

L'inégalité par la mesure et par les normes autour des médicaments contre le paludisme

Le projet de création d'un centre de bioéquivalence au Ghana

Jessica Pourraz¹

Introduction

Dans les années 1990, des résistances aux traitements couramment utilisés (chloroquine, méfloquine, sulfadoxine-pyriméthamine) contre le paludisme apparaissent en Afrique. Dès 1998, à la demande du ministère de la santé ghanéen des tests de chimio sensibilité sont réalisés sur l'ensemble du territoire par le *Noguchi Memorial Institute for Medical Research* mettant en évidence des résistances du parasite responsable du paludisme aux monothérapies utilisées pour le traitement de la maladie. Alors que l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) recommande un changement de traitements à partir d'un taux d'échec thérapeutique de 15 %, les résultats de l'étude montrent à cette même période un taux d'échec thérapeutique moyen à la chloroquine de plus de 25%². En 2004, à l'issue des ateliers de consensus sur le changement de politique, le Ghana adopte les Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine-CTA pour le traitement des formes simples du paludisme. Se pose alors pour tous les pays l'enjeu du coût élevé de ces nouveaux médicaments en remplacement de la chloroquine, médicament couramment utilisé et très bon marché, que de nombreux pays africains, dont le Ghana, produisent localement³. Parmi les quatre CTA recommandées par l'OMS, le Ghana porte son choix sur la combinaison artésunate-amodiaquine⁴. Cette décision se justifie par la présence dans le pays de la seconde plus importante production locale de médicaments en Afrique de l'ouest et la possibilité pour les firmes ghanéennes de produire les deux molécules artésunate et amodiaquine⁵.

L'arrivée des CTA en Afrique constitue un moment de reconfiguration politique à la fois de la régulation des médicaments et de leur production. Les nouvelles recommandations d'usage de l'OMS et les financements internationaux octroyés pour l'achat de ces traitements vont provoquer une stimulation de l'innovation pharmaceutique et de la production de ces médicaments pharmaceutiques industriels en Europe, en Amérique du Nord et en Asie (tout d'abord en Inde et dans une moindre mesure en Chine)⁶. Le financement des CTA est un enjeu majeur pour les pays africains dans cette

¹ Jessica Pourraz, Doctorante à l'EHESS, UMR 216 IRD, CERMES3, jessica.pourraz@ird.fr

² Ce n'est seulement qu'en 2006 que l'OMS modifie officiellement ses directives de traitement du paludisme pour l'ensemble du continent africain en recommandant l'usage des CTA. Néanmoins dès 2001, elle permet l'utilisation sous certaines conditions comme la preuve de leur efficacité, de quatre CTA sur le continent : artémether-luméfantine (AL), artésunate-amodiaquine (AS/AQ), artésunate-sulfadoxine pyriméthamine (AS/AP), artésunate-méfloquine (AS/MQ).

³ Barbara BLANC, Bernard WENIGER, Jean-Pierre NICOLAS, « Réflexions autour de la culture d'Artemisia annua et de la production d'Artémisinine », *Ethnopharmacologia*, N°41, juin 2008, pp 82-88. En 2008, le prix de revient d'une dose de CTA pour adultes était de 2,4 USD (marque Coartem® de la firme Novartis) et de 1 USD (ASAQ du consortium DNDi et Sanofi), alors que la dose de chloroquine ou de sulfadoxine-pyriméthamine oscillait entre 0,2 et 0,5 USD.

⁴ Afin de limiter les risques d'apparition de résistances du parasite aux dérivés d'artémisinine, l'OMS recommande dès 2006 l'arrêt de l'utilisation de des traitements oraux en monothérapie et la présentation des CTA sous forme de combinaisons à dose fixe-CDF comprenant les 2 molécules dans un seul comprimé et non plus sous la forme de coblisters présentant les 2 molécules séparées dans 2 comprimés distincts. L'objectif visé par l'OMS étant d'améliorer l'observance des patients au traitement.

⁵ On compte en 2015 au Ghana, 36 firmes pharmaceutiques actives (source UNIDO, entretiens) dont 6 produisent des CTA.

⁶ Fabienne ORSI, Jean-Benoît ZIMMERMANN, « Le marché des antipaludéens, entre régulation et défaillance », *Mondes en développement* 2015/2 (n° 170), La firme suisse Novartis est la première à multinationale à obtenir une AMM en 1998 pour une combinaison à dose fixe (CDF) d'Artémether-Luméfantine (AL) sous le nom de marque de Coartem® pour les pays en voie de développement et de Riamet® pour les pays du Nord. Novartis bénéficiera à partir de 2001 d'un accord exclusif de 10 ans avec l'OMS pour l'approvisionnement des marchés publics en Coartem®. Le prix négocié par l'OMS est alors de 2,4 USD par traitement pour adulte. Novartis est la seule firme à l'époque à proposer un CTA sous forme de combinaison à dose

transition. Une arène d'acteurs transnationaux⁷ se met alors progressivement en place, ils composent une « une nouvelle gouvernance pharmaceutique⁸ » à l'origine de la configuration de l'offre des CTA dans les pays récipiendaire de l'aide internationale.

Dès 2002, la lutte contre le paludisme prend une nouvelle envergure globale avec la création par le secrétaire général des Nations Unies, Kofi Annan, du Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme. Ce partenariat public-privé à l'échelle mondiale, initialement dédié au VIH-Sida seulement, permet de mobiliser des fonds et de les mettre à disposition des Etats⁹. Le Ghana est parmi les premiers pays à bénéficier du soutien financier du Fonds mondial pour la lutte contre le paludisme et notamment l'achat de médicaments pour le secteur public. L'agence de coopération américaine USAID et plus particulièrement son programme gouvernemental dédié au paludisme, la *President's Malaria Initiative-PMI*, compte aussi parmi les acteurs transnationaux soutenant le Programme Nationale de Lutte contre le Paludisme ghanéen. En outre, le Ghana a bénéficié à sa demande entre 2010 et 2012 de l'*Affordable Medicine Facility-malaria* (AMF-m) qui consiste en un système de co-paiement des CTA auprès de six fabricants préqualifiés par l'OMS afin de rendre accessibles ces médicaments notamment dans le secteur privé. Depuis 2004, le Ghana dépend entièrement des subventions à l'importation des acteurs transnationaux pour l'achat des CTA distribuées dans le public et pour une partie dans le secteur privé via le mécanisme de subvention de l'AMF-m.

En conditionnant leur aide financière à l'achat de CTA préqualifiées par l'OMS¹⁰, label dont les firmes ghanéennes ne bénéficient pas ce qui les laisse en marge de ce marché, les bailleurs de fonds internationaux agissent comme des agents de diffusion de certaines normes et de standards de médicaments génériques. Afin de préqualifier un générique, l'OMS impose que les sites de production des médicaments soient conformes aux normes de bonnes pratiques de fabrication (*Good Manufacturing Practices*, C-GMPs) et que soient réalisées des mesures de bioéquivalence du générique par rapport au médicament princeps ou médicament de référence. Ce label instaure, avec son ensemble de normes et de mesures, des asymétries entre les firmes pharmaceutiques ayant les moyens d'acquérir la préqualification par l'OMS¹¹; soit en majorité les firmes innovantes ou détentrices de brevets¹² et les producteurs de génériques indiens et chinois, au détriment des firmes

fixe. D'autres CTA sont disponibles en co-blisters comme l'Artésunate-Amodiaquine. Ce n'est qu'à partir de 2005 que d'autres firmes indiennes (Ajanta et Cipla) reçoivent l'agrément du Fonds mondial pour produire l'AL en CDF. L'arrivée de l'ASAQ-Winthrop s'inscrit dans cette même période.

⁷Ces acteurs transnationaux sont par exemple l'OMS, les fondations privées, les partenariats public-privé comme le Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme, les ONG, les firmes pharmaceutiques. Ces acteurs évoluent dans un réseau transnational à la croisée « *des arènes nationales et internationales* » (David DUMOULIN, « Les savoirs locaux dans le filet des réseaux transnationaux d'ong : perspectives mexicaines », *Revue internationale des sciences sociales*, Vol. 4, n° 178, 2003, pp. 655).

⁸Adriana PETRYNA, Andrew LAKOFF and Arthur KLEINMAN, *Global Pharmaceuticals. Ethics, Markets, Practices* 2006, Durham and London, Duke University Press, 2006.

⁹ Dominique KEROUEAN, « Evolutions de l'architecture internationale de l'aide en faveur de la santé dans les pays en développement », in Dominique KEROUEAN, dir. *Santé Internationale*, Paris, Presses de Sciences Po (P.F.N.S.P.) « Hors collection », 2011, pp. 360.

¹⁰ Christopher LANTENOIS, Benjamin CORIAT, « La « préqualification » OMS : origines, déploiement et impacts sur la disponibilité des antirétroviraux dans les pays du Sud », *Sciences Sociales et Santé*, Vol. 32, n°1, 2014, pp. 71-99.

¹¹ <http://apps.who.int/prequal/Default.htm>, consulté le 08/08/2015: Les critères d'enregistrement à satisfaire pour la préqualification du couple firme/produit de l'OMS ont trait à la qualité, l'innocuité (qualité d'une chose qui n'est pas nocive) et l'efficacité des molécules ainsi qu'à la qualité et à la sécurité des installations dans lesquelles les molécules sont produites. Elle comprend un volet administratif qui consiste à l'étude du dossier technique du médicament et à une inspection physique des installations de production du médicament.

