

The alliance between humanitarian medicine – DNDi- and a multinational pharmaceutical company to produce asaq at Sanofi-Maphar in Morocco (2004-2018)

Maurice Cassier

▶ **To cite this version:**

Maurice Cassier. The alliance between humanitarian medicine – DNDi- and a multinational pharmaceutical company to produce asaq at Sanofi-Maphar in Morocco (2004-2018) . Régulations, Marchés, Santé : interroger les enjeux actuels du médicament en Afrique , Mar 2018, Ouidah, Bénin. halshs-01811814

HAL Id: halshs-01811814
https://shs.hal.science/halshs-01811814

Submitted on 10 Jun 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

L'alliance entre médecine humanitaire (DNDi) et multinationale de la pharmacie pour produire l'asaq chez Sanofi-Maphar au Maroc (2004-2018)

Maurice CASSIER, CNRS

La combinaison artesunate-amodiaquine, recommandée par l'OMS pour le traitement du paludisme, représente aujourd'hui 25% du marché des Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine (la combinaison leader, arthemeter–lumefantrine, inventée par des chercheurs chinois et commercialisée sur le marché global par Novartis en 2001, représente quant à elle presque les ¾ du marché). La commercialisation de l'asaq comme de l'AL dépend principalement des financements du marché des donateurs globaux, en premier lieu du Fonds Global (Unitaid, 2015). L'originalité de l'asaq tient à son dispositif d'innovation et d'appropriation : la combinaison thérapeutique développée par un consortium public/privé gouverné par une fondation créée par MSF, DNDI, fut industrialisée sans brevet par Sanofi, avec l'engagement de la vendre à 1 dollar le traitement dans le secteur pharmaceutique public, le prix étant ajusté au coût de production. J'étudierai dans cet article 1) le nouveau modèle d'innovation thérapeutique utilisé pour développer et industrialiser cet antipaludéen par le moyen d'une alliance entre la médecine humanitaire et le département « Accès au Médicament » de Sanofi ; 2) la décision stratégique de la multinationale d'installer cette production au Maroc (le Maroc est le second producteur pharmaceutique en Afrique après l'Afrique du sud) ; 3) la création de savoir-faire industriels spécifiques dans l'usine de Casablanca pour parvenir à stabiliser le process de production d'une combinaison chimique instable ; 4) les investissements de forme nécessaires à l'obtention d'une certification jusque-là inédite au Maroc (la pré-qualification de l'OMS acquise en 2008) pour vendre sur le marché des donateurs globaux ; 5) la montée rapide de la concurrence des fabricants indiens grâce à la libre copie de la combinaison qui n'est pas brevetée; 6) la décision de DNDI de faire émerger une nouvelle production locale de l'asaq en Tanzanie ; 7) la géographie distribuée de cette nouvelle économie pharmaceutique orientée vers les marchés publics et fondée sur une profitabilité minimale et contrôlée (Cassier, 2016).

1) Un nouveau modèle d'innovation pour les maladies tropicales : MSF/DNDI et Sanofi

Si dans le premier 20ème siècle, la R&D pour les maladies tropicales représentait un axe stratégique pour les multinationales des empires coloniaux (Rhône-Poulenc développa la nivaquine à partir de 1942 grâce à un accord passé avec Bayer et à la collaboration avec l'Institut Pasteur de Tunis), la relance post-coloniale de l'innovation dans ce secteur fut impulsée dès les années 1970 par Tropical Diseases Research (TDR) de l'OMS, puis au tournant des années 2000 par le lancement de partenariats publics/privés, particulièrement DNDI et Medicine for Malaria Venture dans le secteur qui nous intéresse ici. En 2002, MSF reprend le projet de l'OMS de combiner dans une dose fixe deux molécules qu'il est difficile de faire tenir ensemble, l'artesunate et l'amodiaquine. C'est un consortium international financé par MSF, l'Agence Française de Développement et l'Union Européenne, qui confie le développement de la technologie de formulation à l'Université de Bordeaux et à une société de R&D essaimée de l'Université. Il leur faudra deux années pour inventer une technologie efficace. Parallèlement, Sanofi poursuivait des travaux similaires sur une co-formulation, sans aboutir. Finalement, Sanofi se rapproche de l'Université de

