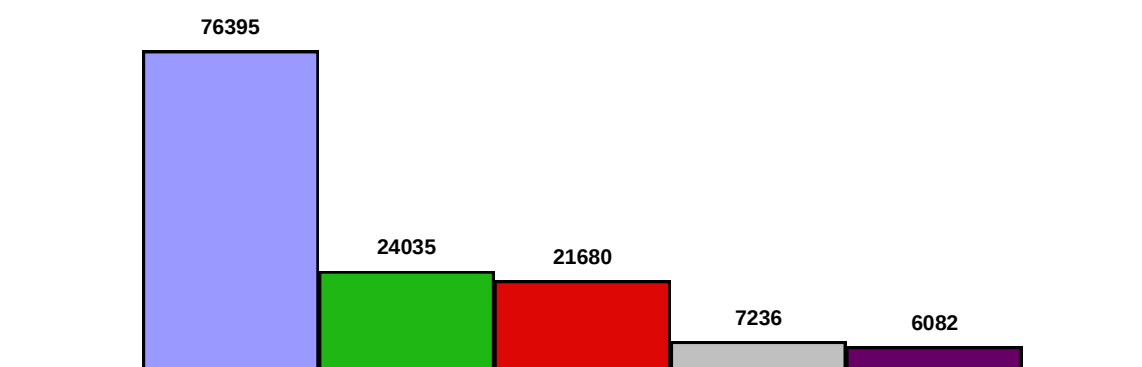


Figure 17 : Prévalence des 5 majeures pathologies Neuropsychiatriques en Europe en milliers (2002) ^{15,16}

Tableau 15 : Flux de patients pour la dépression en fonction des différents pays sélectionnés^{15,16}

		2006		2007		2008		2009	
		Population	Taux	Population	Taux	Population	Taux	Population	Taux
Rép. Slovaque	Pop. Totale	5447502	0,15%	5455673	0,15%	5463857	0,15%	5472053	0,15%
	Prévalence	435800	8%	436454	8%	437109	8%	437764	8%
	Diagnostic	217900	50%	218227	50%	218554	50%	218882	50%
	Patients traités	152530	70%	163670	70%	152988	70%	153217	70%
	Traités par IRSN	33557	22%	36007	22%	35187	23%	36772	24%
	Traités par Ixel®	76	0,2%	360	1%	704	2%	1103	3%
	Observance	49	65%	234	65%	457	65%	717	65%
	Chiffre d'Affaire (€)	23421	1,30 €	111056	1,30 €	217052	1,30 €	340244	1,30 €
Pologne	Pop. Totale	38518241	-0,05%	38498982	-0,05%	38479732	-0,05%	38460493	-0,05%
	Prévalence	3081459	8%	3079919	8%	3078379	8%	3076839	8%
	Diagnostic	1540730	50%	1539959	50%	1539189	50%	1538420	50%
	Patients traités	1001474	65%	1154969	65%	1077433	70%	1076894	70%
	Traités par IRSN	150221	15%	173245	15%	183164	17%	193841	18%
	Traités par Ixel®	312	0,2%	1732	1%	3663	2%	5815	3%
	Observance	203	65%	1126	65%	2381	65%	3780	65%
	Chiffre d'Affaire (€)	91923	1,24 €	509671	1,24 €	1077698	1,24 €	1710781	1,24 €
Rép. Tchèque	Pop. Totale	10228744	-0,84%	10142823	-0,84%	10057623	-0,84%	9973139	-0,84%
	Prévalence	818300	8%	811426	8%	804610	8%	797851	8%
	Diagnostic	409150	50%	405713	50%	402305	50%	398926	50%
	Patients traités	306862	75%	304285	75%	313798	78%	311162	78%
	Traités par IRSN	24549	8%	24343	8%	28242	9%	31116	10%
	Traités par Ixel®	481	2%	730	3%	988	4%	1556	5%
	Observance	313	65%	475	65%	643	65%	1011	65%
	Chiffre d'Affaire (€)	118721	1,04 €	180190	1,04 €	243893	1,04 €	383880	1,04 €

		2006		2007		2008		2009	
		Population	Taux	Population	Taux	Population	Taux	Population	Taux
Bulgarie	Pop. Totale	7322858	-0,84%	7261345,99	-0,84%	7200350,69	-0,84%	7139867,74	-0,84%
	Prévalence	585828,64	8%	580907,679	8%	576028,055	8%	571189,419	8%
	Diagnostic	292914,32	50%	290453,84	50%	288014,027	50%	285594,71	50%
	Patients traités	205040,024	70%	217840,38	70%	201609,819	70%	199916,297	70%
	Traités par IRSN	30756,0036	15%	32676,057	15%	32257,5711	16%	33985,7704	17%
	Traités par Ixel®	0	0,0%	326,76057	1%	645,151422	2%	1019,57311	3%
	Observance	0	65%	212,39437	65%	419,348424	65%	662,722524	65%
	Chiffre d'affaire (€)	0	1,00 €	77524	1,00 €	153062	1,00 €	241894	1,00 €
Estonie	Pop. Totale	1315912	-0,63%	1307621,75	-0,63%	1299383,74	-0,63%	1291197,62	-0,63%
	Prévalence	105272,96	8%	104609,74	8%	103950,699	8%	103295,81	8%
	Diagnostic	52636,48	50%	52304,8702	50%	51975,3495	50%	51647,9048	50%
	Patients traités	36845,536	70%	39228,6526	70%	36382,7446	70%	36153,5334	70%
	Traités par IRSN	3316,09824	9%	3530,57874	9%	3638,27446	10%	3976,88867	11%
	Traités par Ixel®	143,321766	4,3%	176,528937	5,0%	218,296468	6%	278,382207	7%
	Observance	93,1591479	65%	114,743809	65%	141,892704	65%	180,948434	65%
	Chiffre d'affaire (€)	34003	1,00 €	41881	1,00 €	51791	1,00 €	66046	1,00 €
Russie	Pop. Totale	141377752	-0,48%	140699139	-0,48%	140023783	-0,48%	139351669	-0,48%
	Prévalence	11310220,2	8%	11255931,1	8%	11201902,6	8%	11148133,5	8%
	Diagnostic	5655110,08	50%	5627965,55	50%	5600951,32	50%	5574066,75	50%
	Patients traités	3958577,06	70%	4220974,16	70%	3920665,92	70%	3901846,73	70%
	Traités par IRSN	118757,312	3%	126629,225	3%	156826,637	4%	195092,336	5%
	Traités par Ixel®	347,958923	0,3%	1266,29225	1%	3136,53274	2%	5852,77009	3%
	Observance	226,1733	65%	823,089962	65%	2038,74628	65%	3804,30056	65%
	Chiffre d'affaire (€)	232800	2,82 €	847206	2,82 €	2098482	2,82 €	3915767	2,82 €
Latvia	Pop. Totale	2259810	-0,65%	2245121,24	-0,65%	2230527,95	-0,65%	2216029,52	-0,65%
	Prévalence	180784,8	8%	179609,699	8%	178442,236	8%	177282,361	8%
	Diagnostic	90392,4	50%	89804,8494	50%	89221,1179	50%	88641,1806	50%
	Patients traités	63274,68	70%	67353,6371	70%	62454,7825	70%	62048,8264	70%
	Traités par IRSN	3796,4808	6%	4041,21822	6%	4371,83478	7%	4963,90611	8%
	Traités par Ixel®	17,0841636	0,5%	40,4121822	1%	87,4366955	2%	148,917183	3%
	Observance	11,1047063	65%	26,2679184	65%	56,8338521	65%	96,7961692	65%
	Chiffre d'affaire (€)	4053	1,00 €	9588	1,00 €	20744	1,00 €	35331	1,00 €
CA Total en €		504 921		1 777 116		3 862 722		6 693 943	

Les patients flows réalisés montrent que l'évolution potentielle des chiffres d'affaire, dans les pays où Ixel® a déjà été lancé et dans lesquels un nouveau partenariat pourrait être mis en place, est très promettant. Par ailleurs, cette hausse sera complétée par de nouveaux lancements dans les pays suivants : Biélorussie, Azerbaïdjan, Géorgie, Moldavie, Kazakhstan, Croatie, Serbie et Macédoine.

Un partenariat avec le laboratoire Janssen sur ces pays d'Europe de l'Est (dans le cadre d'un lancement ou d'un relancement) est donc très intéressant pour accroître le CA global d'Ixel®.

5 PLAN D'ACTION DANS LES PAYS CONCERNES PAR LE PARTENARIAT

5.1 LES FORCES EN PRESENCE DANS LES PAYS D'EUROPE DE L'EST

5.1.1 LA RUSSIE

En Russie, le marché pharmaceutique est en pleine croissance (+35% entre 2005 et 2006). Il se décompose en trois catégories : les hôpitaux, les médicaments non remboursés et les remboursés.