¹² Comme c'est le cas de Novartis qui obtient la préqualification par l'OMS pour son Coartem® (artéméter-luméfántrine) dès 2004.

pharmaceutiques locales¹³. John Abraham and Courtney Davis insistent sur l'importance pour les chercheurs en sciences sociales et les historiens de la santé, d'étudier à la fois la façon dont l'environnement social et politique façonne la standardisation, mais aussi les effets induits sur les standards quand ceux-ci pénètrent différents types d'environnements sociaux et politiques¹⁴. Comme le soulignent ces deux auteurs, et ce que montre l'analyse de cas au Ghana, les normes peuvent être mises de côté ou améliorées à travers un jeu d'acteurs complexe entre l'industrie pharmaceutique, les acteurs nationaux de la réglementation et les acteurs transnationaux.

Alors même que l'analyse des mécanismes de métrologie des CTA au Ghana permet de mettre en évidence les inégalités qui s'opèrent dans le secteur pharmaceutique à l'échelle globale, elle met aussi en lumière les initiatives locales de compensation visant à lutter contre les asymétries dans le processus de réappropriation et de production de normes autour des génériques. Le projet de mise en place d'un centre de bioéquivalence au Ghana constitue un exemple significatif de stratégie de compensation développée à l'échelle locale par une association d'acteurs composée par les firmes ghanéennes, l'Etat à travers son Agence de régulation des médicaments-FDA Ghana et ses différents partenaires. Cette communication s'attache à décrire et à analyser ce projet, en tant que stratégie de compensation des inégalités par les normes des médicaments, inscrit au cœur d'un plan d'action plus large (la *Road map*) piloté par l'Agence de régulation des médicaments ghanéenne-FDA Ghana pour la mise aux normes C-GMPS des firmes pharmaceutiques d'ici à 2018.

Contexte empirique de l'étude et méthodologie

Cette communication est tirée d'un travail de thèse de doctorat en sociologie partie prenante du projet de recherche pluridisciplinaire « GLOBALMED- les combinaisons thérapeutiques à base d'Artémisinine (CTA) : une illustration du marché global du médicament, de l'Asie à l'Afrique¹⁵ ». Le projet GLOBALMED a pour objectif de comparer les différentes étapes qui constituent « la vie sociale » du médicament¹⁶ en se concentrant sur les CTA dans deux pays d'Afrique de l'Ouest, le Bénin et le Ghana, géographiquement proches mais aux systèmes de distribution des médicaments très différents¹⁷. Le Bénin, pays francophone, dont la législation est fortement calquée sur celle de la France, ancien pays colonisateur, favorise un rôle fort de l'Etat dans la régulation. Alors que le Ghana, pays anglophone, dont la législation est inspirée du modèle anglo-saxon, est plus libéral et favorise la

¹³ J'utilise la définition employée par MACKINTOSH & AL dans leur ouvrage collectif *Making Medicines in Africa*. Les producteurs locaux ou producteurs africains sont des producteurs physiquement basés en Afrique sans pour autant prendre en compte l'origine des capitaux. Au Ghana la majorité des firmes sont à capitaux ghanéens et seulement une minorité à capitaux étrangers notamment indiens. Maureen MACKINTOSH, Geoffrey BANDA, Paula TIBANDEBAGE, Watu WAMAE, dir. *Making Medicines in Africa*, Palgrave Macmillan, 2015, Pp. 5: « 'local manufacturing' and 'African manufacturing' refer to manufacture physically located in Sub-Saharan Africa, whatever its ownership. The ownership structures are certainly relevant to understanding the development of pharmaceutical production, and indeed the extent to which the current industry is in African ownership is striking, while most output is produced for local and regional consumption. The African industry is, as we show, highly globalized' in the competitive pressures it faces, but also highly 'localized' in its markets and policy framework ».

¹⁴ John ABRAHAM, Courtney DAVIS, "The Role of Standards in Understanding the Modern Drug regulatory Period. Contextual Case Analyses of Adverse Drug Reactions", in Christian BONAHE, Christophe MASUTTI, Anne RASMUSSEN, Jonathan SIMON, dir. *Harmonizing Drugs Standards in 20th-Century Pharmaceutical History*, Editions Glyphe, 2009, pp. 268.

¹⁵ Coordonné par Carine Baxerres, anthropologue à l'IRD, le projet est financé par l'European Research Council pour une durée de 5 ans (2014-2019).

¹⁶ Sjaak VAN DER GEEST, Susan REYNOLDS WHYTE, Anita HARDON, "The Anthropology of Pharmaceuticals: A Biographical Approach", *Annual Review of Anthropology*, Vol. 25, 1996, pp. 153-178, et en ce qui concerne ce projet de recherche : production, régulation, circulation, distribution, consommation, usages.

¹⁷ Une étude, plus restreinte, de la circulation, de la distribution et des usages des CTA est également réalisée au Cambodge où des résistances du parasite aux CTA ont été observées depuis la fin des années 2010.

loi de l'offre et de la demande. Le secteur pharmaceutique privé y joue alors un rôle beaucoup plus important que dans les pays francophones où le secteur public a une place non négligeable. La législation anglophone laisse une plus grande importance à la loi du marché libéral, les prix des médicaments sont libres favorisant la concurrence entre distributeurs, ce qui n'est pas le cas du Bénin où les prix sont fixés par les autorités nationales. Au Ghana, des médicaments sont en vente libre dans les OTCMS-OTC *Medicines Sellers*¹⁸, alors qu'au Bénin la délivrance des médicaments doit se faire, au regard de la législation, uniquement dans les officines de pharmacie où seuls les pharmaciens sont habilités à délivrer les médicaments.

Mobilisant plusieurs disciplines de Sciences Humaines et Sociales (sociologie de l'innovation et de la régulation pharmaceutique, sociologie politique de l'action publique, anthropologie du médicament, anthropologie du développement), l'objectif de mon travail de thèse de doctorat est de décrire et d'analyser les ressources sur lesquelles le Bénin et le Ghana s'appuient pour construire et déployer leur Politique Pharmaceutique Nationale dans la mise à disposition des traitements contre le paludisme face aux normes et standards émanant des acteurs transnationaux. L'intérêt du projet de thèse réside dans le fait de comparer deux Etats aux capacités et trajectoires économiques, industrielles, historiques et politiques différentes et faisant face à la même économie politique des CTA.

Cette communication est tirée des données empiriques recueillies durant un séjour de 10 mois au Bénin (4 mois) et au Ghana (6 mois) d'août 2014 à octobre 2015. La méthodologie employée, de type qualitative, consiste en des entretiens semi directifs, directifs et libres, ainsi qu'en des observations directes et participantes auprès des firmes pharmaceutiques productrices de CTA, des acteurs transnationaux finançant les CTA et des acteurs nationaux de la réglementation du secteur pharmaceutique et de sa politique. Des réunions de travail, des formations et ateliers, ainsi que des commissions portant sur le médicament ont été ethnographiées. Au total 66 entretiens¹⁹ ont été réalisés notamment avec les acteurs directement impliqués dans la mise en œuvre de l'AMF-m au Ghana et du projet d'implantation du centre de bio équivalence (les rapports d'évaluation et l'étude de faisabilité ont d'ailleurs été collectés et étudiés). Soixante heures d'observation participante ont été conduites sur la chaîne de production de médicaments au sein d'une firme ghanéenne. Des commissions du médicament consistant en l'évaluation technique des dossiers et la délivrance d'Autorisation de Mise sur le Marché ont été ethnographiées au Bénin et au Ghana²⁰. J'ai aussi participé au séminaire organisé

¹⁸ Il existe deux systèmes de licence au Ghana : une pour les officines gérées par des pharmaciens et une autre pour les *licences chemical sellers* gérés par des non pharmaciens. Les médicaments dits « *Over The Counter* » (OTC) sont ceux en vente libre que l'on trouve dans les *licences chemical sellers* appelés dorénavant les *OTCMS-OTC Medicines Sellers*. Au Bénin, le statut OTC n'existe pas, il n'est pas reconnu.

¹⁹ Répartis ainsi : 26 au Bénin, 37 au Ghana, 1 à Genève avec le coordinateur de l'AMF-m et 2 à Sanofi-Paris.

²⁰ Au Bénin, j'ai participé pendant 2 jours à la Commission Technique du Médicament qui délivre les AMM et durant 5 jours au Comité des Experts qui se tient en amont de la Commission Technique du Médicament pour l'étude technique des dossiers. Aussi j'ai pu observer durant 2 jours les 2èmes Assises du Comité National des Approvisionnements en Produits de Santé du Bénin (CNAPS) et réalisé près de 65 heures d'observation participante au sein du Programme National de Lutte contre le Paludisme du Bénin (notamment lors de l'atelier pour la rédaction de la note conceptuelle du pays auprès du Fonds mondial dans le cadre du nouveau modèle de financement). Au Ghana, au sein de la *Food and Drugs Authority-FDA*, j'ai eu l'occasion de consacrer plusieurs journées à réaliser des observations directes notamment à l'occasion du « *Product Registration Committee Meeting* », de l'« *Inter agency committee on SSFFC (Substandard/Spurious/Falsely-labelled/Falsified/Counterfeit) medicines inaugural meeting* », du « *36th Meeting of Technical Advisory Committee (TAC) for Safety Monitoring* ». J'ai pu assister à deux demi-journées du « *Training Workshop on analytical method validation, protocol and report, product labelling and variations filling to the food and drugs authority* » organisé par la FDA-Ghana à destination des producteurs locaux. J'ai aussi conduit des observations au sein du Client Service de la FDA-Ghana (réception des dossiers concernant les médicaments : demande d'enregistrement et renouvellement) ainsi que de l'unité « *SIAMED & fast track registration* » (revue de dossier d'enregistrement (notamment des CTA), saisie des dossiers dans le système informatique de l'OMS appelé SIAMED). J'ai aussi eu l'occasion d'assister pendant 2 jours à une réunion organisée par l'Organisation Ouest Africaine de la Santé (au sein de la CEDEAO) au sujet des questions d'harmonisation réglementaire : « *Launching of the Ecowas Steering Committee and technical working groups of the medicines regulatory harmonization initiative in West Africa and consultation on the AU model law on regulation of medical products* ».

par l'OMS à Genève sur les Politiques Pharmaceutiques à l'attention des experts francophones en septembre 2015. Un travail au sein des archives nationales du Ghana a débuté en octobre 2015 afin de retracer l'histoire de l'industrie pharmaceutique ghanéenne.

