

# Les conflits entre la production locale de médicaments contre le paludisme au Ghana et l'offre de médicaments promue par le Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme

Jessica Pourraz<sup>1</sup>

## 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 un institut de recherche médical, 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%<sup>2</sup>. 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 localement<sup>3</sup>. Parmi les quatre CTA recommandées par l'OMS, le Ghana porte son choix sur la combinaison artésunate-amodiaquine<sup>4</sup>. 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 amodiaquine<sup>5</sup>.

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)<sup>6</sup>. Le financement des CTA est un enjeu majeur pour les pays africains dans cette transition. Une arène d'acteurs transnationaux<sup>7</sup> se met alors progressivement en place, ils composent

<sup>1</sup> Jessica Pourraz, Doctorante à l'EHESS, UMR 216 MERIT-IRD, CERMES3, jessica.pourraz@ird.fr

<sup>2</sup> 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 : artéméther-luméfántrine (AL), artésunate-amodiaquine (AS/AQ), artésunate-sulfadoxine pyriméthamine (AS/AP), artésunate-méfloquine (AS/MQ).

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> 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.

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

<sup>6</sup> 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-Luméfántrine (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 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.

<sup>7</sup> Ces 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

une « une nouvelle gouvernance pharmaceutique<sup>8</sup> » à l'origine du déploiement 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 Etats<sup>9</sup>. 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 devenu en 2014 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*<sup>10</sup>.

Les acteurs transnationaux, en conditionnant leur aide financière à l'achat de CTA préqualifiées par l'OMS<sup>11</sup>, laissent en marge du marché subventionné qu'il génère, les firmes ghanéennes qui ne bénéficient pas de ce label de certification pour les médicaments génériques qu'elles produisent. 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 inégalités entre les firmes pharmaceutiques ayant les moyens d'acquérir la préqualification par l'OMS<sup>12</sup>; soit en majorité les firmes innovantes ou détentrices de brevets<sup>13</sup> et les producteurs de génériques indiens et chinois, au détriment des firmes pharmaceutiques locales<sup>14</sup>. Face à l'abondance

---

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).

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

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

<sup>10</sup> 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.

<sup>11</sup> 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.

<sup>12</sup> <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.

<sup>13</sup> Comme c'est le cas de Novartis qui obtient la préqualification par l'OMS pour son Coartem® (artéméther-luméfántrine) dès 2004.

<sup>14</sup> 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

des CTA subventionnées et importées via les différents mécanismes de subventions des acteurs transnationaux, celles produites localement se font de plus en plus rares notamment sur le marché privé.

L'analyse des mécanismes de subvention des CTA permet de mettre en évidence les tensions et conflits auxquels doit faire face le Ghana dans sa politique pharmaceutique alors même que production locale et offre globale de médicaments s'affrontent. Cette communication s'attache à décrire et à analyser les stratégies développées localement par le gouvernement ghanéen, à travers son autorité de régulation des médicaments, les firmes pharmaceutiques ghanéennes et leurs partenaires afin d'inscrire la production locale de médicaments dans l'offre globale face à la concurrence des multinationales innovantes (ou détentrices de brevets) et des producteurs de génériques en majorité indiens.

## Contexte empirique de l'étude et méthodologie

Cette communication est tirée d'un travail de thèse de doctorat en sociologie portant sur la régulation des CTA au Bénin et au Ghana. Cette thèse est 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'Afrique<sup>15</sup> ». Le projet GLOBALMED a pour objectif de comparer les différentes étapes qui constituent « la vie sociale » du médicament<sup>16</sup> 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 différents<sup>17</sup>. Cette communication est centrée ici sur les données recueillies au Ghana (6 mois de terrain) d'août 2014 à octobre 2015. Elles consistent en 36 entretiens semi-directifs conduits auprès d'acteurs transnationaux finançant les CTA et d'acteurs nationaux de la réglementation du médicament. Des observations directes et participantes ont aussi été réalisées au sein d'une firme pharmaceutique ghanéenne durant 60 heures et à l'occasion de réunions de travail entre autorités nationales et acteurs transnationaux, et lors des commissions portant sur le médicament.

### 1) 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. *Major & Co*, firme pharmaceutique britannique, est la 1<sup>ère</sup> multinationale à venir s'installer au Ghana en 1957. *Ghana Laboratories LTD Pioneer Companies Relief Incorporation* est enregistrée en août 1958. Un peu plus tard au début des années 1960, *J.L*

---

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 ».