Les antidépresseurs ne font pas partie des spécialités remboursées sauf lorsque la dépression est secondaire à une autre pathologie. Toutefois, la majorité des ventes d'antidépresseurs est réalisée sur le marché des spécialités non remboursées, lequel progresse plus vite que le reste du marché des médicaments avec +59% en 2006 par rapport à 2005.

En Russie, Ixel® ne tire pas la plus grande partie de ses revenus du marché du non remboursé. Il bénéficie approximativement des mêmes parts de marché que les ISRS et les ATC dans les ventes de spécialités remboursées.

Sur la figure suivante, on constate que les prescripteurs d'antidépresseurs sont principalement les psychiatres et les neurologues. Ils ont à peu près le même taux de patients soignés pour dépression et leurs prescriptions mettent en première place les ATC et les ISRS (marques et génériques confondus). Les neurologues semblent ne pas utiliser Ixel®, quant aux généralistes, ils prescrivent en premier lieu le Coaxil® (tianeptine, antidépresseur vendu en France sous le nom de Stablon®) puis les TCA et les ISRS.

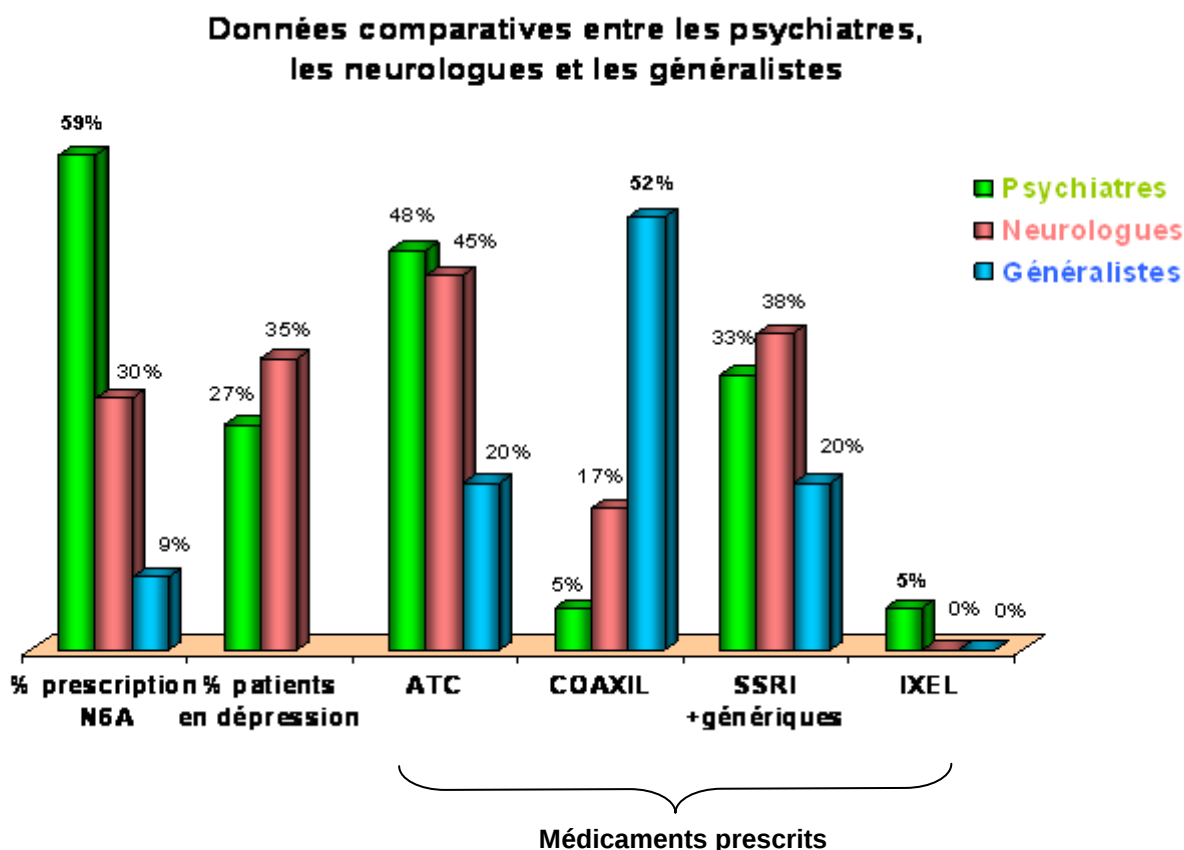


Figure 18 : Données comparatives entre les psychiatres, les neurologues et les généralistes¹⁷

En concurrent direct, dans la classe des IRSN, Ixel® est confronté à duloxetine et aux génériques de venlafaxine. Toutefois, duloxetine n'est pas inscrit sur la liste des spécialités remboursables en cas de dépression consécutive à une autre maladie.

La stratégie d'Ixel® en Russie consistera donc à combattre les ISRS sur le terrain de l'efficacité et de la tolérance et les ATC sur le terrain de la tolérance (à efficacité identique). En ce qui concerne le Coaxil®, cet antidépresseur atypique se prend en 2 à 3 prises par jour en raison d'une élimination rénale rapide. Comme Ixel®, il n'est pas métabolisé dans le foie par les enzymes du complexe cytochrome P450, ce qui limite le risque d'interaction médicamenteuse ; de ce fait il peut également être prescrit pour un patient ayant des troubles hépatiques et même dépendant à l'alcool car le métabolisme du Coaxil® n'en est pas modifié (comme c'est le cas pour ixel®). En revanche, Ixel® est 72,6% plus cher que Coaxil®. Cette différence de prix peut se justifier par l'efficacité supérieure d'Ixel® sur un même profil de patient (polymédicamenté, âgé, alcoololo-dépendant), mais avec une prise quotidienne en moins par jour.

5.1.2 L'UKRAINE

En Ukraine, le marché des antidépresseurs est en pleine croissance (+28% entre 2005 et 2006), même s'il montre un infléchissement au dernier trimestre 2006 et qu'il n'y a aucun système de remboursement des prescriptions médicales.

Sur la figure suivante, on constate que le marché est dominé par les ISRS et leurs génériques (en particulier Cipralex® et paroxetine), puis viennent les ATC, la phytothérapie, le Coaxil® et enfin les IRSN arrivés en 2006.

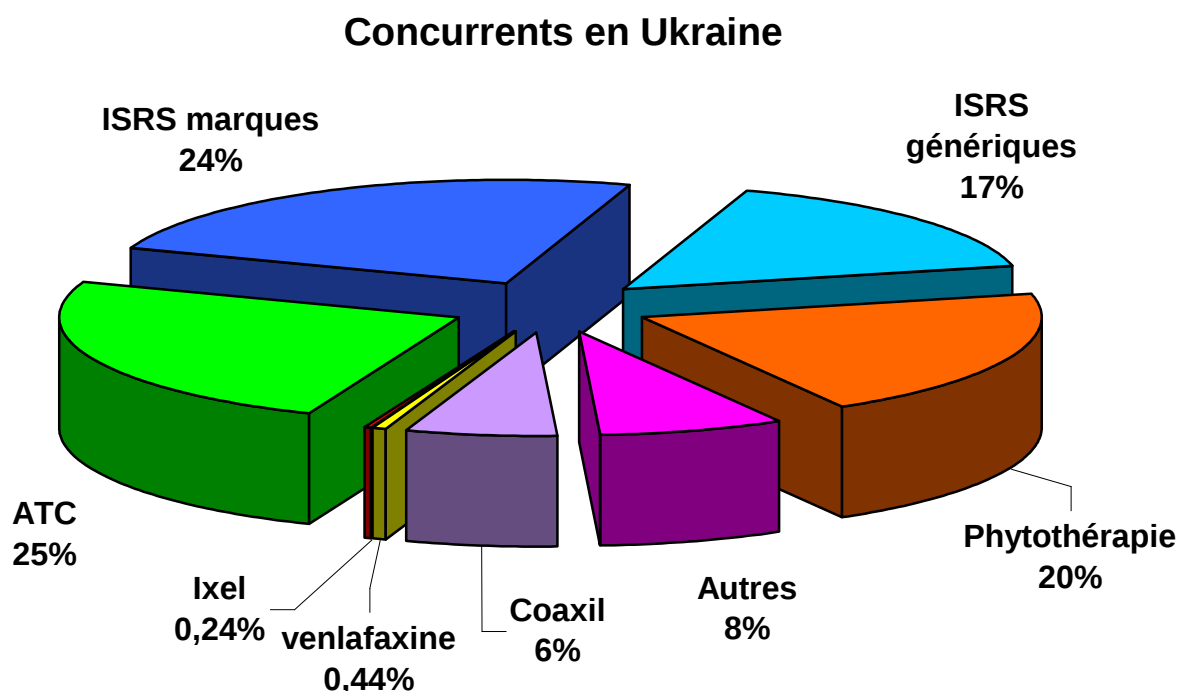


Figure 19 : Concurrents d'Ixel® en Ukraine⁶

En concurrent direct, dans la classe des IRSN, Ixel® est confronté à un générique de venlafaxine qui occupe à peine plus de parts de marché suite à une introduction plus rapide qu'Ixel® sur le marché ukrainien. Toutefois, Ixel® est 18% moins cher, ce qui constitue un atout.