Bordeaux et de DNDI en 2004, et la multinationale pourra bénéficier de l'exploitation gratuite de la technologie, non brevetée, de manière exclusive jusqu'à sa pré-qualification par l'OMS. L'invention, y compris les premiers essais cliniques, est donc portée par un « laboratoire pharmaceutique de R&D à but non lucratif », DNDI, et ensuite industrialisée par la multinationale. Celle-ci est contrainte d'adopter le modèle de bien public imposé par DNDI. La fondation contrôle les données cliniques et technologiques et peut décider de nouveaux transferts et de nouvelles productions. Sanofi et DNDI reçoivent en 2014 le Corporate Social Responsibility Alliance Excellence Award, pour l'impact social de leur partenariat et de son modèle « no profit, no loss ».

2) Participer à la croissance de la production locale du Maroc

L'investissement industriel de Sanofi répond à plusieurs objectifs stratégiques : 1) maintenir la présence de la firme dans le champ du paludisme – Poulenc y était déjà présent au début du 20ème siècle; 2) racheter les effets négatifs du Procès de Pretoria en 2001 grâce à la création d'un Département Accès au Médicament, en charge des maladies tropicales négligées, 3) accroitre sa base industrielle et logistique au Maroc et sur les marchés africains, qui sont classés par la multinationale dans la catégorie « marchés émergents » (entretien avec le directeur de l'usine Sanofi-Maphar de Casablanca en 2016). La firme Maphar, rachetée par Sanofi en 1981, est emblématique de la croissance d'une industrie pharmaceutique nationale qui fut encouragée par le gouvernement au début des années 1960 pour substituer la production locale aux importations (OMS, 1997, Ministère de la Santé du Maroc, 2015). Sanofi-Maphar, qui est une usine de formulation pharmaceutique, assemblait déjà au début des années 2000 l'association artesunate et amodiaquine sous forme de co-blister. L'implantation de la technologie à dose fixe développée à Bordeaux fut entreprise à partir de 2004, avec l'assistance des inventeurs de Bordeaux (la société Bertin Pharmaceuticals). L'opération de transfert fut d'autant plus délicate que la technologie n'était pas issue de la R&D interne de Sanofi. L'implantation de la production de l'asaq s'accompagna de plusieurs investissements concomitants dans l'usine de Casablanca : 1) des investissements de modernisation des équipements : la technologie de l'asaq supposait l'acquisition de nouvelles machines pour produire un médicament bi-couche ; 2) des investissements de création d'une plateforme logistique pour exporter le produit qui est destiné aux pays endémiques, principalement en Afrique, 3) des investissements pour élever les standards de l'usine pour obtenir la pré-qualification de l'OMS. Ces investissements participent à la croissance de l'industrie du médicament au Maroc (6 unités de fabrication en 1960, 25 en 1990, 35 en 2009). Sanofi s'inscrit dans la politique de production locale promue par le Ministère de la santé. De plus, la multinationale affiche sa stratégie de production à proximité des régions endémiques.
Toutefois, l'économie de cette production locale comporte des limites : 1) l'usine de Casablanca importe les principes actifs d'Inde pour l'amodiaquine, d'Italie pour l'artesunate, 2- les boites d'asaq produites à Casablanca regagnent la France avant d'être réexpédiées vers les marchés africains, pour des raisons de consolidation financière au sein de la multinationale: « The finished product of ASAQ was not distributed directly from Morocco; instead it was transferred to France for onward distribution » (inspection de l'OMS, novembre 2016).

3) La création de savoirs industriels locaux pour stabiliser le process de production