Le projet régional de Centre de bioéquivalence au Ghana

La production locale de CTA au Ghana contrainte à s'adapter et à se modeler face aux normes et standards

Le secteur pharmaceutique ghanéen, deuxième secteur le plus important de l'Afrique de l'ouest après le Nigéria, compte 36 firmes pharmaceutiques, dont la grande majorité sont détenues par des ghanéens. Au moment de l'indépendance du Ghana en 1957, le président Kwame N'Kruma lance un vaste programme d'industrialisation du pays. Dans ce cadre, il incite et encourage les multinationales étrangères à venir s'établir au Ghana et ainsi constituer une base industrielle permettant de fabriquer des biens de consommation en substitution aux importations. Le Ghana a connu au moins trois grandes périodes historiques d'industrialisation du secteur pharmaceutique mettant en scène des catégories d'acteurs distinctes. Les années 1950-1960 sont dominées par l'intervention des multinationales étrangères pour la plupart anglo-saxonnes. Les années 1980-1990 voient l'arrivée des investisseurs indiens, alors que le début des années 1990 est marqué par la récupération d'une partie du secteur par les entrepreneurs locaux ghanéens. En effet, le déclin de l'économie ghanéenne à partir du milieu des années 1970 et du début des années 1980, force le pays à adopter, comme tant d'autres Etats africains, des plans de réajustement structurel promus par les institutions de *Bretton Woods*. Ceci affecte tous les pans de l'économie dont l'industrie pharmaceutique. Le lancement au Ghana d'un programme de redressement économique en 1983, associé à une libéralisation du commerce et à l'ouverture du marché, met en évidence le manque de compétitivité des industries pharmaceutiques implantées au Ghana. A partir de la fin des années 1980 et du début des années 1990, de nombreuses multinationales et leurs filiales réduisent leurs activités ou bien vendent leurs parts à des entrepreneurs ghanéens. La plupart des firmes présentes au Ghana aujourd'hui produisent des médicaments OTC-*Over the Counter* vendus sur le marché privé ghanéen déjà largement saturé par les médicaments génériques très compétitifs en provenance d'Inde (on estime que les firmes ghanéennes occupent 30% du marché alors que 70% sont approvisionnés par les producteurs de génériques d'Inde et plus minoritairement de Chine²¹). Les firmes ghanéennes, pour leur grande majorité, présentent la caractéristique d'avoir diversifié leurs activités dans la production de médicaments grâce notamment aux capitaux engendrés par leurs activités commerciales d'importation et de distribution (*wholesalers*).

A l'occasion du changement de politique de prise en charge du paludisme en 2004 au Ghana, les industries pharmaceutiques locales ont été sollicitées par le ministère de la santé ghanéen pour accompagner le pays dans cette transition en les incitant à produire des CTA en remplacement de la chloroquine. Le Ghana a porté intentionnellement son choix sur la combinaison artésunate-amodiaquine du fait de la production locale déjà existante de ces deux molécules en monothérapie.

²¹ Jonathan HARPER, Martha GYANSA-LUTTERODT, The viability of pharmaceutical manufacturing in Ghana to address priority endemic diseases in the West Africa sub-region, 2007. Aussi à l'occasion d'un entretien réalisé avec le CEO de la firme pharmaceutique LaGray Chemical Company à Accra, j'ai appris que la plupart des firmes n'exploiteraient que 20% de leurs capacités puisqu'elles n'utilisent qu'un seul roulement de personnel sur les sites de production car il n'y a pas assez de demandes.

D'autres pays, comme le Bénin voisin, ont choisi la combinaison artéméter-luméfántrine beaucoup plus compliquée techniquement à produire et dont les matières premières sont aussi plus chères. Novartis est alors la seule firme à produire l'artéméter-luméfántrine (Coartem®) et le Ghana décide, pour des préoccupations d'accès et de coûts, de choisir la combinaison « concurrente ». S'engager pour les firmes ghanéennes dans la production de l'artésunate-amodiaquine a nécessité des investissements importants que ce soit en termes d'équipements, d'approvisionnement en matières premières (excipients et principe actif) et de temps dédié à la formulation de ce nouveau médicament. Certaines firmes ghanéennes ont alors commencé à produire l'artésunate (200 mg) – amodiaquine (600 mg) sous la présentation de Co-blister (2 comprimés distincts contenant chacun une molécule) vers la fin des années 2000's. Or à la même période le Programme National de Lutte contre le Paludisme ghanéen (NMCP) importe sur les dotations du Fonds mondial des Co-blister d'artésunate 50 mg + Amodiaquine 153 mg. Les doses produites par les producteurs sont bien trop importantes au regard des médicaments importés. Les patients alors se plaignent d'importants effets indésirables à la prise des nouveaux médicaments, liés semble-t-il à l'amodiaquine ou à des problèmes de surdosage des deux molécules. Les médias, la radio se saisissent du phénomène et celui-ci prend une telle ampleur que certains en appellent même de leurs vœux au retour de la chloroquine : « *The introduction of Artesunate - Amodiaquine combination was however not without problems. One of the major problems that the programme faced was the management of negative press reports of adverse events which nearly derailed the programme* »²². Les producteurs locaux seront en partie tenus pour responsables des résistances rencontrées au sein de la population. Il leur est alors reproché des problèmes de qualité et non de surdosages :

"The 600/200 were a mistake, it has never been used together. Given 600 mg Amodiaquine and Artesunate at the same time, once a day, it was too much side effects (...) it was based on WHO recommendation. Instead of taking 4 tablets of Amodiaquine at a go, they thought to increase the compliance they boxed it together (...) It was clinical effect, extended pharmacology action, not to bad product quality, no" (FDA-Ghana control quality laboratory manager).

Suite à ces événements, le ministère de la santé ghanéen décide en 2009 d'ajouter à la politique nationale deux nouvelles CTA (artéméter-luméfántrine et dihydroartémisinine-pipéraquline) pour les personnes ne supportant pas l'artésunate-amodiaquine tout en précisant que celle-ci demeure néanmoins le médicament de 1ère intention²³. Bien l'artéméter-luméfántrine est officiellement la combinaison de 2ème ligne, elle est aujourd'hui la plus consommée par les adultes (alors que pour les enfants l'artésunate-amodiaquine reste la plus vendue) et les firmes ghanéennes ont vu progressivement leurs ventes d'artésunate-amodiaquine chuter. La plupart d'entre elles ont à ce moment arrêté leur production. Les pertes financières engendrées ont été très importantes, les firmes n'ayant pas eu le temps d'amortir les coûts engagés lors de la phase de développement et se retrouvant avec des stocks importants de principe actif, excipients, et d'emballages. De la production d'artésunate-amodiaquine, elles se sont alors orientées vers la production d'artéméter-luméfántrine, entrevoyant là un marché potentiellement rentable. Aujourd'hui, la firme Danadams²⁴ est une des

²² *Anti-Malaria Drug Policy for Ghana 2012, Ministry of Health, 1st revised version 2007, 2nd revised version 2009*, p.6.

²³ *Ibid*, p. 2: "This revised edition of the Anti-Malaria Drug Policy is based on current evidence on malaria treatment and lessons learnt in the implementation of the previous policy. (...) A team commissioned by the Minister of Health was tasked to review existing policy guidelines and select additional ACT drugs and dosage forms to cater for those who for one reason or another, cannot tolerate Artesunate- Amodiaquine. Two additional ACTs namely; Artemether-Lumefantrine and Dihydroartemisinin/Piperaquine were selected. Nevertheless, Artesunate-Amodiaquine still remains the preferred ACT for the treatment of uncomplicated malaria".

²⁴ Danadams a été créée en 2004. A l'origine, Danadams est le fruit de la collaboration entre un pharmacien ghanéen Yaw Gyamfé et un groupe pharmaceutique chinois Danpong. Le groupe chinois a apporté la technologie et les équipements, Yaw Gyamfé a fourni au Ghana les locaux, le site, le personnel. Mais la collaboration n'a pas duré plus d'un an avant que les

seules au Ghana à produire encore l'artésunate-amodiaquine à différents dosages en comprimés (Camosunate 300/100 mg et Camosunate 150/50 mg) et suspension orale (Camosunate Paediatric)²⁵.