<sup>15</sup> 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).

<sup>16</sup> 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.

<sup>17</sup> 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.

*Morrison & Sons*, firme anglaise et *Sterling Products Ltd*, firme américaine<sup>18</sup> s'installent, ainsi que *Kingsway Chemists*, une firme britannique spécialisée dans la fabrication de crèmes et cosmétiques et le re conditionnement de médicaments, et *Dumex Limited*, firme d'origine danoise qui s'établit au Ghana en 1964<sup>19</sup>. *Pharco Laboratory* (firme détenue par un indien) et *Netherlands African Manufacturing Company*–NAMCO, une joint venture entre une firme hollandaise et un ghanéen grossiste pharmaceutique, installent par la suite elles aussi des sites de fabrication de médicaments au Ghana.

Durant cette même période, l'Etat ghanéen, ainsi que trois entrepreneurs privés ghanéens, créent des unités de production de médicaments. C'est alors que le gouvernement ghanéen crée en 1962, *Ghana Industrial Holding Corporation* (GIHOC) *Pharmaceuticals Ltd*, la filiale pharmaceutique du groupement industriel public, *Ghana Industrial Holding Corporation*. La construction de l'usine de fabrication de médicaments, achevée en 1967, est réalisée grâce au soutien de « *Komplex* » *Hungarian trading Company*, une firme hongroise. En 1998, un processus de privatisation permet la recapitalisation de la branche pharmaceutique de GIHOC à la fois par une firme à capitaux américains *Phyto-Riker*, OPIC<sup>20</sup>, ainsi que par un homme d'affaire américain. Le Gouvernement ghanéen conserve 10 % des parts. Aujourd'hui c'est *Delta Bank* (une banque américaine) qui détient *Phyto-Riker* à 90% et le gouvernement ghanéen conserve ses parts. Concernant les initiatives privées à la même période, *Ayrton*, est la 1<sup>re</sup> firme à capitaux ghanéens à avoir été créée au Ghana en 1965 par un pharmacien ghanéen, Samuel Benson Adjepong<sup>21</sup>, formé en Angleterre. *Ayrton* fait aujourd'hui toujours partie du paysage pharmaceutique industriel ghanéen<sup>22</sup>. *Ghana Drug House Production Ltd.* (GDHLP) a débuté ses activités à la fois de production et de vente aux détails en 1965 dans la 2<sup>de</sup> ville du pays, à Kumasi<sup>23</sup>. *Intravenous Infusions Ltd*, spécialisée dans la production de liquides de perfusion, s'est établie dans la ville de Koforidua (Eastern Region) au début des années 1970<sup>24</sup>.

Les années 1980-1990 voient l'arrivée des investisseurs indiens. *Letap Pharmaceuticals limited* est créé en 1983 par Mr Patel qui possède aussi une usine au Kenya et une au Nigeria. M&G *Pharmaceuticals Ltd* est créée en 1989 par Gopal Vasu, ressortissant indien, qui travaillait au préalable avec Mr Patel. Gopal Vasu rachète *Kingsway Chemists* et une division de *United African Company Limited-UAC*. A partir de la fin des années 1990 et le début des années 2000, les firmes indiennes en partie motivées par les ADPIC et leurs flexibilités, et en vue de la prochaine adhésion de l'Inde aux brevets de médicaments à partir de 2005, s'installent de plus en plus au Ghana. C'est le cas notamment de *Pharmanova Limited* et *Unichem Industries*.

Le début des années 1990 est aussi 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,

---

<sup>18</sup> Kwasi Poku BOATENG, *A Study to Determine the Factors Affecting the Compliance of Local Pharmaceutical Manufacturers to International Best Practices in the Pharmaceutical Industry A Case Study of Danadams Pharmaceutical Industry Limited*. Thesis submitted to the Paris Graduate School of Management in partial fulfilment for the award of MBA in Strategic & Project Management, January 2009: pp. 24.