La stratégie d'Ixel® en Ukraine consistera donc à combattre les ISRS sur le terrain de l'efficacité et de la tolérance et les ATC sur le terrain de la tolérance (à efficacité identique) malgré des prix plus élevés de 42% en moyenne. En ce qui concerne le Coaxil®, Ixel® est 80% plus cher. Cette différence de prix sera difficile à justifier comme précédemment. Compte tenu de l'absence de remboursement, les prescripteurs orientent aussi leur choix en fonction de l'impact financier du traitement sur les revenus de leurs patients, d'où une forte pénétration du marché par les génériques et les ATC.

5.1.3 LA POLOGNE

En Pologne, le marché des antidépresseurs a ralenti sa croissance : de 8,4 et 9,9% de croissance en 2004 et 2005 respectivement, on est descendu à +0,5% en 2006.

Sur ce marché, les antidépresseurs bénéficient de différents taux de remboursement :

- les Antidépresseurs TriCycliques (ATC) sont remboursés à 100% ;
- les Inhibiteurs Spécifiques de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) à 70% ;
- les Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline (IRSN) à 50% et seuls en bénéficient venlafaxine et ses deux génériques. Ixel® est actuellement en attente d'une autorisation d'inscription sur les listes de médicaments remboursés.

Actuellement, la répartition des parts de marchés montrent que les ATC et les ISRS dominent le marché à parts équivalentes. Ixel® en revanche est en perte de vitesse depuis 2004 et n'occupe aucune place dans les parts de marché des IRSN.

Parts de marché N6A en Pologne 2006

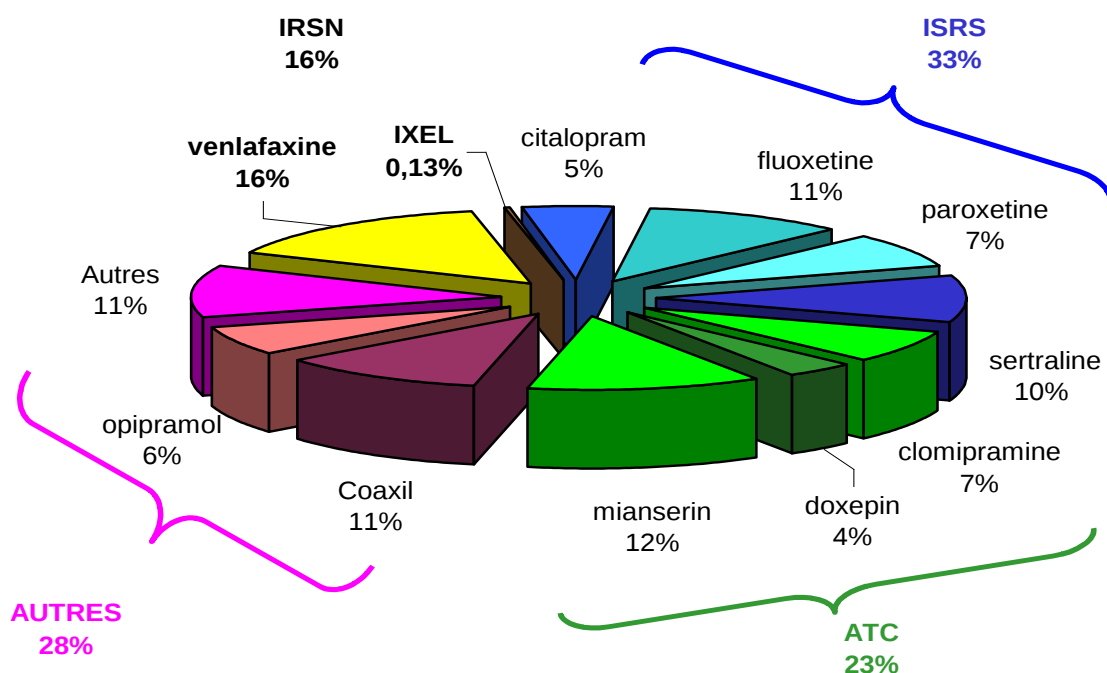


Figure 20 : Parts de Marché N6A en Pologne en 2007⁶

Tout reste donc à faire, à commencer par changer l'opinion que les prescripteurs ont d'Ixel® : ce médicament est perçu comme sur d'utilisation, avec une bonne tolérance mais

peu efficace. Il faudra aussi combattre un deuxième problème, celui du prix, puisque, pour le moment, Ixel® est en attente d'autorisation de remboursement.

La stratégie devra aussi tenir compte des principaux concurrents : les ISRS et les ATC, et comme précédemment, l'efficacité et la tolérance d'Ixel® devront être mises en avant.

Le coût du traitement sera moins un problème qu'en Ukraine puisqu'une partie des dépenses de santé est prise en charge par l'Etat.

5.1.4 ADAPTATION DE LA STRATEGIE INTERNATIONALE

La situation dans les autres pays d'Europe de l'Est varie entre les trois modèles présentés plus haut en terme de prise en charge des soins par le gouvernement. Ixel® ne fait pas toujours partie des spécialités remboursées, mais lorsqu'il ne l'est pas, en général, ses IRSN concurrents ne le sont pas non plus.

D'une manière générale, le revenu moyen dans ces pays est relativement faible, et lorsque le gouvernement ne rembourse pas suffisamment les médicaments, le coût devient également une préoccupation pour les médecins et influence le choix de l'antidépresseur. Pour pouvoir soigner leurs patients dans la durée, ils auront tendance à prescrire des ATC et des ISRS (en particulier des génériques) soit les médicaments les moins chers du marché N6A.

Dans ces pays, le Coaxil® est beaucoup plus utilisé que dans le reste de l'Europe. Son atout est d'être compatible avec une insuffisance hépatique ou en cas de dépendance alcoolique. Ixel® présente ce même avantage, mais à un coût beaucoup plus élevé. Toutefois, en mettant en avant la double action d'Ixel® sur la sérotonine et la noradrénaline (par rapport au mécanisme d'action de Coaxil®), il est possible de gagner des parts de marché sur les patients Coaxil® ayant les moyens financiers pour être traités au long court par Ixel®.

La stratégie internationale développée pour Ixel® est compatible avec les situations nationales de ces différents pays puisqu'elle consiste d'une part à combattre les ISRS et les ATC en clamant notre appartenance à la classe des IRSN, dernière génération d'antidépresseurs dont la double action sur les neurotransmetteurs leur confèrent une efficacité et une tolérance supérieures à celle des ISRS et une efficacité comparable à celle des ATC (qui constituent le gold standard à ce niveau) mais avec une tolérance bien meilleure pour les patients. D'autre part, cette stratégie consiste à mettre en avant la supériorité d'Ixel® en terme de respect de la qualité de vie du patient dépressif par rapport aux autres antidépresseurs de sa classe, venlafaxine et duloxetine, et par rapport aux ISRS et ATC. Enfin, selon la connaissance que les prescripteurs ont d'Ixel® (en terme de titration et de

posologie efficace), il peut être intéressant de passer moins de temps sur ce point et d'accentuer les atouts d'Ixel® en terme de sécurité d'utilisation dans le cas de patients ayant des troubles de la consommation d'alcool et pour lesquels une thérapie antidépressive est nécessaire. Cela permettra de gagner des parts de marché sur Coaxil® dont la faiblesse est le nombre important de prises quotidiennes, lequel est moins important avec Ixel®.

La stratégie de différenciation d'Ixel® met en exergue différents profils de patients pour lesquels Ixel® apporte un avantage compétitif par rapport à ses concurrents (patients âgés, sous plusieurs traitements, patients jeunes et actifs...). Cette différenciation est complètement adaptable dans ces pays.

La stratégie vise un marché de niche, celui des spécialistes (psychiatres, voire neurologues selon les pays). Ceux-ci sont généralement consultés par des patients dont les revenus leur permettent des dépenses de santé un peu plus élevées. Ixel®, en terme de prix, se positionne au dessus des ISRS de marque mais est le moins cher des IRSN (sauf en cas de générique). Sensibiliser les spécialistes aux bénéfices apportés par Ixel® aux patients auxquels ils prescrivent actuellement des ISRS de marque, permettra de gagner des parts de marché sur ce segment en favorisant le changement de la thérapie antidépressive initiale au profit d'Ixel®.