L'AMF-m et ses conséquences sur la production locale de CTA au Ghana

L'*Affordable Medicine Facility-malaria* (AMF-m) a été mise en œuvre au Ghana entre 2010 et 2012. Le système de distribution pharmaceutique au Ghana, comme dans la plupart des pays anglophones d'Afrique de l'Ouest, est caractérisé par la présence de sociétés privées qui remplissent plusieurs fonctions (grossistes, semi-grossistes et détaillants)²⁶. En ce sens, le secteur public occupe une place moins importante que dans les pays francophones. Au Ghana, une certaine catégorie de médicaments *over the counter* (OTC) est en vente libre dans les OTCMS-OTC *Medicines Sellers* (*drug stores*). Les CTA font partie de cette classe de médicaments que tout un chacun peut se procurer sans prescription médicale dans les pharmacies et les *drug stores*. Cette façon propre aux pays anglophones de réguler la distribution pharmaceutique tend à privilégier des intérêts de santé publique par l'accès aux médicaments de façon relativement homogène géographiquement et à moindres coûts notamment via des génériques achetés à des producteurs d'Asie.

L'AMF-m a été développée par le partenariat public-privé *Roll Back Malaria* et mise en œuvre par le Fonds Mondial de façon expérimentale pendant deux ans dans 7 pays (Ghana, Kenya, Madagascar, Niger, Nigeria, Ouganda et Tanzanie). Elle consiste en un système de co-paiement des CTA par le Fonds mondial auprès de six fabricants préqualifiés par l'OMS (3 producteurs de génériques indiens : Ajanta Pharma, Cipla, Ipca, un chinois : Guilin, ainsi que Novartis et Sanofi) pour approvisionner à la fois le secteur public mais principalement le secteur privé en CTA subventionnées²⁷. Les CTA « *green leave* » appelées ainsi à cause du logo sur les boîtes composé d'une feuille verte d'*Artemisia annua* ont été distribuées pour moins de 1 USD par traitement pour un adulte sur le marché privé ghanéen concurrençant les produits ghanéens sur leur marché de prédilection. L'objectif de l'AMF-m consiste à favoriser l'utilisation effective des CTA de qualité en influençant le coût de ces nouveaux traitements par un mécanisme de co-financement et distribuées de façon large par des acteurs privés. En cela, l'AMF-m s'adapte très bien au système de distribution des pays anglo-saxons et de plus est en phase avec la tendance des programmes de santé globale à favoriser une distribution importante de médicaments en réponse aux endémies²⁸.

“it (as the AMF-m) was some thing that, it was one of the access to medicine program that we though we wanted this pilot done to see how heu availability and affordability can play out in a manner that can be useful for the patient and also can be useful for the government (...) it was a very difficult heu

chinois ne repartent. Danadams a continué ses activités et est aujourd'hui une des rares firmes pharmaceutiques en Afrique de l'ouest à produire des ARV.

²⁵ La firme pharmaceutique publique créée au moment de l'indépendance du Ghana par Kwame N' Kruma, Phyto-Riker (GIHOC) Pharmaceuticals Ltd, qui par la suite a été rachetée par des investisseurs américains et qui aujourd'hui est détenue à 10% par l'Etat ghanéen et à 90% par Delta Bank, a enregistré en décembre 2014 une combinaison artésunate-amodiaquine pour les enfants : Arsumod Paediatric dont l'Amodiaquine est en suspension liquide et l'Artésunate est en granules dans un sachet séparé. Phyto-Riker veut rivaliser avec le Camoquin Plus de Pfizer (produit de référence) qui est commercialisé au Ghana et semble plutôt bien se vendre.

²⁶ Carine BAXERRES, Marc EGROT, Roch HOUNGNIHIN, Jean-Yves LE HESRAN, « Dualité de l'accès au médicament en Afrique de l'Ouest : Les CTA entre large distribution et consommation sous surveillance » in Alice DESCLAUX, Mamadou BADJI, dir. *Nouveaux enjeux éthiques autour du médicament en Afrique. Eclairages juridiques, anthropologiques et de santé publique*, Dakar, Sénégal, L'Harmattan, 2016.

²⁷ L'AMF-m prenait en charge plus de 90 % de la facture via un co-paiement direct aux fabricants de CTA qui les vendent aux distributeurs du secteur public et privé.

²⁸ Carine BAXERRES, Marc EGROT, Roch HOUNGNIHIN, Jean-Yves LE HESRAN, « Dualité de l'accès au médicament en Afrique de l'Ouest : Les CTA entre large distribution et consommation sous surveillance » in Alice DESCLAUX, Mamadou BADJI, dir. *Nouveaux enjeux éthiques autour du médicament en Afrique. Eclairages juridiques, anthropologiques et de santé publique*, Dakar, Sénégal, L'Harmattan, 2016.

heu situation in which we find ourselves especially with the local manufacturers because they worked with us to move to change the policy" (Chief Pharmacist, Ministère de la santé au Ghana)

Les producteurs locaux ont exprimé leurs inquiétudes et leurs craintes face à l'arrivée de médicaments subventionnés sur le marché privé qui entreraient en concurrence directe avec leurs produits. L'association PMAG (*The Pharmaceutical Manufacturers Association of Ghana*) qui regroupe l'ensemble des producteurs locaux au Ghana et ayant pour vocation de défendre leurs intérêts, s'engage alors dans une action de plaidoyer par l'intermédiaire du gouvernement ghanéen auprès du Fonds mondial pour que celui-ci prenne en compte les conséquences de l'AMF-m sur les producteurs locaux et incluent une forme de soutien financier à leur égard pour les aider à obtenir la préqualification OMS qui les exclue jusqu'à présent de l'AMF-m. Mais les défis économiques et sociaux que représente la production locale, notamment en termes d'investissements afin d'augmenter la capacité de production et sa mise aux normes, ne semblent pas conciliables avec les politiques de distribution de médicaments des acteurs de la Santé Globale.

"yeah because when the ACT program started, we started the production, we were producing Amodiaquine and then the Artesunate product and then Global Fund came with the AMF-m program which was of course going to benefit Government because money was going to be paid, the me the me the me the medicines were going to be paid for by AMF-m so they come here cheaper so our suggestion was that either that as part of the policy, some amount of money should be made available even at a reduce as a loan at a reduced interest rate for companies in Ghana to upgrade, so that when the AMF-m, AMF-m went out after 2 years time, our companies should be able to produce the same medicine sat the same level of quality but it was not, we were not successful. Our industry had to shut down, those who produce AMF-m had to stop to producing because we couldn't compete" (Executive secretary- *Pharmaceutical Manufacturers Association of Ghana*)

Si autant les firmes ghanéennes ont été forcées d'interrompre, ou tout du moins de diminuer leur volume de production de CTA²⁹ et tout autre projet de recherche et développement en ce qui les concernait, elles ont pour certaines pu bénéficier de l'AMF-m au titre de *First Line Buyers* ce qui aurait permis au pays de faire accepter le projet pilote auprès des industries ghanéennes³⁰. Intermédiaires pour la plupart privés de la distribution de médicaments, les *First Line Buyers* ont été sélectionnés au nombre de 31 (incluant le ministère de la santé pour l'approvisionnement du secteur public) pour procéder aux achats des CTA « *green leave* » auprès des six producteurs du programme et les distribuer dans le pays.

« In Ghana also the private sector pharmaceutical players said "no they will come and destroy the market with the brand products", a lot of things, because only industries who are WHO prequalified could participate and there is no here. So they were kicking against it, but then when they learned that they could also benefit from it as First Line Buyers, they decided to accept it, reluctantly in a way » (National Malaria Control Program)

"(...) when we were about to start the productions we found that the Global Fund has come in the picture and AMF-m program has been implemented under which 95% subsidised the product we are suppose to come from the Global Fund so definitely we cannot survive so we abandon the idea of manufacturing our product artesunate-amodiaquine (...) we end up with any antimalarial product is we thought let us become a First Line Buyer under the AMF-m program" (local producer)

²⁹ Les firmes ghanéennes écoulaient alors leur production de CTA sur le marché privé domestique approvisionnés à hauteur de 30% par les firmes locales et à 70% par des médicaments génériques produits en Inde et en Chine.

³⁰ Ceci m'a été dit à plusieurs reprises à l'occasion d'entretiens réalisés au Ghana auprès du National Malaria Control Program et du Ministère de la santé.

La préqualification par l'OMS, au-delà même de garantir la qualité des médicaments, influence fortement les dispositifs de circulation et de distribution des CTA dans les pays récipiendaires de l'aide internationale. Elle agit comme une barrière à l'entrée des marchés publics, et aussi de certains marchés privés avec l'AMF-m, et contribue à une hiérarchisation des producteurs de génériques et de leurs marchés. La préqualification OMS a permis à sa création de développer une alternative en termes de qualité des médicaments et de sécurité sanitaire aux normes ICH établies par les firmes pharmaceutiques et autorités de régulation des Etats-Unis, du Japon et de l'Europe, et dont la plupart des pays du « Sud » sont exclus : "*Norms applied to product or manufacturing processes can become crucial weapons in the competition between pharmaceutical companies, with the adoption or imposition of one set of standards often signalling the victory of one company over another*"³¹. Mais pour autant, ce dispositif de régulation dédié aux médicaments génériques, exclue aujourd'hui les producteurs locaux de médicaments implantés en Afrique³².