<sup>19</sup> Dannex Ltd s'est enregistrée au Ghana le 21 mai 1964. La firme, initialement appelée Danafco Manufacturing Limited a changé de nom pour Dumex Limited le 25 Mars 1965 et par la suite est devenue Dannex Limited en 1992. Dumex Limited (Danemark) cessa à cette période d'être actionnaire de la société. Les actionnaires d'origine sont Dumex A/S (Danemark), une firme pharmaceutique opérant au niveau mondial et qui a désormais fusionné avec Apotekernes Laboratorium (Etats-Unis/Norvège) et Danafco Ltd. Accra, qui avait été le représentant exclusif de Dumex A/S pour le Ghana depuis 1958.

<sup>20</sup> OPIC: US Overseas Private Investment Corporation. OPIC est une agence du gouvernement américain qui offre aux investisseurs américains l'assurance du risque politique ainsi qu'un financement de longue durée directement ou par le biais de garanties, pour des projets commercialement viables à l'étranger qui soutiennent les objectifs de la politique étrangère américaine.

<sup>21</sup> Il a été le 1<sup>er</sup> pharmacien ghanéen formé après l'indépendance, et le 1er directeur du Pharmacy Council. Il est décédé en 1985 (Informations tirées d'un entretien réalisé avec le General Manager de Ayrton Manufacturing Limited le 13/10/2015 à Accra au Ghana).

<sup>22</sup> Elle possède un portefeuille de 86 produits Sous la forme de comprimés, flacons et crèmes. Informations tirées d'un entretien réalisé avec le General Manager de Ayrton Manufacturing Limited le 13/10/2015 à Accra au Ghana.

<sup>23</sup> Kwasi Poku BOATENG, *A Study to Determine the Factors Affecting the Compliance of Local Pharmaceutical Manufacturers to International Best Practices in the Pharmaceutical Industry A Case Study of Danadams Pharmaceutical Industry Limited*. Thesis submitted to the Paris Graduate School of Management in partial fulfilment for the award of MBA in Strategic & Project Management, January 2009: pp. 24

<sup>24</sup> Samuel Gaizer, Chairman industrial Pharmacist Association, *Local Pharmaceutical Industry in Ghana*, October 2015, Accra, pp. 2.

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*<sup>25</sup> 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 Chine<sup>26</sup>). 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. D'autres pays, comme le Bénin voisin, ont choisi la combinaison artémether-luméfantrine qui à l'époque est seulement produite par Novartis (Coartem®) et le Ghana décide, pour des raisons 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. A la même période le Programme National de Lutte contre le Paludisme ghanéen importe sur les dotations du Fonds mondial des Co-blister d'artésunate 50 mg + Amodiaquine 153 mg produites par la firme indienne de génériques Ipca. Les doses produites par les producteurs ghanéens 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* »<sup>27</sup>. 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).

<sup>25</sup>Jonathan HARPER, Martha GYANSA-LUTTERODT, The viability of pharmaceutical manufacturing in Ghana to address priority endemic diseases in the West Africa sub-region, 2007, pp. 41: « *The OTC sector in Ghana is considerable and consists of drugs popular with consumers such as tonics and combination analgesics. Why Ghana has a very large OTC sector is due to several reasons, including the traditional population reliance on OTC medicines (due to inaccessibility issues concerning prescription medicines), the very recent introduction of a health insurance system in 2005 that provides prescription drug coverage, local industry focus on OTC production at the expense of essential drug production as well as heavy advertisement of OTC drugs* ».

<sup>26</sup> Ibid. 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.

<sup>27</sup> *Anti-Malaria Drug Policy for Ghana 2012, Ministry of Health, 1st revised version 2007, 2nd revised version 2009*, p.6.

Suite à ces événements, le ministère de la santé ghanéen décide en 2009 d'ajouter à la politique nationale deux nouvelles CTA dont l'artéméther-luméfántrine pour les personnes ne supportant pas l'artésunate-amodiaquine tout en précisant que celle-ci demeure néanmoins le médicament de 1ère intention<sup>28</sup>. Bien l'artéméther-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'artéméther-luméfántrine, entrevoyant là un marché potentiellement rentable. Aujourd'hui, la firme Danadams<sup>29</sup> est une des 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)<sup>30</sup>.

### 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)<sup>31</sup>. 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 entre 2010 et 2012 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<sup>32</sup> avec qui l'OMS et la *Clinton Health Access Initiative, Inc.* ont préalablement négocié une baisse des prix des CTA de 80% afin d'approvisionner à la fois le secteur public mais principalement le secteur privé en CTA subventionnées<sup>33</sup>. Les CTA « *green leave* »

<sup>28</sup>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".