5.1.5 STRATEGIE DE COMMUNICATION

La stratégie de communication s'appuie sur 3 axes :

- le profil pharmacologique d'Ixel® : une double action d'inhibition de la recapture (sérotonine et noradrénaline) liée à sa classe thérapeutique, les IRSN ;
- les profils de patients : âgés, jeunes actifs, polymédicamentés, à tendance suicidaire ;
- le profil pharmacocinétique d'Ixel® : pas d'interactions médicamenteuses, pas de syndrome de manque à l'arrêt brutal du traitement, pas d'effet sédatif, pas de risque léthal en cas d'overdose.

Les documents qui seront élaborés seront mis à disposition des partenaires dans les pays de l'Europe de l'Est. Toutefois, ils seront libres de les modifier ou d'en créer de nouveaux en utilisant les photos disponibles et en respectant le code couleur d'Ixel®. Ces nouveaux documents devront être soumis au département de marketing stratégique international pour approbation, afin de vérifier que le positionnement d'Ixel® est bien respecté. Cette liberté contrôlée, qui est donnée aux partenaires, permet de s'assurer de l'implication et de la motivation des équipes marketing locales.

5.2 POSITIONNEMENT

Le positionnement d'Ixel® est le suivant :

*« Free your patients from depression
with the best balanced dual action antidepressant
for an optimal efficacy / tolerability ratio »*

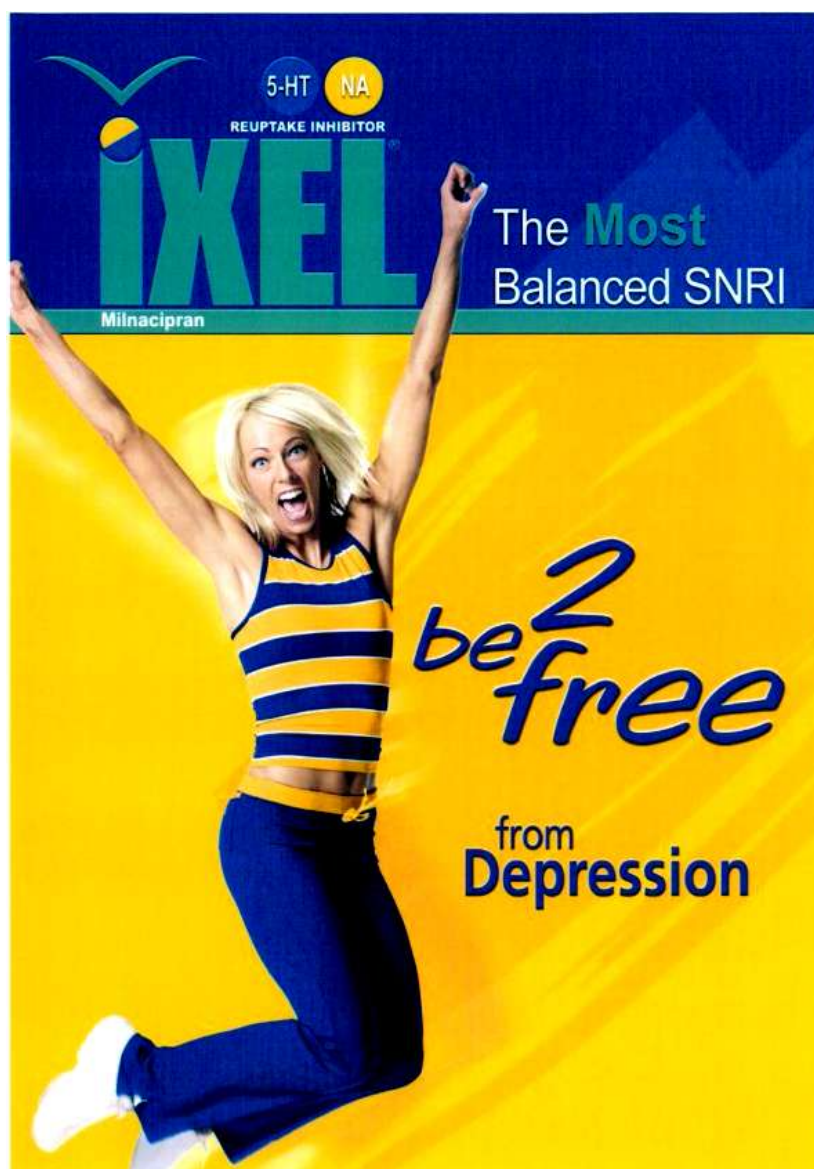


Figure 21 : Campagne promotionnelle Ixel®¹⁷

C'est un positionnement tourné vers le patient dépressif et qui met en avant la double action d'Ixel® sur la sérotonine (5-HT) et la noradrénaline (NA) et le fait que cette action est la plus équilibrée au sein de la classe des IRSN. Enfin, la couleur jaune renforce le dynamisme initié par le saut de la femme Ixel®.

5.3 TACTIQUE ET PLAN D'ACTION

La tactique de différenciation d'Ixel® de ses concurrents passe par :

- des études cliniques adéquates ;
- des communications scientifiques pertinentes données à l'échelle locale mais aussi internationale ;
- une communication marketing proche des besoins des médecins et des besoins des visiteurs médicaux.

Le plan d'action consiste donc en :

- la mise en place d'études cliniques comparant Ixel® à ses concurrents (venlafaxine et duloxetine) ;
- la participation à des congrès (nationaux et internationaux), par le biais de symposium, de posters, de publications scientifiques ;
- des workshop avec les filiales et les partenaires pour échanger des informations (nouvelles publications de concurrents, expérience locale), obtenir le retour sur la campagne en cours et son utilisation par les visiteurs médicaux, et ainsi préparer la campagne de l'année suivante ;
- l'élaboration de la campagne promotionnelle et sa mise à disposition aux filiales et partenaires.

5.3.1 LE GUIDE DE CAMPAGNE

Le guide de campagne présente aux chefs de produits des différents pays l'analyse du marché mondial des antidépresseurs : son évolution au cours des trois dernières années, et pour l'année 2006, la répartition des parts de marché par classes (ISRS, IRSN et les autres dont les ATC), puis par molécules (sans différenciation des molécules mères et de leurs génériques) avec l'évolution par rapport à l'année précédente.

Il détaille ensuite l'analyse compétitive des 10 principaux concurrents d'Ixel® : SWOT, stratégie et positionnement.

Il reprend la position actuelle d'Ixel® : pays où le produit est enregistré et sous quel nom commercial, l'évolution des ventes mondiales depuis les trois dernières années, puis pour 2006, la répartition du chiffre d'affaire par pays et enfin le SWOT du produit.

Dans une deuxième partie, le guide de campagne développe le positionnement d'Ixel®, les axes de communication retenus, les objectifs pour 2006, la stratégie marketing et son plan d'action. Ce dernier présente l'ensemble des outils promotionnels qui sont créés ou repris en 2006. Il contient également deux CD-Rom (un pour PC destiné aux équipes marketing et un

pour Mac à destination des agences de communication) dans lesquels les équipes marketing locales trouveront tous les outils nécessaires pour créer de nouveaux produits opérationnels (photos de patients, visuel Ixel®, fond de diaporama, lettre à entête...).

Ce guide de campagne permet aux nouveaux partenaires de connaître tout de suite l'environnement général et concurrentiel d'Ixel® en mettant l'accent sur les opportunités et les menaces qui entourent ce produit. Il donne aussi aux chefs de produits un message clair concernant le positionnement d'Ixel® et la stratégie qui est choisie au niveau international. En fonction de leur expérience locale, ces derniers adaptent cette stratégie en mettant l'accent sur certains points plutôt que d'autres, mais en respectant le positionnement choisi pour conserver une cohérence internationale.

5.3.2 *LE WORLD OF MILNACIPRAN*

Le World of Milnacipran est un CD-Rom qui comporte toutes les informations dont les filiales et les partenaires peuvent avoir besoin pour connaître parfaitement Ixel® (du point de vue de ses propriétés intrinsèques et de son positionnement), évaluer ses concurrents (positionnement et stratégie) et donner tous les arguments nécessaires à la force de vente lors de leurs entretiens avec les médecins (publications, réponses aux questions les plus fréquemment posées...). Il contient également les synthèses des « Top Publications » et est mis à jour chaque année.

Tous les documents qui figurent sur ce support peuvent être enregistrés (notamment les diaporamas) ou imprimés pour être remis à un médecin (comme les réponses ou articles scientifiques).



Figure 22 : Images de support de communication¹⁷

5.3.3 L'AIDE DE VISITE

C'est le support des visiteurs médicaux, mais il ne peut pas être laissé aux médecins rencontrés. Il se décompose en trois axes :

- l'identification d'Ixel® dans son environnement, c'est-à-dire son appartenance à la classe des IRSN, et son ratio d'inhibition de recapture équilibré entre la sérotonine et la noradrénaline ;

- la réponse aux attentes des médecins : une meilleure efficacité et une tolérance supérieure à celle des ISRS, une action rapide sur les symptômes physiques et psychiques de la dépression dès la première semaine ;
- les bénéfices pour les patients dépressifs : respect de la qualité de vie des personnes actives, respect des besoins des patients âgés et sécurité d'emploi pour les patients particuliers (poly médicamenteux, déficients hépatiques).