Que ce soit le plan d'action (*la Road map*) auprès des firmes de l'Agence de régulation des médicaments ghanéenne-FDA ou le projet de centre de bioéquivalence, les données recueillies sur le terrain laissent envisager que ces deux initiatives constituent des formes de réponse voire de compensation de la part du gouvernement à la crise vécue par les producteurs ghanéens. D'autant qu'après les deux années d'expérimentation de l'AMF-m, le Fonds mondial a décidé de généraliser ce mécanisme à l'ensemble des pays récipiendaires de son aide par le *Private Sector Co-payment Mechanism-PSCPM* dont les objectifs, principes et la mise en œuvre sont similaires à ceux de l'AMF-m. Désormais tous les pays bénéficiant de l'aide du Fonds mondial, et non plus seulement les 7 pays pilote, pourront faire la demande auprès du Fonds mondial qu'une partie de leur allocation financière soit réservée à l'achat de CTA subventionnées et destinées à être distribuées uniquement dans le privé. Le Ghana a opté pour le *Private Sector Co-payment Mechanism-PSCPM*³³.

Le projet régional de Centre de bioéquivalence comme stratégie de compensation ?

En 2014, le projet d'établissement d'un centre de bioéquivalence au Ghana, datant de plus de 10 ans³⁴, est remis à l'ordre du jour par le président de la république John Dramani Mahama, alors vice président du Ghana à l'époque de l'AMF-m. Cette remise à l'agenda est perçue par un certain nombre d'acteurs que j'ai interrogés comme une forme d'aide octroyée aux firmes locales en compensation des pertes occasionnées par l'AMF-m et qui se prolonge à présent via le *PSCPM*.

³¹ Christian BONAHE, Christophe MASUTTI, Anne RASMUSSEN, Jonathan SIMON, dir. *Harmonizing Drugs Standards in 20th-Century Pharmaceutical History*, Editions Glyphe, 2009, pp. 37.

³² Christopher LANTENOIS, Benjamin CORIAT, « La « préqualification » OMS : origines, déploiement et impacts sur la disponibilité des antirétroviraux dans les pays du Sud », *Sciences Sociales et Santé*, Vol. 32, n°1, 2014, pp. 32 : les 2 auteurs montrent que la liste des médicaments pré-qualifiés OMS au 10 octobre 2011 comptait 354 médicaments dont 81,6% étaient destinés à traiter le VIH-Sida, 8,8% la Tuberculose et 4,8% le Paludisme. Aucun couple firme locale en Afrique/produit n'est préqualifié par l'OMS

³³ Pour le Ghana, le Fonds mondial a dédié 20 millions d'USD au « *Private sector co paiement mechanism* » en 2014 puis 10 millions d'USD pour chacune des années 2015 et 2016, ce qui est insuffisant pour couvrir les besoins du secteur privé. Le National Malaria Control Program est à la recherche de fonds pour compléter les dotations du Fonds mondial d'autant que le Fonds mondial s'est engagé à financer ce mécanisme pas plus de quatre ans.

³⁴ Il m'a été difficile de définir réellement à qui l'on doit cette initiative et de quand elle date vraiment. Alors que j'ai longtemps pensé que le centre de bioéquivalence a émergé de l'AMF-m, j'ai par la suite réalisé que cette initiative datait en fait de plus de 10 ans et que l'AMF-m, comme un moment de crise, aurait permis de la ré-inscrire à l'agenda politique du gouvernement ghanéen. Ceci est à vérifier mais il semble que ce soit la *Pharmaceutical Society of Ghana*, l'équivalent de notre Ordre des pharmaciens, qui en soit à l'origine.

La reconnaissance de la bioéquivalence est indispensable afin de donner toute la légitimité à laquelle les producteurs de génériques aspirent face aux firmes détentrices de brevets. Kristin Peterson dans son ouvrage *Speculative Markets, Drug Circuit and Derivate Life in Nigeria* mobilise les travaux de Daniel Carpenter et Dominique Tobbell qui montrent comment une fois la bioéquivalence prouvée pour un générique par rapport à un médicament princeps, cela permet alors d'établir un cadre pour les échanges commerciaux ne se basant dès lors plus que sur les prix, les médicaments étant identiques: « 'Bioequivalence' gives legitimacy and reality to generic drugs. It implies that one pharmaceutical commodity can substitute for another in most (if not all) critical therapeutic respects, and by so doing bioequivalence establishes a framework for market transactions based upon price³⁵ ».

Afin de faire enregistrer un médicament auprès d'une autorité nationale de régulation, les firmes pharmaceutiques doivent dans l'ensemble des pays alignés ou en passe de s'aligner sur les normes ICH³⁶, soumettre le *Commun Technical Document* (CTD) qui comprend cinq modules et dont le dernier contient les données de bioéquivalence³⁷. En 2003, le CTD est devenu le format obligatoire pour l'enregistrement de nouveaux médicaments au Japon et en Europe. Il constitue une avancée dans le processus d'examen réglementaire puisque toutes les informations ayant un trait à la qualité, l'innocuité et l'efficacité des molécules se retrouvent organisées dans un format commun, le CTD. Seul le module 1 comportant les informations administratives régionales est spécifique mais les modules 2, 3, 4 and 5 sont standards. Pour les firmes pharmaceutiques, il présente l'intérêt de pouvoir fournir les mêmes informations à aux différentes autorités de régulation de l'ICH³⁸. Comme me le faisait remarquer un pharmacien ghanéen, l'ICH est un acteur majeur et incontournable en termes de régulation pharmaceutique et d'harmonisation: « *WHO (as World Health Organization) is an observer at ICH and a lot of thing that takes place in the pharmaceutical sector as far as development of regulation is concerned; (...) things are initiated at ICH³⁹* ».

En l'absence de centre de bioéquivalence en Afrique de l'Ouest, les firmes ghanéennes ont recours, à des coûts exorbitants, aux services de laboratoires situés en Inde, en Europe, en Afrique du Sud ou au Canada. Compte tenu de cette situation, la FDA-Ghana se contentait jusqu'à encore récemment (4-5 ans) pour l'enregistrement des CTA produits par les firmes ghanéennes de données allégées comme les tests de dissolution comparée. Les firmes locales étaient alors dispensées de produire les résultats de tests de bioéquivalence et la FDA-Ghana requiert seulement que les génériques soient équivalents d'un point de vue chimique. Kristin Peterson décrit des pratiques similaires qu'elle a observées auprès de l'autorité de régulation nigériane (NAFDAC) quant aux tests de bioéquivalence pour les

³⁵ Daniel CARPENTER, Domonique A. TOBBELL, "Bioequivalence: The Regulatory Career of a Pharmaceutical Concept", *Bulletin of History of Medicine*, N°85, 2011, pp. 94 cités dans Kristin PETERSON, *Speculative Markets, Drug Circuit and Derivate Life in Nigeria*, Durham and London, Duke University Press, 2014, pp. 151.

³⁶ Boris HAURAY, *L'Europe du médicament. Politique-Expertise-Intérêts privés*, Paris, Presses de la fondation nationale des sciences politiques, 2006, pp. 77 : ICH (*International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*) a été fondée en 1990. Elle est constituée des autorités de régulation et des associations de l'industrie de marque de trois zones que sont l'UE, le Japon et les USA. Aucune association de fabricants de génériques et aucune autorité de régulation des PED n'y participe. L'OMS y a seulement un siège en tant qu'observateur, mais n'a pas de droit de vote. La PIC/S (*Pharmaceutical Inspection Convention*), a été créée en 1995, et elle comprend 41 autorités de régulation. Contrairement à l'ICH, elle est ouverte à de nouveaux membres venant des PED. La PIC/S est limité aux enjeux de qualité de production. La FDA Ghana a pour objectif de faire partie des PIC/S (information collectée à l'occasion d'un entretien réalisé avec l'un des cadres de la FDA Ghana en septembre 2015 à Accra). Aussi un processus d'harmonisation réglementaire est à l'œuvre dans la sous région d'Afrique de l'ouest sur le modèle européen. Les standards ICH sont ceux utilisés en référence.

³⁷ <http://www.ich.org/products/ctd.html>, consulté le 15/08/2015.

³⁸ Voir notamment au sujet de l'ICH, l'article de John ABRAHAM, Tim REED, « Progress, Innovation and Regulatory Science in Drug Development The Politics of International Standard-setting », *Social Studies of Science*, 2002, pp. 337-369.

³⁹ Entretien réalisé le 16 février 2015 avec le responsable du CePAT, Center for Pharmaceutical Advancement & Training, a USP Global Health Impact Program in Accra Ghana.

génériques: « *NAFDAC requires only that a generic imitator be chemically equivalent-not necessarily bioequivalent-to the brand-name original*⁴⁰ ». Pour ma part, j'ai été aussi témoin de la même situation au Bénin. Ces observations, concordantes à trois pays de la sous région ouest africaine, soulignent bien les limitations auxquelles doivent faire face les autorités nationales de régulation au moment de l'enregistrement des médicaments. Par l'octroi de dispenses aux producteurs locaux, elles participent à un processus de contournement des normes édictées au niveau global. Cette forme de réappropriation et de production de normes autour des génériques produits localement permet à ces médicaments d'accéder aux marchés locaux et régionaux mais pas à ceux à l'international. L'installation d'un centre de bioéquivalence au Ghana au profit des pays de la sous-région prend alors tout son sens. Il permettrait non seulement aux producteurs locaux de pouvoir faire réaliser ces tests à moindres coûts et faire reconnaître la bioéquivalence de leur générique (et s'aligner ainsi sur les normes internationales), et à la FDA-Ghana de renforcer sa position d'autorité de référence (« *stringent authority* ») de la sous région en possédant un instrument de plus dans son appareil de régulation pour garantir la qualité des médicaments importés et produits localement :