La reproduction d'une technologie, qui supposait son transfert de Bordeaux à Casablanca, en passant par une société allemande de R&D qui fit les tests pré-industriels, et son industrialisation, ont nécessité la création d'expertises et de savoirs industriels locaux. Cet apprentissage technologique s'est tout d'abord opéré dans le cadre des échanges entre Bertin à Bordeaux, Rottendorf en Allemagne, et l'usine de Casablanca, entre 2004 et 2008, jusqu'à la pré-qualification du médicament par l'OMS. Les équipes industrielles de Casablanca ont ensuite dû surmonter une véritable crise de production, en 2011-2012, au moment même où le Fonds Mondial mettait en place un nouveau dispositif de marchés subventionnés, l'AMFm, qui se traduisit par une forte croissance de la demande d'asaq. Il fut nécessaire d'adapter le process de production pour résoudre des problèmes récurrents de sous dosage de l'artesunate, qui généraient des rebus et faisaient baisser le rendement à une époque où Sanofi était le seul fournisseur d'asaq en fixed dose combination. Les équipes de production et de développement de l'usine marocaine et du groupe en France, à Ambarès près de Bordeaux, furent mobilisées pendant de long mois pour stabiliser le procédé et le produit, adapter les machines et le flux des matières, modifier les paramètres de production : « la crise de 2011, ça nous a pris presque une année» (ingénieure qualité, Casablanca, mai 2016). Cette création de savoirs locaux illustre à la fois la productivité informationnelle particulière qui s'opère entre les différents sites d'une multinationale[1], ici entre Casablanca et une unité de développement industriel de Sanofi à Bordeaux, et le renforcement de l'équipe de développement industriel de l'usine marocaine, qui bénéficie de la qualité de la formation des pharmaciens marocains.

4) Le premier médicament marocain à être pré-qualifié par l'OMS

L'obtention de la pré-qualification de ce médicament par l'OMS est inscrite dans l'accord de partenariat passé entre DNDI et Sanofi en 2004. Sanofi doit conduire le développement industriel de l'asaq, son enregistrement auprès des pays concernés (l'asaq sera enregistré dans 34 pays africains), et mener à bien la procédure de pré-qualification auprès de l'OMS. La préqualification a été créée par l'OMS au début des années 2000 pour certifier les médicaments génériques initialement destinés au VIH/sida, à la malaria et à la tuberculose, et qui sont vendus sur les marchés des donateurs globaux en direction des suds[2]. Elle a été largement utilisée par les génériqueurs indiens pour étendre leur emprise sur ces marchés. Dans le champ des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine, les deux multinationales qui ont globalisé ces médicaments, Novartis et Sanofi, ont demandé cette préqualification pour s'implanter sur ces marchés. Ils ont vite été rejoints par les fabricants indiens et chinois qui ont également obtenus la préqualification de leurs combinaisons à base d'artémisinine. Parallèlement, les fabricants africains restent aux portes de ces marchés, sans la certification de l'OMS[3]. L'obtention de la préqualification a permis à Sanofi Maphar de vendre largement son Asaq Winthrop au Fonds Mondial. Elle a aussi nécessité un important travail interne de documentation des opérations de production et de contrôle qualité, en collaboration étroite avec les services centraux de Sanofi à Paris. Ce travail d'enregistrement des données industrielles a fait évoluer

[1] cf. les remarques de Paul Boccara, 2016.

[2] La « pré-qualification » OMS : origines, déploiement et impacts sur la disponibilité des antirétroviraux dans les pays du Sud, C Lantenois et B Coriat, Sciences Sociales et santé, 2014/1 (vol 32)71-99.

[3] cf. la thèse en cours de Jessica Pourraz sur l'industrie ghanéenne.

la culture de l'usine selon le témoignage des cadres de Sanofi à Paris et à Casablanca. L'obtention de la préqualification de l'asaq par l'usine de Casablanca participe également au progrès de l'encadrement pharmaceutique au Maroc – le pays s'est doté d'un centre de bioéquivalence en 2016 et la loi promeut la norme de bioéquivalence pour les médicaments génériques.

5) La montée de la concurrence des génériqueurs indiens et la chute de la production au Maroc