L'aide de visite se termine par un rappel des différentes phases d'un traitement sous Ixel® : une première semaine à 50mg en deux prises journalières, puis une augmentation de posologie à 100mg par jour en deux prises sur une période minimale de 6 mois avec éventuellement une augmentation de posologie un mois après le début du traitement si nécessaire.

Toutes les données qui sont présentées dans ce document sont issues de publications scientifiques dont les références sont clairement indiquées de manière à pouvoir les transmettre aux médecins qui le désirent.

Cette année, le support papier s'accompagne d'un CD-Rom explicatif réalisé sous la forme d'un film. Les différentes parties de l'aide de visite sont expliquées par deux présentateurs qui ne sont autres que les membres de l'équipe marketing internationale SNC.

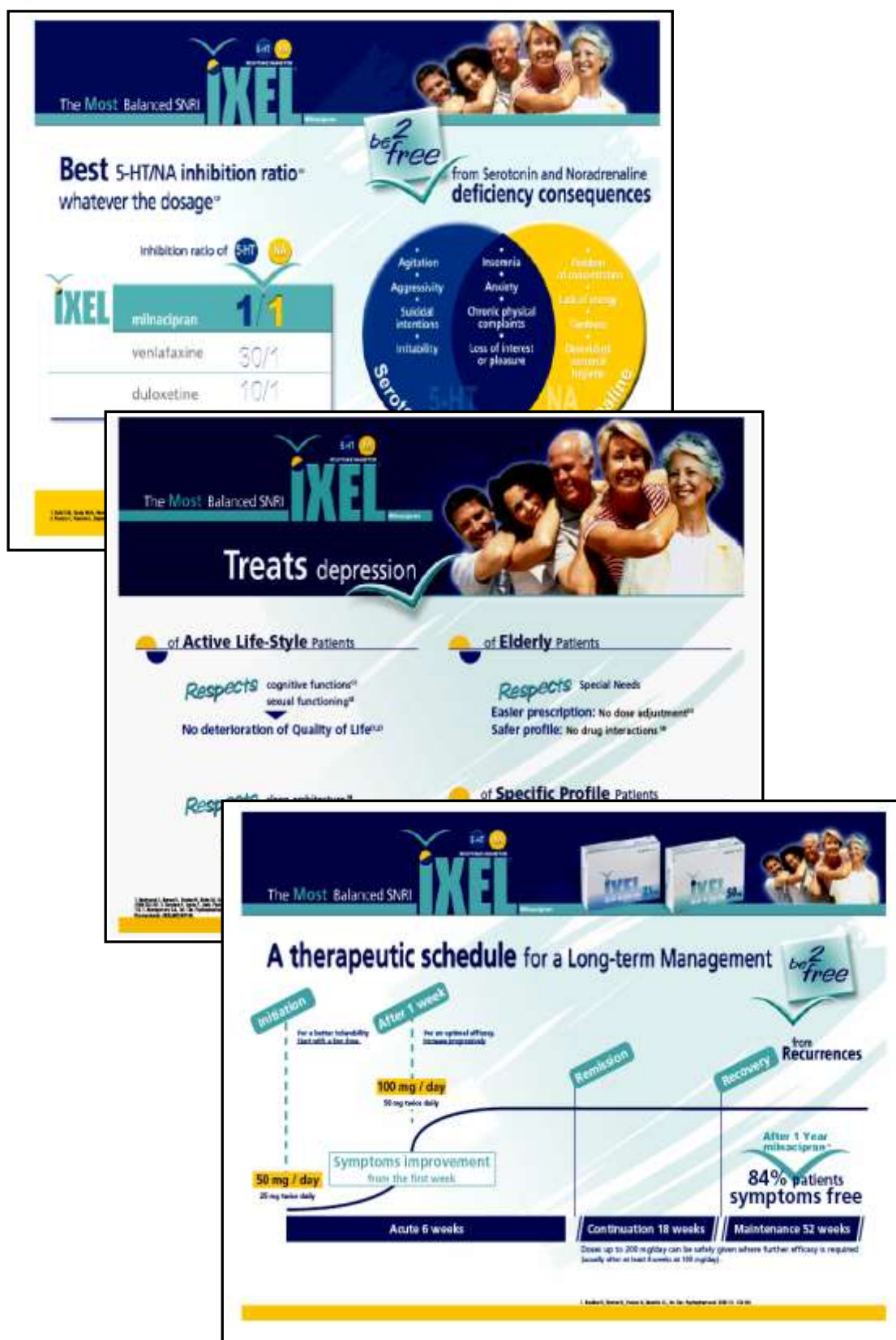


Figure 23 : Pages de l'aide de visite¹⁷

5.3.4 DOCUMENTS REMIS AU MEDECIN

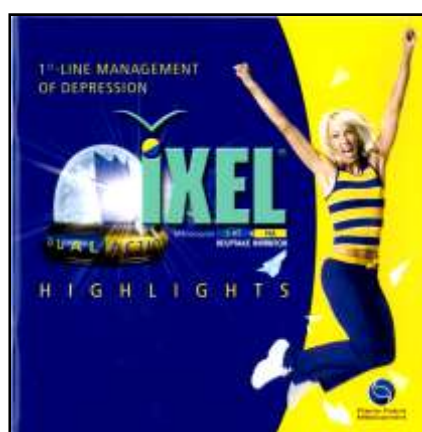
Lors de la visite médicale, les représentants laissent aux médecins des documents à propos d'Ixel®. Pour la campagne 2006, différents documents sont repris et d'autres ont vu le jour.

5.3.4.1 La Monographie d'Ixel®

Ce document reprend toutes les mentions légales du produit : dénomination, forme galénique, données cliniques, propriétés pharmacologiques, données pharmaceutique, nom du laboratoire et prix de vente.

5.3.4.2 Les Highlights

Ce petit livre carré contient 9 questions clé portant sur Ixel® : mécanisme d'action et symptômes associés aux neurotransmetteurs mis en cause dans une dépression, pharmacocinétique, efficacité, sécurité, tolérance, profils de patients particuliers, risque suicidaire et mise en place du traitement. Le 10^{ème} point est constitué de l'ensemble des références bibliographiques qui ont été utilisées pour répondre aux questions.



THE 10 KEY POINTS:	
1 ● Why is it so crucial to inhibit the reuptake of both serotonin and noradrenaline?	p. 2
2 ● What is the serotonin/noradrenaline inhibition ratio of antidepressants?	p. 4
3 ● Ixel®: What are its main pharmacokinetic parameters?	p. 6
4 ● Ixel®: What is its clinical efficacy for the treatment of depression?	p. 8
5 ● Ixel®: What data are available about its clinical safety and tolerability profile?	p.12
6 ● Ixel®: What safety for the polymedicated patients?	p.16
7 ● Ixel®: Is there any influence on suicide risk when normally prescribed?	p.18
8 ● Ixel®: Who are the eligible patients?	p.20
9 ● Ixel®: What is the appropriate therapeutic schedule?	p.22
10 ● Scientific references.	p.24