« It's ok if we have a BE Centre, (...) not necessarily for local manufacturers (...) but even to support medicines regulation (...) because we are seeing a lot of generics multi sources product and our regulator is regulating them and registering them, if we have a Centre in Ghana where we can do some bio equivalence tests (...) at least you can obtain from them to support medicines regulation in general whether it's locally manufactured or imported so it's why I think Bio equivalence centre is important ».
(CePAT coordinator Accra)

En 2013, c'est finalement la GIZ qui s'approprie le projet et propose son soutien au gouvernement ghanéen. La *Deutsche Gesellschaft für Internationale Zusammenarbeit (GIZ)* est l'agence de coopération internationale allemande pour le développement. Elle a coopéré avec le gouvernement ghanéen depuis plus de 30 ans et a commencé à soutenir concrètement l'industrie pharmaceutique au Ghana en 2013⁴¹. Avant cela, la GIZ a toujours soutenu le ministère de la santé par notamment des formations pour son personnel en vue de renforcer leurs capacités. Le projet de centre de bioéquivalence est piloté par la *Business Development Unit*, un département créé il y a 3 ans au sein de la GIZ⁴². Action Medeor (*Deutsches Medikamentenhilfswerk action medeor*⁴³), une association spécialisée dans l'expertise technique dans le secteur pharmaceutique, a réalisé l'étude quant à la pertinence d'implanter un centre de bioéquivalence au Ghana au service de la sous-région. La région allemande *North Rhine Westphalia* a financé cette étude. Le soutien financier et technique de l'Allemagne vient renforcer les capacités du comité de pilotage mise en œuvre en 2013 par le ministère de la santé ghanéen. Les experts d'Action Medeor et de la GIZ se sont alors associés à l'équipe nationale.

Deux structures distinctes et géographiquement assez éloignées l'une de l'autre dans la grande ville d'Accra ont alors été identifiées pour la co-gestion du centre de bioéquivalence. Il s'agit du *Noguchi Memorial Institute for Medical Research* qui devrait être en charge de la partie des essais cliniques et le *CePAT-Center for Pharmaceutical Advancement and Training*⁴⁴ chargé de la réalisation des tests en

⁴⁰ Kristin PETERSON, *Speculative Markets, Drug Circuit and Derivate Life in Nigeria*, Durham and London, Duke University Press, 2014, pp. 152.

⁴¹ <https://www.giz.de/en/worldwide/324.html>, consulté le 12 mai 2016.

⁴² Entretien réalisé avec la Project Manager, Pharma Projects le 2 octobre 2015 à Accra.

⁴³ <https://medeor.de/en/about-us/what-we-do.html>, consulté le 12 mai 2016. L'œuvre sociale allemande de médicaments action medeor, a été fondée en 1964 dans le but de fournir aux pays en développement des médicaments essentiels et des équipements médicaux.

⁴⁴ <http://www.usp.org/global-health-programs/center-pharmaceutical-advancement-and-training-cepat#story1>, consulté le 12 février 2015: « *The Center for Pharmaceutical Advancement and Training (CePAT), launched in May 2013, aims to equip*

laboratoire. La GIZ a financé la venue d'experts techniques indiens afin d'évaluer les deux structures et identifier les faiblesses et lacunes à combler. Les résultats des études démontrent la possible réalisation du projet en deux étapes. Il est dans un premier temps recommandé de mobiliser les ressources existantes afin de commencer les activités de tests (cela nécessite de renforcer tout de même les compétences du personnel du Noguchi Institute et du CePAT par des formations et de fournir des équipements supplémentaires), et dans un deuxième temps il est recommandé la construction d'un nouveau site regroupant les deux composantes de l'activité dans un même lieu à savoir le suivi des cohortes de patients (de type essais cliniques) et les tests réalisés en laboratoire. Le rapport de l'étude de visibilité offre aussi des propositions de financement des futures activités. Depuis la réunion de restitution organisée par la GIZ le 10 janvier 2014 à Accra en faveur de l'implantation des activités au Ghana pour servir l'ensemble de la sous-région, aucune avancée ne s'est produite. C'est actuellement au ministère de la santé de présenter les prochaines étapes du projet (notamment le recrutement de la personne qui sera chargée de coordonner ces activités, le choix quant au modèle économique, les échéances, etc). Seulement depuis le mois de février 2014, aucun des acteurs et partenaires impliqués (GIZ, Noguchi Institute ou CePAT) n'ont été contactés par le ministère de la santé ghanéen et plus de deux ans se sont écoulées depuis l'étude sans que rien ne se passe au désespoir des producteurs locaux. Un silence pesant s'installe quand il est question des raisons expliquant ces blocages et le fait que le gouvernement n'ait toujours pas mis en œuvre le projet. Deux explications semblent émergées : un important *turn-over* au poste de ministre de la santé et des problèmes de financements⁴⁵.

Le contexte dans lequel évoluent les firmes pharmaceutiques au Ghana est, comme j'ai tenté de le décrire depuis le début de cette communication, comporte plusieurs difficultés quant à leur mise aux normes internationales. Sans une politique volontariste forte de la part de l'Etat, il semble difficile pour les firmes ghanéennes de pouvoir rivaliser avec les producteurs de génériques indiens ou les firmes innovantes. La perspective « structurelle », « organisationnelle » ou bien encore « institutionnelle », adoptée par Daniel Lee Kleinman dans son article *Untangling Context: Understanding a University Laboratory in the Commercial World*, souligne le fait que certains acteurs sont avantagés par rapport à d'autres notamment parce que le contexte structurel les a doté de ressources que d'autres n'ont pas⁴⁶. Dans notre cas précis, la plupart des firmes innovantes et les producteurs de génériques indiens disposent au sein même de leur site de production de médicaments de laboratoires de bioéquivalence. Ceci leur donne des avantages sur les firmes ghanéennes qui doivent quant à elles envoyer à l'étranger leurs échantillons afin d'être testés. Consciente des enjeux qui se cristallisent autour de la bioéquivalence, une firme ghanéenne, Danadams, tente de développer un partenariat en local pour faire réaliser des tests de bioéquivalence sur le Ténofovir, un antirétroviral

regulatory authorities and officers, quality assurance and quality control professionals, manufacturers, and others in the pharmaceutical industry with knowledge and skills to promote access to good quality medicines. CePAT serves all of Sub-Saharan Africa—a region facing serious health issues and a proliferation of substandard and counterfeit medicines. A USP Global Health Impact Program, CePAT fulfills USP's core mission to improve global health by establishing public standards that help ensure the quality, safety, and benefit of medicines and foods". Ce centre régional est financé par l'association USP (US Pharmacopeia) et offre tous les services d'un laboratoire de contrôle qualité et des formations à destination des professionnels de la réglementation des médicaments et des industriels.

⁴⁵ Sherry Ayittey la ministre de la santé de février 2013 à juin 2014 a soutenu le projet de centre de bioéquivalence jusqu'à son départ. Depuis son remplacement en juin 2014, trois personnes ont déjà occupé cette fonction en une année. De plus quelque soit le modèle économique choisi pour le centre de bioéquivalence, il impliquera une participation de l'Etat. Le partenariat dont bénéficie l'UMR 216 de l'IRD pour le projet de recherche GLOBALMED avec l'institut du Noguchi, me place dans une position privilégiée pour creuser à l'occasion de mon prochain (et dernier terrain cet été au Ghana) la raison de ce blocage. Il m'a été aussi conseillé d'interroger la personne en charge du dossier au ministère de la santé (que je connais par ailleurs).

⁴⁶ Daniel L. KLEINMAN, "Untangling Context: Understanding a University Laboratory in the Commercial World", *Science, Technology, & Human Values*, Vol. 23, No. 3 (Summer, 1998), pp. 285-314.

qu'elle produit dans son usine à Accra. Le directeur général de Danadams s'est associé au *Kintampo Health Research Centre*, situé au centre du Ghana dans la région de Brong Ahafo pour faire réaliser les tests. Le *Kintampo Health Research Centre* est un centre de recherche public qui conduit notamment l'ensemble des tests cliniques pour la FDA-Ghana. Ce centre bénéficie d'une solide renommée et est financé par des ressources publiques et des acteurs transnationaux⁴⁷. Cette initiative était en cours d'élaboration quand j'ai réalisé un entretien avec le directeur général de Danadams au mois d'avril 2015. Il m'expliquait alors à l'époque que les essais cliniques sur 30 sujets à la fois devaient débutés dans le courant de l'été. Quand je lui demandais ce qui le motivait dans ce projet et pourquoi il entreprenait de faire réaliser les tests au Ghana, il me répondit simplement que cela serait moins onéreux et plus aisé que de devoir les faire réaliser en Inde. Les « *BE (BE for bioequivalence) Local Studies* », comme les nomme le directeur de Danadams, constituent une forme de stratégie locale initiée par un collectif d'acteurs ghanéens afin de mesurer la qualité, l'innocuité et la sécurité des médicaments et s'aligner sur les standards internationaux. Les dispositifs de contrôle de la qualité des médicaments et de leurs enregistrements deviennent alors des lieux de pouvoir, ceci entraînant comme dans ce cas précis, des apprentissages et des investissements.