<sup>29</sup> 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 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.

<sup>30</sup> 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.

<sup>31</sup>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.

<sup>32</sup> Il s'agit de 3 producteurs de génériques indiens, Ajanta Pharma, Cipla, Ipca, d'un chinois, Guilin, et de Novartis et Sanofi.

<sup>33</sup> 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.

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 sur le marché privé ghanéen concurrençant les médicaments produits localement sur leur marché de prédilection. L'objectif de l'AMF-m qui consiste à favoriser l'utilisation effective de CTA de qualité certifiée en influençant sur le coût et en s'appuyant sur une distribution large par des acteurs privés, s'adapte très bien au système de distribution des pays anglo-saxons et est de plus en phase avec la tendance des programmes de santé globale à favoriser une distribution importante de médicaments en réponse aux endémies<sup>34</sup>.

“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 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)

Inquiets de la concurrence que l'arrivée des médicaments subventionnés allait générer sur le marché privé, les producteurs locaux se mobilisent via leur association PMAG- *The Pharmaceutical Manufacturers Association of Ghana*, ayant pour vocation de défendre leurs intérêts. PMAG s'engage alors dans une action de plaidoyer par l'intermédiaire du gouvernement ghanéen auprès du Fonds mondial afin qu'il prenne en compte les conséquences de l'AMF-m sur les producteurs locaux et inclue une forme de soutien financier à leur égard pour les aider à obtenir la préqualification OMS qui les exclue 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 transnationaux 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 CTA<sup>35</sup> 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 ghanéennes<sup>36</sup>. 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

<sup>34</sup> 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.

<sup>35</sup> Les firmes ghanéennes écoulait 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.

<sup>36</sup> 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. Parmi les 31 *First Line Buyers*, X (info à confirmer) étaient des producteurs de médicaments.

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)

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”*<sup>37</sup>. Mais pour autant, ce dispositif de régulation dédié aux médicaments génériques, exclue aujourd’hui les producteurs locaux de médicaments implantés en Afrique<sup>38</sup>. Le plan d’action (*la Road map*) développé par l’Agence de régulation des médicaments ghanéenne-FDA auprès des firmes ainsi que le projet de création d’un centre de bioéquivalence pour la sous région, constituent des stratégies de la part du gouvernement à la crise vécue par les producteurs ghanéens à l’occasion de l’AMF-m, pour inscrire la production locale de médicaments dans l’offre globale promue par les acteurs transnationaux.

## 2) Des stratégies locales de recomposition du marché des CTA Le projet régional de Centre de bioéquivalence

En 2014, le projet d’établissement d’un centre de bioéquivalence au Ghana, datant de plus de 10 ans<sup>39</sup>, 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*. 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 price*<sup>40</sup>”. En l’absence de

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

<sup>38</sup> 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. 38 : 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

<sup>39</sup> 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.

<sup>40</sup> 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.

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 génériques: « *NAFDAC requires only that a generic imitator be chemically equivalent-not necessarily bioequivalent-to the brand-name original*<sup>41</sup> ». Pour ma part, j'ai aussi observé des pratiques similaires au Bénin. Ces observations, concordantes à au moins 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 aux marchés internationaux. 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, la GIZ (Deutsche Gesellschaft für Internationale Zusammenarbeit) qui est l'agence de coopération internationale allemande pour le développement, contracte Action Medeor<sup>42</sup>, une association d'expertise technique dans le secteur pharmaceutique, pour réaliser l'étude quant à la pertinence d'implanter un centre de bioéquivalence au Ghana destiné à la sous-région. La région allemande *North Rhine Westphalia* finance quant à elle l'étude. Le projet allemand vient alors renforcer le comité de pilotage mise en œuvre en 2013 par le ministère de la santé ghanéen. A l'issue de l'évaluation, deux structures distinctes et géographiquement assez éloignées l'une de l'autre dans la 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*<sup>43</sup> chargé de la réalisation des tests en 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

<sup>41</sup> Kristin PETERSON, *Speculative Markets, Drug Circuit and Derivate Life in Nigeria*, Durham and London, Duke University Press, 2014, pp. 152.

<sup>42</sup> <https://medeor.de/en/about-us/what-we-do.html>, consulté le 12 mai 2016. *Deutsches Medikamentenhilfswerk action medeor* : 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.