Figure 24 : Les Highlights¹⁷

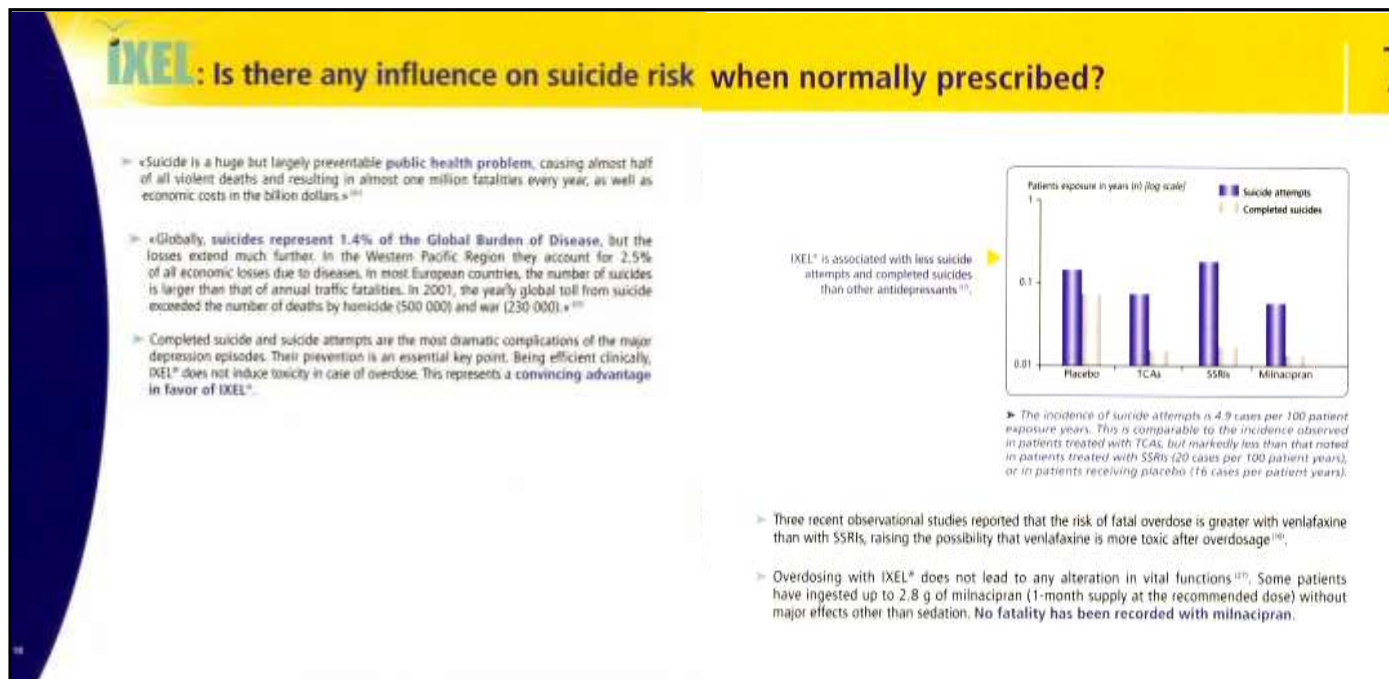


Figure 25 : Les Highlights¹⁷

Le but est d'informer très précisément le médecins sur l'utilisation d'Ixel® et l'intérêt qu'il apporte à différents types de patients.

5.3.4.3 Les publications

Chaque année, une publication scientifique est mise en avant et distribuée aux médecins dans une pochette 3 feuillet reprenant le titre de l'article et le synthétisant. En 2007, l'article du Pr Stahl est choisi pour illustrer les propriétés de la classe des IRSN et des avantages différenciateurs d'Ixel® au sein de cette classe thérapeutique.



Figure 26 : Pochette pour publications¹⁷

5.3.4.4 *Insights into depression*

Il s'agit d'un document écrit par un leader d'opinion sur un sujet déterminé relatif à la dépression. Le but est d'aider les médecins à accroître leurs connaissances sur cette pathologie comme par exemple les différences qui existent entre les patients dépressifs lorsque l'on considère leur âge. En 2007, les documents écrits par le Pr. Stahl et le Pr. Baldwin sont retenus ; ils concernent respectivement la douleur qui accompagne fréquemment une dépression et un point sur l'explication neurochimique des symptômes de la dépression.



Figure 27 : Exemples d'insights into depression¹⁷

En effet, Ixel®, au cours des essais cliniques post-AMM, a montré une efficacité importante dans le soulagement des douleurs, liées ou non à une dépression. Même si ce médicament n'a pas d'AMM dans ce type d'indication, il est important d'informer les prescripteurs de la liaison qui existe entre la dépression et les douleurs chroniques et de l'efficacité d'Ixel® dans ce domaine.

Ces documents permettent en outre aux visiteurs médicaux d'engager une discussion avec le praticien sur le sujet abordé et de discuter avec lui de l'adéquation qui existe entre cette information remise et sa pratique clinique quotidienne.

5.3.4.5 *Good prescribing information*

Le "Good Prescribing Information" est un petit livre qui peut se glisser dans la poche d'une blouse médicale. Il reprend la stratégie marketing selon deux axes :

- élargir la vision que les prescripteurs ont du patient type Ixel® (à savoir une personne de plus de 65 ans...) : en mettant en avant sa tolérance et sa sécurité d'utilisation pour les patients âgés, sous plusieurs traitements médicamenteux ou atteints d'autres maladies (diabète, problèmes cardiovasculaires, schizophrénie...), et en mettant en avant son efficacité pour les patients en rechute de dépression ou qui ne supportent pas les effets indésirables des ISRS ;
- améliorer les prescriptions en terme de dosage et de durée : en rappelant la période de titration, l'augmentation des doses, les co-prescriptions possibles et aussi en expliquant comment doit se dérouler le changement de traitement lorsque le patient passe d'un ISRS (ou autre) à Ixel®.



Figure 28 : Good Prescribing Information¹⁷

5.3.4.6 Document patient - médecin

Afin d'améliorer les posologies prescrites et ainsi la vision de faible efficacité que les médecins ont d'Ixel®, un document dédié à la relation médecin-patient est élaboré.

Il reprend les différentes phases d'un traitement sous Ixel® et permet ainsi au médecin de créer une relation de confiance avec ses patient sur un sujet que ces derniers peuvent parfois trouver délicat à aborder :

- la phase de titration qui dure une semaine à 50mg par jour en deux prises ;
- la phase d'augmentation jusqu'à la posologie recommandée par l'AMM (100mg par jour) ;
- la phase d'évaluation (un mois après le début du traitement) où le médecin discute avec son patient pour déterminer si les symptômes ont tous disparu où s'il faut au contraire augmenter la posologie pour libérer le patient de sa dépression ;
- enfin, la phase de maintenance à posologie efficace (en tout 6 mois à un an) pour éviter les rechutes de dépression.

Ce document permet au médecin de bien faire comprendre à son patient qu'un traitement antidépresseur se prend sur le long terme (au minimum 6 mois pour une première dépression, un an pour une rechute) et qu'il doit s'établir entre eux une relation de confiance afin d'arriver aux posologies efficaces et d'éliminer tous les symptômes que le patient ressent et qui sont liés à sa dépression. Par ailleurs, le patient se sent mieux pris en charge, mieux suivi pour sa pathologie, il est responsabilisé et cela améliore son observance au traitement.

IXEL® is an antidepressant recommended in major depression.
FOLLOW STRICTLY THE PRESCRIPTION OF YOUR DOCTOR.

Therapeutic Schedule

Week 0 Date: _____	Week: _____ Date: _____	Week: _____ Date: _____	Week: _____ Date: _____
Initiation Dose	Increase Progressively	Response Evaluation	Keep Treatment to avoid recurrence
☐ 25 mg/day ☐ 50 mg/day	☐ 50 mg/day ☐ 100 mg/day	☐ 100 mg/day ☐ 150 mg/day ☐ 200 mg/day	☐ 100 mg/day ☐ 150 mg/day ☐ 200 mg/day
Take caps of Ixel mg in the morning	Take caps of Ixel mg in the morning	Take caps of Ixel mg in the morning	Take caps of Ixel mg in the morning
Take caps of Ixel mg in the evening	Take caps of Ixel mg in the evening	Take caps of Ixel mg in the evening	Take caps of Ixel mg in the evening

• Swallow the capsule with a glass of water every day at the same hour.
• Never stop treatment SUDDENLY without a medical advice.

Notes _____

Figure 29 : Document patient - médecin¹⁷

5.3.5 DOCUMENTS D'ENVIRONNEMENT

5.3.5.1 Le Site Psy-World.com

Ce site est dédié aux psychiatres, qui constituent notre cible privilégiée. Toutefois, le marque page qui explique les différents services proposés en page d'accueil du site, est également remis aux généralistes.

L'objectif est d'accompagner les médecins dans leur quête d'information sur la dépression et son diagnostic et de faciliter leur accès aux derniers articles et livres parus sur le sujet. Ils disposent aussi d'un calendrier des événements à venir.

A travers ce site, le laboratoire Pierre Fabre veut développer une relation de confiance avec les praticiens : les articles sont choisis pour leur pertinence scientifique et non pour leur intérêt vis-à-vis d'Ixel®.