Mais sans la mise aux normes des bonnes pratiques de fabrication (C-GMPs) des firmes, il est vain d'installer un centre de bioéquivalence au Ghana afin qu'elles obtiennent la préqualification OMS, comme en témoigne le responsable du *CePAT-Center for Pharmaceutical Advancement and Training* :

« if you take garbage and do a bio equivalence study, it comes for nothing. So what the local manufacturers need is to fix their GMP (...) because if you have a GMP plant, heum then you can produce products (...) that are likely to meet specifications and quality requirements that are standards international and then you can submit such product for bio equivalence test. But you don't have product that are likely to meet the requirements submitted for bio equivalence test, there is no work done »
(CePAT coordinator Accra)

La *Road map* de la FDA Ghana

Le projet de centre de bioéquivalence s'accompagne d'un plan d'action de la FDA-Ghana (la *Road map*) pour la mise aux normes des bonnes pratiques de fabrication des firmes (C-GMP). Cela implique dès lors de la part de celles-ci des investissements conséquents pour s'aligner sur les standards internationaux de contrôle de qualité. Certaines d'entre elles ont même entrepris de reconstruire intégralement de nouvelles usines, c'est ce que les professionnels du secteur pharmaceutique industriel appellent les « *green field project* » (on part de rien, seulement d'un grand espace inoccupé). Les firmes ghanéennes espèrent acquérir ainsi la reconnaissance nécessaire, le *Gold Standard* de l'OMS et ainsi accéder aux marchés financés par les acteurs transnationaux.

En 2013, durant l'année de transition ayant suivi l'AMF-m, la FDA a commencé à travailler sur une *Road map*, un plan d'action pour accompagner les firmes pharmaceutiques ghanéennes dans leur mise aux normes. La *Road map* est initiée par la FDA à l'issue de plusieurs constats. Tout d'abord, malgré les inspections répétées des usines et des recommandations émises par le département des inspections, il a été observé que les firmes ne prenaient pas forcément les mesures correctives nécessaires et ceci non par manque de volonté, mais plus visiblement aux yeux des agents de régulation par manque de compétences et de formations :

⁴⁷ <http://www.kintampo-hrc.org/kintampo/index.php/about-khrc/history>, consulté le 13 mai 2016.

"so it came to a point when you realise that you need to train the people to make them to apply the best manufacturing practices & the WHO guidelines for manufacturing process is the basic or the minimum there for we all need to comply with that". (FDA, chief of Industrial Support Department).

Jusqu'en 2010 au Ghana, les CTA subventionnées par le Fonds mondial ou le programme *President's Malaria Initiative-PMI* du gouvernement américain, étaient uniquement distribuées dans les formations sanitaires publiques, ne venant pas concurrencer les producteurs locaux sur le marché privé. Si l'AMF-m a été aussi mal reçue par les fabricants locaux, c'est qu'elle introduisait sur le marché qui leur était jusqu'à présent réservé, des CTA de qualité et beaucoup moins chères que celles produites localement. Une concurrence jugée complètement déloyale pour les producteurs ghanéens. L'AMF-m a permis de mettre en évidence les tensions et conflits auxquels doit faire face le Ghana dans sa politique pharmaceutique alors même que les enjeux pour renforcer la production locale de médicaments se heurtent aux politiques de distribution de médicaments des acteurs de la Santé Globale. Le Ghana, comme d'autres pays d'Afrique subsaharienne, dépend entièrement des subventions à l'importation des acteurs transnationaux pour approvisionner sa population en CTA, rendant extrêmement délicat voir impossible un alignement de sa politique de santé publique sur sa politique industrielle pharmaceutique en matière de lutte contre le paludisme. L'AMF-m s'est constituée comme une barrière à l'un des derniers marchés auquel les producteurs locaux avaient encore accès pour écouler leur production. Et comme le soulignent Sudip Chaudhuri et Alastair West, l'accès à des marchés spécifiques pour les producteurs locaux ne résout pas le problème de la mise aux normes des standards internationaux: «*Enabling the industry to reach international standards requires more than market access. In the short to medium term governments need to take active steps to invest in, for example, increased regulatory oversight, support companies with time-limited incentives to make upgrading of facilities and processes and procedure viable, and develop the human capital required to run high-quality pharmaceutical production*⁴⁸». En ce sens, l'AMF-m a contribué à inciter le gouvernement ghanéen par l'intermédiaire de son autorité de régulation à soutenir son industrie locale par la mise en œuvre de la *Road map*.

"no, nobody but we feel as regulators, we need to move a level, our level is that if for instance WHO is doing prequalification of product and donors funds are used, we want local industry to also access it. If local industries can't access it that means they have problems and that the same quality we are looking for. So we make sure we sanitize the system so well because we have moved from some where in the past and things have changed and we think firms should also follow suit to change (...) in your country there is no company prequalified, then the question is what the regulator doing? We have also realised we have moved from some where, we need to let the majority of the people see what is up there and for them to follow suit that this is the current international best practices that happens every where so in the future locally you manufacture your products from here and WHO can buy it and give it to people to other countries because the standard is good (...) so even if we don't talk about WHO you should always think about having potential for our citizens and that is where we are coming from". (FDA, chief of Industrial Support Department).

La *Road map* concerne les 36 firmes en activité et a pour objectif d'élever le niveau de bonnes pratiques de fabrication des firmes aux standards de l'OMS d'ici à la fin de 2018 afin notamment de limiter le nombre de malfaçons pharmaceutiques (*substandard drugs*⁴⁹) sur le marché: «*The*

⁴⁸ Sudip CHAUDHURI, Alastair WEST, "Can local producers compete with lowcost imports? A simulation study of pharmaceutical industry in low-income Africa", *Innovation and Development*, volume 5, numéro 1, 2015, pp 23-28.

⁴⁹ Kristin PETERSON, *Speculative Markets, Drug Circuit and Derivate Life in Nigeria*, Durham and London, Duke University Press, 2014, pp. 10: "Substandard drugs are not intentionally faked drugs, but ones that have too little or too much active ingredients as a result of shortfalls in the Nigerian or other manufacturing processes. *Quality Assurance, that is,*

*continued presence of substandard medicines on the market, especially antimalarials, can be partly attributed to a lack of compliance to good manufacturing practices (GMP) on the part of local manufacturers. FDA has established a time frame (2014-2018) within which all local manufacturers should comply with international standards. This timeline is also in line with the African Union Commission Pharmaceutical Manufacturing Plan for Africa-Business Plan (PMPA-BP)*⁵⁰. Cette étape est indispensable à l'obtention d'une préqualification par l'OMS sur un produit. Toutes les firmes ont été évaluées par la FDA grâce à des outils élaborés par l'U.S. Pharmacopeial Convention-USP⁵¹. En se basant sur les résultats de l'évaluation les firmes ont été classées dans 3 groupes en fonction de leur état d'avancement dans l'atteinte des standards. La FDA a soumis un plan de travail à l'agence de coopération anglaise DFID qui finance les formations que la FDA organise à l'attention des producteurs locaux de médicaments dans leur mise à niveau. USP assiste la FDA dans l'organisation et le contenu de ces formations, elle prend aussi en charge la réalisation de formations pour les inspecteurs de la FDA sur les GMP.

L'Organisation des Nations Unies pour le développement industriel – UNIDO, soutient 5 pays dont le Ghana, à travers son projet « *Strengthen local production of essential generic medicines in less developed countries (LDC) & developing countries (DC)* »⁵². UNIDO s'est associée au projet de la *Road map* de la FDA que très récemment (début 2015) en proposant son expertise technique et son expérience notamment au Kenya. Les firmes ghanéennes ont toutes prises très au sérieux le plan d'action de la FDA. Danadams, Kinapharma, Ernest Chemists, pour ne citer qu'elles, ont même des projets assez avancés de construction de nouvelles usines aux normes internationales. Quasiment toutes celles avec qui je me suis entretenue ont eu recours aux services d'experts techniques indiens quant aux plans de construction, aux équipements, etc. L'accès au capital demeure néanmoins un enjeu majeur et il n'est pas certain que toutes les firmes rempliront les exigences imposées d'ici à l'échéance annoncée. Les firmes ghanéennes espèrent bien une fois les C-GMP atteints pouvoir faire la demande de préqualification de l'OMS, mais la question demeure quant à la rentabilité et la compétitivité d'une telle production locale de CTA face à des producteurs indiens qui sont pour certains aussi producteurs de principe actif et produisent des volumes de médicaments suffisamment importants pour bénéficier d'économies d'échelle. La préqualification OMS conduit à une augmentation des coûts de fabrication de 20% et même si les firmes ghanéennes sont préqualifiées par l'OMS pour certains produits, se pose toujours la question de leur compétitivité lors des appels d'offre internationaux.

Une autre question se pose quant à l'avenir des firmes qui ne rempliraient pas leurs engagements d'ici à fin 2018. Seront-elles amenées à stopper leurs activités ? Si telle était le cas, il ne semble pas que cela puisse avoir des conséquences en termes d'accès aux médicaments pour la population, les firmes locales n'exploitant qu'une faible proportion de leurs capacités totales. On assisterait à une concentration du secteur entre quelques-unes d'entre elles. Rien n'est encore très clair quant à l'issue de la *Road map* et c'est au directeur général de la FDA-Ghana à qui reviendra la décision finale. Néanmoins, il semblerait qu'en collaboration avec l'OMS, la FDA-Ghana travaillerait à un projet de liste de médicaments dits à « bas risques » (*low risks products* comme le paracétamol) réservés aux

regulation of the different manufacturing stages, was an expressed concern in the industry literature by at least the 1980s ("Absence of Quality Assurance Aids Faking" 1988)".

⁵⁰ USP, PQM Annual Report, Strengthening Quality Assurance and Quality Control Systems of medicines in Ghana, pp. 28.