<sup>43</sup> <http://www.usp.org/global-health-programs/center-pharmaceutical-advancement-and-training-cepato#story1>, consulté le 12 février 2015: « *The Center for Pharmaceutical Advancement and Training (CePAT), launched in May 2013, aims to equip 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.

les ressources existantes afin de commencer les activités de tests bien que cela nécessite de renforcer tout de même les compétences du personnel et de fournir des équipements supplémentaires. Dans un second temps, il pourra être installé un nouveau regroupant les deux composantes de l'activité. Le rapport d'étude présente aussi des propositions de financement des futures activités. Depuis la réunion de restitution organisée par la GIZ le 10 janvier 2014 à Accra, aucune avancée ne s'est produite et aucun des acteurs impliqués (GIZ, Noguchi Institute ou CePAT) n'ont été contactés par le ministère de la santé ghanéen. Deux explications semblent émergées expliquant ces blocages: un important *turn-over* au poste de ministre de la santé et des problèmes de financements<sup>44</sup>. Le contexte dans lequel évoluent les firmes pharmaceutiques au Ghana 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. Comme en témoigne le responsable du CePAT 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:

« 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**

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

“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 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*

<sup>44</sup> Sherry Ayitette 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.

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<sup>45</sup>». En ce sens, l'AMF-m a contribué à inciter le gouvernement ghanéen par l'intermédiaire de son autorité de régulation, la FDA, 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 sit 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 its 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 pharmaceutiques 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*<sup>46</sup>) sur le marché : « *The 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)* »<sup>47</sup>. 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-USP<sup>48</sup>. 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 via son projet « *Strengthen local production of essential generic medicines in less developed countries (LDC) & developing countries (DC)* »<sup>49</sup>, soutient la *Road map* de la FDA depuis début 2015 en proposant son expertise technique et son expérience du Kenya.

Cela implique dès lors de la part des producteurs locaux de médicaments des investissements conséquents pour s'aligner sur les standards internationaux de contrôle de qualité. 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. Danadams, Kinapharma, Ernest Chemists, par exemple, ont même entrepris de reconstruire intégralement de nouvelles usines aux normes

<sup>45</sup> 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.

<sup>46</sup> 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, 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)".

<sup>47</sup> USP, PQM Annual Report, Strengthening Quality Assurance and Quality Control Systems of medicines in Ghana, pp. 28.

<sup>48</sup> <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* ».

<sup>49</sup> Projet réalisé par Unido dans cinq pays : Ghana, Kenya, Vietnam, Zimbabwe, Myanmar.

internationales (« *green field project* », on part de rien, seulement d'un grand espace inoccupé). Les firmes ghanéennes espèrent acquérir ainsi la préqualification OMS, le *Gold Standard*, et ainsi accéder aux marchés financés par les acteurs transnationaux. 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 firmes n'atteignant pas les standards demandés et qu'elles pourraient produire pour le marché domestique<sup>50</sup>. 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 distribuées dans le secteur public et pour une partie de ceux distribuées dans le privé via l'AFM-m (et à présent via le *PSCPM*). L'octroi de financements par les acteurs transnationaux pour l'achat des CTA est conditionné au label de préqualification de l'OMS. Ces acteurs soutiennent des politiques d'offres de CTA fortement orientées sur les aides financières à l'importation qui excluent complètement les producteurs locaux de médicaments. L'étude des mécanismes de financement des CTA au Ghana et de la gouvernance de l'accès à ces médicaments 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. Tel est ainsi le cas de la préqualification qui 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 acteurs transnationaux. Alors même que la préqualification OMS a permis de réduire les inégalités s'opérant entre les firmes « innovantes » et les producteurs de génériques, elle crée aujourd'hui de nouvelles 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*, ainsi que par les CTA importées notamment en provenance d'Asie. 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, visant à compenser les asymétries et inégalités et à inscrire la production locale de médicaments au sein de l'offre globale promue par le Fonds mondial.

---

<sup>50</sup> 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.

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. L'analyse des mécanismes de financement des CTA met en lumière non seulement les tensions générées autour de la question du développement de la production pharmaceutique locale dans les pays en voie de développement, mais aussi souligne la mainmise d'une certaine classe de firmes pharmaceutiques sur les marchés par le contrôle de la construction et de la diffusion des normes.

## Bibliographie

- 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 BONAHE, 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
- 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
- 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*