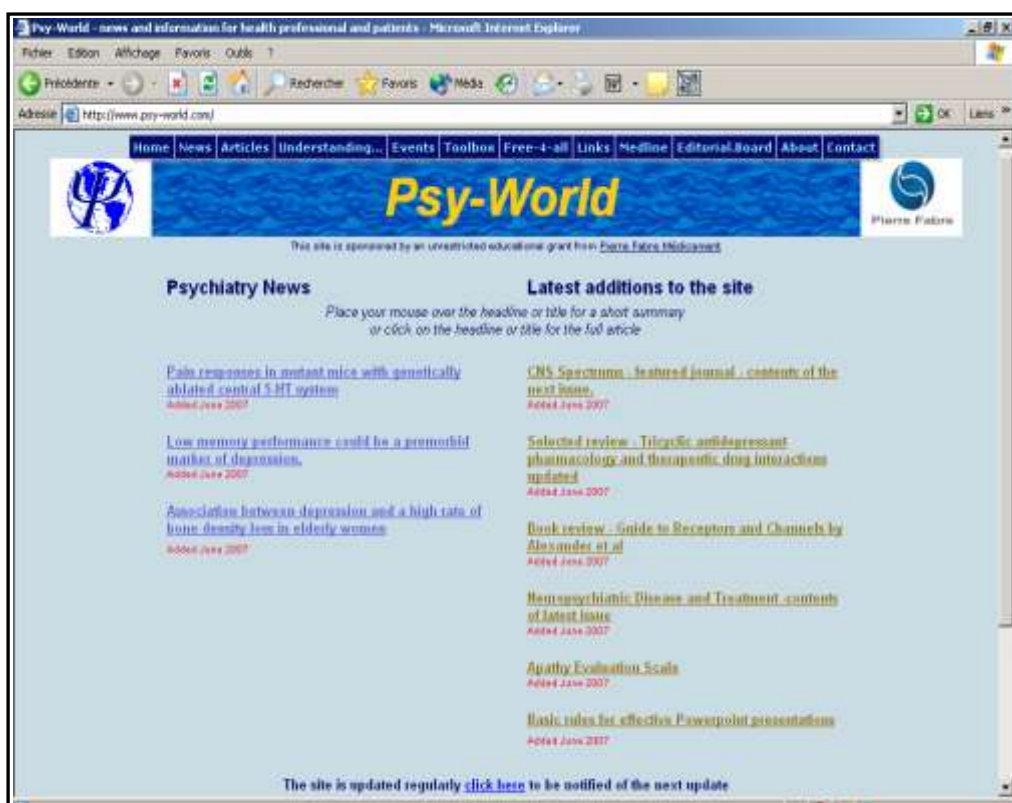
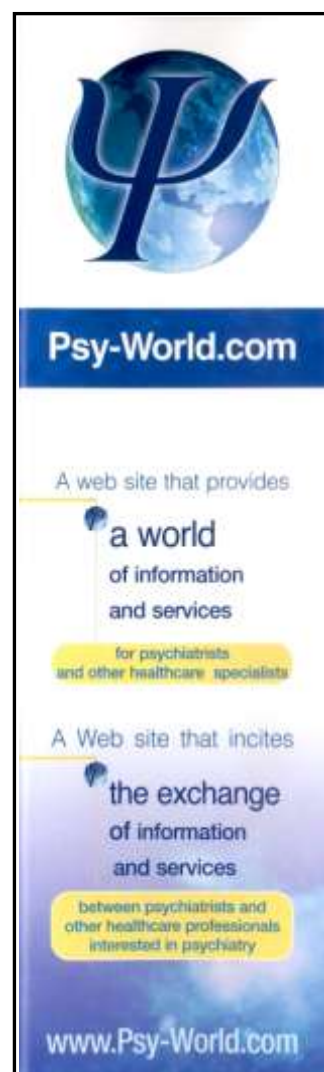


Figure 30 : Exemple de page du site Internet Psy-world¹⁷



De nombreux autres laboratoires proposent ce type de site spécialisé. Le laboratoire Servier a créé Psylink.com qui présente à peu près les mêmes services. Si la première page éditoriale

est accessible à tous, le contenu du site est en revanche accessible uniquement aux professionnels de santé.



Figure 31 : Exemple de page du site Internet Psylink.com¹⁷

5.3.5.2 Milnacipran World Newsletter

Cette newsletter mensuelle est destinée aux partenaires et aux filiales. Elle leur permet d'être informé des dernières publications sur milnacipran (Ixel®) et ses concurrents et ainsi d'anticiper les actions de ces derniers.

De même, les chefs de produits nationaux peuvent faire bénéficier leur force de vente de ces informations : ils sont alors en possession d'arguments récents lors de leurs visites auprès des médecins et peuvent répondre à leurs interrogations.

Les articles peuvent être commandés auprès du service marketing international en vue d'une utilisation opérationnelle dans les pays où Ixel® est commercialisé.



Figure 32 : Milnacipran World Newsletter¹⁷

5.3.6 LES EVENEMENTS

Afin de toucher les psychiatres et les médecins, l'organisation ou la participation à des congrès est indispensable compte tenu du manque de visibilité d'Ixel® à l'échelle internationale.

En 2007, deux événements internationaux sont prévus : un symposium lors de l'IFMAD (en Hongrie) et un lors du WSFBP (au Chili).

Par ailleurs, un workshop est organisé en fin d'année avec les partenaires et les filiales, en amont du congrès de l'IFMAD. C'est l'occasion de faire le point sur les outils promotionnels qui ont été utilisés au cours de l'année et d'échanger les résultats obtenus lors de la promotion d'Ixel® dans les différents pays représentés.

Cette année, compte tenu du nouveau partenariat dans les pays de l'Est, une rencontre supplémentaire sera organisée avec les chefs de produits Janssen des pays concernés afin de les former à la pathologie dépressive, ses traitements et la place d'Ixel® dans ce marché concurrentiel. Ce sera également l'occasion d'un point sur les situations actuelles et les possibilités stratégiques.

Pour soutenir les partenaires et les filiales, le Laboratoire Pierre Fabre participe également aux congrès locaux pour lesquels le département marketing s'assure de la présence

d'un leader d'opinion international pour le déroulement d'un symposium. En 2007, des événements locaux sont prévus en Turquie et au Portugal, en Autriche et en Corée.

6 CONCLUSION

6.1 LES AVANTAGES DE CE PARTENARIAT

Le partenariat entre le laboratoire Pierre Fabre et le laboratoire Janssen présente des avantages pour les deux groupes.

Pour l'entreprise Pierre Fabre, cela représente la possibilité d'accroître le chiffre d'affaire d'Ixel® de manière conséquente. En se basant uniquement sur les nouvelles données IMS qui prennent en compte 38 pays, cela représente une augmentation de 1,2 millions d'euros en 2007 par rapport à la situation actuelle, soit 1,5% de hausse supplémentaire (pour un total de 16,5%) et de près de 6 millions d'euros supplémentaires en 2009 soit 5,5% de hausse en plus pour un total de 20,5% de croissance.

Tableau 16 : Perspective de développement d'Ixel® en 2009.

	CA des pays partenaires (€)*	Taux	CA restant (€)	Taux	CA recalculé (€)	CA IMS (38 pays**) (€)	Taux	Hausse du CA (€)	Hausse en %
2006	504 921		70 066 079		70 571 000	70 571 000		0	0%
2007	1 777 116	252%	80 575 991	15%	82 353 107	81 156 650	15%	1 196 457	1,50%
2008	3 862 722	117%	92 662 390	15%	96 525 111	93 330 147	15%	3 194 964	3,40%
2009	6 693 943	73%	106 561 748	15%	113 255 691	107 329 670	15%	5 926 021	5,50%

* : République Tchèque, République Slovaque, Pologne, Russie, Lettonie, Estonie, Bulgarie

** : Argentine, Autriche, Belgique, Brésil, Bulgarie, Canada, Chine, République Tchèque, Danemark, Estonie, Finlande, France, Allemagne, Grèce, Hongrie, Inde, Irlande, Italie, Japon, Corée, Lettonie, Lituanie, Mexique, Hollande, Norvège, Pologne, Portugal, Roumanie, Russie, Afrique du Sud, République Slovaque, Espagne, Suède, Suisse, Turquie, Angleterre, Etats-Unis.

Toutefois, le marché américain représentant à lui seul 66% des parts de marché pour les ventes d'antidépresseurs (toujours sur la base de 38 pays), ces hausses de chiffre d'affaire n'augmenteront pas les parts de marché d'Ixel® de manière importante :

- en 2007, ces parts de marché passeraient de 0,45% à 0,51% ;
- en 2008, de 0,51% à 0,58% ;
- en 2009, de 0,58% à 0,66% ;

En évaluant les parts de marché dans un marché recalculé ne comportant que les pays dans lesquels Ixel® est commercialisé, on arrive aux résultats suivants :

- en 2007, ces parts de marché passeraient de 3,6% à 4,1% (au lieu de 4,07%) ;

- en 2008, de 4,1% à 4,8% (au lieu de 4,6%) ;
- en 2009, de 4,8% à 5,5% (au lieu de 5,2%) ;

Il est à noter que ce calcul se fait également avec les données IMS, ce marché recalculé ne prend donc pas en compte les 37 pays dans lesquels Ixel® est actuellement commercialisé mais seulement 18.

Un autre avantage pour le Laboratoire Pierre Fabre est l'économie réalisée sur les frais liés à la nécessité d'avoir une organisation propre sur place : en s'affranchissant des coûts de locaux et de personnel (entre autre), le groupe réalise d'importantes économies d'échelle qui sont largement contrebalancées par les pertes liées aux marges que Janssen prend pour la commercialisation d'Ixel® dans le cadre de ce partenariat.