⁵¹ <http://www.usp.org/about-usp>, consulté le 13 mai 2016 : « *The U.S. Pharmacopeial Convention (USP) is a scientific nonprofit organization that sets standards for the identity, strength, quality, and purity of medicines, food ingredients, and dietary supplements manufactured, distributed and consumed worldwide. USP's drug standards are enforceable in the United States by the Food and Drug Administration, and these standards are used in more than 140 countries* ».

⁵² Les cinq pays sont : Ghana, Kenya, Vietnam, Zimbabwe, Myanmar.

firmer n'atteignant pas les standards demandés et qu'elles pourraient produire pour le marché domestique⁵³. Il est intéressant de voir se créer ainsi des marchés « intermédiaires ».

Conclusion

L'inscription du paludisme à l'ordre du jour des grandes priorités de santé publique au niveau mondial a permis de mobiliser d'importantes sources de financements pour lutter contre cette maladie. La plupart des pays africains où la prévalence du paludisme est la plus importante sont sous « régimes d'aide » et les budgets dédiés à la santé sont très insuffisants. Le Ghana dépend complètement des subventions des acteurs transnationaux pour l'achat des CTA distribués dans le secteur public et pour une partie de ceux distribués dans le privé via l'AMF-m (et à présent via le *PSCPM*). L'octroi de financements par les grands bailleurs internationaux pour l'achat des CTA est conditionné au label de préqualification de l'OMS. Ces acteurs transnationaux soutiennent des politiques d'offres de CTA fortement orientées sur les aides financières à l'importation qui excluent complètement les producteurs locaux de médicaments. « *Au début des années 2000, en mettant en place une procédure de « préqualification » visant à garantir la qualité des médicaments destinés à lutter contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), la malaria et la tuberculose, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) s'est engagée dans une initiative majeure qui a profondément impacté les marchés de ces médicaments, notamment dans les pays du Sud* »⁵⁴.

L'étude du marché des CTA au Ghana, et la nouvelle gouvernance qui l'entoure, contribue à mettre plus largement en évidence le rôle de certains acteurs dans la construction et la diffusion de normes et standards des médicaments édictés pour la plupart au niveau transnational et diffusés en local. La préqualification a été créée en 2001 par l'OMS afin de permettre aux producteurs de génériques indiens et thaïlandais de combinaisons à dose fixe d'antirétroviraux d'entrer sur les marchés financés par les bailleurs internationaux. Cette nouvelle génération de médicaments était vendue à des prix largement inférieurs que les traitements jusqu'alors proposés par les firmes détentrices de brevet. Alors que la préqualification OMS a permis de réduire les inégalités s'opérant entre les firmes « innovantes » et les producteurs de génériques, elle crée aussi d'autres barrières à l'entrée des marchés pour les firmes locales. Les dispositifs de contrôle ainsi que les normes pour certifier la qualité des médicaments génériques constituent des enjeux majeurs face auxquels les firmes disposent de ressources inégales. Les firmes ghanéennes ne pouvant pas faire tester leurs génériques pour la bioéquivalence au Ghana se voient contraintes d'envoyer leurs échantillons à l'étranger à des coûts exorbitants, ou décident de réserver la distribution de leur médicament au marché domestique local. Mais même celui-ci, en ce qui concerne les CTA, semble à présent fortement saturé par les CTA subventionnées de l'AMF-m et du *PSCPM*. Les inégalités autour des normes des médicaments créent une hiérarchie des producteurs et des marchés de génériques. La *Road map* de la FDA Ghana, les investissements engagés par les firmes locales pour la construction de nouvelles unités de production aux normes C-GMPs, le projet non achevé de centre de bioéquivalence constituent autant de stratégies de réappropriation des normes, voir même d'hybridation avec les « *BE Local Studies* », visant à compenser ces asymétries et inégalités. Elles s'accompagnent d'initiatives de relance de la production de médicaments notamment via la création d'un marché commun au niveau de la sous-région ouest africaine. Ces inégalités mettent en lumière les tensions générées autour de la question du

⁵³ Les CTA étant des combinaisons de deux molécules ne devraient pas y figurer car ce sont des combinaisons. Ces informations ont été recueillies lors de mon dernier terrain au Ghana en octobre 2015 à l'occasion d'une discussion avec mes collaborateurs à la FDA Ghana.

⁵⁴ Christopher LANTENOIS, Benjamin CORIAT, « La « préqualification » OMS : origines, déploiement et impacts sur la disponibilité des antirétroviraux dans les pays du Sud », *Sciences Sociales et Santé*, Vol. 32, n°1, 2014, pp. 72

développement de la production pharmaceutique locale dans les pays en voie de développement et la mainmise d'une certaine classe de firmes pharmaceutiques sur les marchés par le contrôle, non seulement de la construction, mais aussi de la diffusion des normes.

Bibliographie

John ABRAHAM, Courtney DAVIS, "The Role of Standards in Understanding the Modern Drug regulatory Period. Contextual Case Analyses of Adverse Drug Reactions", in Christian BONAHA, Christophe MASUTTI, Anne RASMUSSEN, Jonathan SIMON, dir. *Harmonizing Drugs Standards in 20th-Century Pharmaceutical History*, Editions Glyphe, 2009, pp. 253-272

John ABRAHAM, Tim REED, « Progress, Innovation and Regulatory Science in Drug Development The Politics of International Standard-setting », *Social Studies of Science*, 2002, pp. 337-369

Carine BAXERRES, Marc EGROT, Roch HOUNGNIHIN, Jean-Yves LE HESRAN, « Dualité de l'accès au médicament en Afrique de l'Ouest : Les CTA entre large distribution et consommation sous surveillance » in Alice DESCLAUX, Mamadou BADJI, dir. *Nouveaux enjeux éthiques autour du médicament en Afrique. Eclairages juridiques, anthropologiques et de santé publique*, Dakar, Sénégal, L'Harmattan, 2016, 344 p.

Barbara BLANC, Bernard WENIGER, Jean-Pierre NICOLAS, « Réflexions autour de la culture d'*Artemisia annua* et de la production d'Artémisinine », *Ethnopharmacologia*, N°41, juin 2008, pp 82-88

Christian BONAHA, Christophe MASUTTI, Anne RASMUSSEN, Jonathan SIMON, dir. *Harmonizing Drugs Standards in 20th-Century Pharmaceutical History*, Editions Glyphe, 2009, 364 p.

Daniel CARPENTER, Domonique A. TOBBELL, "Bioequivalence : The Regulatory Career of a Pharmaceutical Concept", *Bulletin of History of Medicine*, N°85, 2011, pp. 93-131

Sudip CHAUDHURI, Alastair WEST, « Can local producers compete with lowcost imports? A simulation study of pharmaceutical industry in low-income Africa », *Innovation and Development*, Vol. 5, n°1, 2015, pp. 23-38

David DUMOULIN, « Les savoirs locaux dans le filet des réseaux transnationaux d'ong : perspectives mexicaines », *Revue internationale des sciences sociales*, Vol. 4, n° 178, 2003, pp. 655-666

Boris HAURAY, *L'Europe du médicament. Politique-Expertise-Intérêts privés*, Paris, Presses de la fondation nationale des sciences politiques, 2006, 368 p.

Dominique KEROUDEAN, « Evolutions de l'architecture internationale de l'aide en faveur de la santé dans les pays en développement », in Dominique KEROUEDAN, dir. *Santé Internationale*, Paris, Presses de Sciences Po (P.F.N.S.P.) « Hors collection », 2011, pp. 357-376

Daniel L. KLEINMAN, "Untangling Context: Understanding a University Laboratory in the Commercial World", *Science, Technology, & Human Values*, Vol. 23, No. 3 (Summer, 1998), pp. 285-314.

Christopher LANTENOIS, Benjamin CORIAT, « La « préqualification » OMS : origines, déploiement et impacts sur la disponibilité des antirétroviraux dans les pays du Sud », *Sciences Sociales et Santé*, Vol. 32, n°1, 2014, pp. 71-99

Maureen MACKINTOSH, Geoffrey BANDA, Paula TIBANDEBAGE, Watu WAMAE, dir. *Making Medicines in Africa*, Palgrave Macmillan, 2015, 334 p.

Fabienne ORSI, Jean-Benoît ZIMMERMANN, « Le marché des antipaludéens, entre régulation et défaillance », *Mondes en développement*, Vol.2, n° 170, 2015, pp. 21-40

Adriana PETRYNA, Andrew LAKOFF and Arthur KLEINMAN, *Global Pharmaceuticals. Ethics, Markets, Practices* 2006, Durham and London, Duke University Press, 2006, 301 p.

Kristin PETERSON, *Speculative Markets, Drug Circuit and Derivate Life in Nigeria*, Durham and London, Duke University Press, 2014, 256 p.

Sjaak VAND DER GEEST, Susan REYNOLDS WHYTE, Anita HARDON, “The Anthropology of Pharmaceuticals: A Biographical Approach”, *Annual Review of Anthropology*, Vol. 25, 1996, pp. 153-178

Autres documents littérature grise

Anti-Malaria Drug Policy for Ghana 2012, Ministry of Health, 1st revised version 2007, 2nd revised version 2009

Jonathan HARPER, Martha GYANSA-LUTTERODT, *The viability of pharmaceutical manufacturing in Ghana to address priority endemic diseases in the West Africa sub-region, 2007*

USP, PQM Annual Report, *Strengthening Quality Assurance and Quality Control Systems of medicines in Ghana*