En ce qui concerne le laboratoire Janssen, ce partenariat assure le développement du portefeuille produits dans la gamme Système Nerveux Central sans les dépenses liées à la Recherche et Développement incontournables pour créer et sortir sur le marché un nouveau médicament.

D'autre part, la commercialisation de ce produit lui apportera un chiffre d'affaire supplémentaire à moyen humain et organisationnel constant.

En terme d'organisation des décisions marketing, le département stratégique international, basé à Castres, donne les tendances du marché et les lignes directrices à suivre. Il décide du positionnement du produit et propose des outils promotionnels et des événements divers.

Au niveau local, les équipes Janssen doivent suivre le positionnement du produit (afin d'être cohérent à l'échelle internationale). En revanche, pour la stratégie et le marketing opérationnel, si l'environnement local ne se prête pas à certaines propositions, ces équipes peuvent développer leur propre stratégie et créer leurs propres matériels promotionnels.

Annuellement, ces équipes sont conviées à un workshop, au cours duquel les expériences sont confrontées pays par pays. Cette réunion est l'occasion de voir quelles sont les stratégies qui fonctionnent à l'échelle internationale, malgré les différences culturelles, et quelles sont celles qui, développées avec succès par une équipe locale, peuvent fonctionner dans d'autres pays.

Ainsi, ce partenariat ne se limite pas à un simple aspect financier. Les équipes collaborent et échangent des informations, des idées. Grâce à la liberté de choix qui leur est donnée au niveau de la stratégie et du marketing opérationnel, les équipes partenaires sont plus fortement

motivées. En effet, elles n'appliquent pas simplement des directives données à partir du siège. Leur connaissance du pays dans lequel elles exercent est prise en considération. Les équipes sont donc responsabilisées vis-à-vis du produit dont elles assurent la commercialisation et les résultats s'en ressentent.

6.2 LES INCONVENIENTS POTENTIELS

Le principal inconvénient de ce partenariat est le manque de connaissance des équipes Janssen sur la dépression. S'ils connaissent bien les psychiatres et les médecins qu'ils rencontrent régulièrement, leurs produits concernent les psychoses, l'épilepsie et l'insomnie et/ou l'anxiété.

Le département marketing international du Laboratoire Pierre Fabre doit donc former les chefs de produits des différents pays concernés : symptômes d'une dépression, neurotransmetteurs impliqués, prévalence de cette pathologie, traitements..., tout doit être expliqué et compris afin qu'ils retransmettent le plus fidèlement possible ces informations à leur force de vente.

Un autre inconvénient peut être le lancement d'un nouveau produit (antipsychotique ou hypnotiques) par le laboratoire Janssen. Dans ce cas, le risque serait que les chefs de produit n'accordent plus autant de temps et d'intérêt à Ixel® pour se concentrer sur le produit à lancer. Malgré tout, les partenaires sont informés du plan marketing à venir et des outils promotionnels développés. Quand bien même ils se contenteraient d'appliquer ces directives à la lettre, on peut penser que les résultats, en terme de ventes, resteraient stables au lieu de croître.

De la même manière, les visiteurs médicaux donneraient certainement l'avantage à ce nouveau produit, lors d'un entretien chez un praticien, par rapport à Ixel®. D'une part, car il est très difficile, au cours d'une visite, de réellement répartir équitablement le temps imparti entre deux produits. D'autre part, car le praticien se montrera forcément plus intéressé par la présentation d'un nouveau produit car par la nouvelle campagne d'un produit qu'il connaît déjà. Enfin, le représentant est forcément plus motivé par le produit en lancement : comme il s'agit de la période où le médicament n'est pas encore rentable pour l'entreprise, on attend des résultats forts dès la première année du lancement. D'autant plus que les brevets ne protègent le produit des génériques que peu de temps après son lancement (en moyenne 7 ans). Les visiteurs médicaux sont donc très sollicités.

Dernier inconvénient potentiel, le laboratoire Janssen est une filiale de Johnson&Johnson. Si une des branches n'est plus rentable dans un pays de l'Est, il est tout à fait envisageable que cette unité soit fermée ou délocalisée vers un autre pays à conquérir. Dans un tel cas, malgré la protection qu'offre le contrat signé entre les deux parties, le résultat serait à terme une chute des ventes d'Ixel® dans le pays qui serait concerné. En l'absence de visite médicale, et sous la pression des autres équipes de vente, les praticiens tendraient vite à oublier Ixel® et à prescrire ses concurrents.

6.3 CONCLUSION

Le marché mondial des antidépresseurs devrait dépasser 16 milliards de dollars en 2007, en croissance d'environ 3% par rapport à 2006. Si la croissance du marché demeure dynamique, elle s'inscrit toutefois en retrait par rapport au début des années 2000, marquées par des progressions annuelles de l'ordre de 10%. Ce tassement résulte à la fois du faible nombre de nouvelles spécialités lancées au cours des dernières années et de la chute brutale des ventes de plusieurs blockbusters, dont les brevets ont expiré. La concurrence croissante qu'exercent les génériqueurs ne constitue pas la seule menace qui pèse sur le secteur. Celui-ci est confronté à un durcissement de son environnement réglementaire et politique.

Dans un tel contexte, Ixel®, qui n'est pas présent sur le marché américain, ne peut pas compter uniquement sur une stratégie de différenciation (même efficace) pour voir ses parts de marché augmenter. Cela passe nécessairement par la conquête de nouveaux marchés nationaux. La solution la plus simple et la plus avantageuse (en terme de coûts) consiste en un partenariat avec un autre groupe pharmaceutique.

Entre 2007 et 2008 (selon les obtentions d'autorisation de mise sur le marché), Ixel® devrait ainsi être lancé (ou relancé selon les pays) dans 14 pays d'Europe de l'Est : République Tchèque, République Slovaque, Pologne, Roumanie, Biélorussie, Russie, Bulgarie, Estonie, Lettonie, Azerbaïdjan, Géorgie, Moldavie, Kazakhstan et Arménie. Les projections d'accroissement du chiffre d'affaire ne tenaient compte que de 7 de ces pays (les autres n'étant pas dans la nouvelle base IMS). Elles sont donc certainement en dessous de la vérité, ce qui est favorable pour Ixel®. Par ailleurs, les parts de marché resteront modestes, ce qui devrait protéger Ixel® des génériques, puisque, officiellement, ce médicament n'est plus protégé par son brevet.

La stratégie de lancement permet d'accroître le chiffre d'affaire global, quand la stratégie de différenciation consolide la position d'Ixel® dans les pays où il est déjà lancé. Dans les faits, ce premier axe stratégique génère plus rapidement d'avantage de ventes que le second. L'expansion territoriale d'Ixel® continuera donc et les prochains territoires à gagner se situeront vraisemblablement au Moyen Orient.

7 Bibliographie

- 1) American Psychiatric Association “Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4ème édition, Washington APA 2000
- 2) Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, Rush AJ, Walters EE, Wang PS, “National comorbidity survey” Replication (NCS-R). JAMA 2003 June, 18;289(23):3095-105
- 3) Le quotidien du Médecin Juillet 2007
- 4) « Major Depression », janvier 2006, Edition Decision Resources.
- 5) Briley M, Understanding Antidepressants. Page 34, Edition 2000
- 6) Données IMS 2004, 2005, 2006 et 2007 sur les bases 19 pays et 38 pays
- 7) Source : www.Ameli.fr
- 8) Source : Le Nouvel Observateur – juin 2007
- 9) Source : www.wyeth.com
- 10) Etude TNS Healthcare 2006.
- 11) Marketing 5ème édition Vuibert, J-P Helfer, J Orsoni page 185-187
- 12) Exporter, Pratique du commerce international, Foucher 16ème édition
- 13) Marketing Management Kotler 9ème édition , Publiunion 1994, page 407-411
- 14) Management : Stratégie et organisation 2ème édition Vuibert J-P Helfer, M Kalika, J Orsoni page 200-205
- 15) Source : www.cia.org
- 16) Source : www.who.int
- 17) Document du marketing stratégique interne au groupe Pierre Fabre.

BARRETEAU VINCENT

TITRE DE LA THÈSE : LA DEPRESSION ET LES ANTIDEPRESSEURS :
PHYSIOPATHOLOGIE ET STRATEGIES MARKETING A TRAVERS LE CAS D'IXEL[®]

RÉSUMÉ DE LA THÈSE :

Le marché des antidépresseurs est caractérisé par la présence des plus gros laboratoires pharmaceutiques. Ainsi le ticket d'entrée pour pénétrer ce marché est important.

Afin de pouvoir exister sur ce marché, il faut parfois envisager des alternatives à un investissement direct tels que le partenariat.

Mais comment choisir le bon partenaire ?

MOTS CLÉS :

DEPRESSION
STRATEGIE MARKETING
INTERNATIONALISATION