Sanofi a bénéficié d'un monopole de fait sur le marché de la combinaison à dose fixe artesunate et amodiaquine jusqu'en 2013 : « In 2012, Sanofi accounted for approximately 98% of ASAQ volumes procured. Between June and November 2012, six more FDC ASAQ became prequalified from two manufacturers (Ipca Laboratories Ltd and Guilin), however, these still represent very small portions of the market » (Malaria Medecines Landscape UNITAID 2015). Sanofi a été protégée par la clause d'exclusivité temporaire que lui a accordé DNDI jusqu'en 2008, également par la publication tardive de la formulation développée à Bordeaux (en 2011). Les fabricants indiens ont pu copier la technologie à partir de plusieurs sources : en faisant le reverse engineering des combinaisons commercialisées depuis 2007 ; en se référant à la publication de la technologie intervenue en 2011 dans le Malaria Journal ; ils ont enfin bénéficié d'une divulgation fortuite du procédé industriel lors d'une formation dispensée par l'OMS, selon la responsable Paludisme de Sanofi (entretien en février 2016 à Paris). Dans tous les cas, la concurrence des génériques indiens et chinois est très forte à partir de 2014 : en 2015, la production de l'usine de Casablanca a diminué de moitié comparée à celle de 2013 : de 100 M de traitements en 2013 à 50 M en 2015. Sanofi, qui estime ne pas pouvoir concurrencer les prix des producteurs indiens, autour de 0, 80 dollars, avance un marketing fondé sur la qualité (le haut degré de stabilité de sa formulation), l'éducation des patients et des soignants et sur la pharmacovigilance (Sanofi a conclu un nouveau partenariat avec DNDI pour réaliser des études de pharmacovigilance). Au début de l'année 2016, la multinationale regardait avec intérêt la suspension des commandes du Fonds Mondial auprès de la firme indienne IPCA qui avait reçu une lettre d'avertissement de la FDA qui pointait des insuffisances de la procédure de contrôle qualité de la firme[4]. Dans l'immédiat, l'usine de Casablanca a réduit ses effectifs. Il importe de souligner que le marché de l'autre ACT dominant, AL, a connu la même évolution : le monopole de Novartis, installé depuis 2001 s'est érodé à partir de 2006 pour s'effondrer en 2013 (seulement 12% du marché des donateurs globaux selon UNITAID).

6) Une nouvelle implantation en Afrique de l'est à l'initiative de DNDI

Dès que la production de Sanofi fut installée et certifiée par l'OMS, en 2009, DNDI s'engagea dans un processus de transfert de technologie vers un autre producteur en Afrique. Il s'agissait pour la fondation de garantir l'ouverture du marché, de répartir la production au plus près des régions endémiques, et de sécuriser les approvisionnements. En 2009-2011, DNDI commanda une étude d'évaluation des capacités de production de plusieurs laboratoires en Afrique. Après avoir envisagé un accord avec une firme du Nigeria, qui intéressait initialement Sanofi, DNDI opta pour

[4] FDA letter to Ipca, January 29, 2016.

une firme de RDC implantée en Tanzanie, le groupe Zenufa[5]. Sanofi fut dès lors exclue du processus de transfert et les responsables de l'usine de Casablanca l'identifient aujourd'hui comme un nouveau concurrent potentiel. Potentiel, car l'usine de Tanzanie a seulement engagé la procédure de pré-qualification auprès de l'OMS en juillet 2016 et n'est toujours pas inscrite sur la liste des combinaisons pré-qualifiées. Cette opération de transfert n'en est pas moins remarquable : 1) la fondation DNDI a scrupuleusement suivi sa politique d'exploitation non exclusive de son invention et d'encouragement de la production locale en Afrique ; 2) si la technologie n'a pas été brevetée, la fondation qui a coordonné la R&D n'en détient pas moins les données technologiques et cliniques des travaux de développement, données qu'elle a transmise à Zenufa pour déposer les dossiers d'enregistrement de l'asaq ; 3) ce sont les inventeurs de la technologie en 2002 et 2003 à Bordeaux qui ont assuré les opérations de transfert de la technologie en Tanzanie : ils se sont rendus pas moins de 11 fois chez Zenufa pour apprendre la technologie aux opérateurs, surveiller l'achat et la mise en place des machines, réaliser les tests des premiers lots ; 4) davantage que d'un transfert de technologie, il s'agit d'une véritable re-création industrielle de l'usine – achat de nouvelles machines, introduction de la technologie bi-couche, formation de techniciens et d'opérateurs, mise en place de la documentation des données de production, etc., dans un contexte où le turn over des techniciens souvent indiens qui assurent le management est élevé ; 5) en octobre 2016, quelques mois après le dépôt du dossier de préqualification de l'asaq, le groupe Zenufa a été racheté par un fonds d'investissement très implanté en Afrique de l'Est, Catalyst, ce qui ajoute de l'incertitude à ce projet. Si l'OMS acceptait le dossier de préqualification de l'asaq, ce serait la première usine de Tanzanie à obtenir ce standard international.

7) Economie fondée sur l'accès et géographie distribuée de la production de l'artesunate et amodiaquine

L'économie de l'asaq a été largement structurée par la fondation DNDI et par MSF. L'invention de cette combinaison à dose fixe a été essentiellement financée par des fonds publics et philanthropiques, et l'investissement évalué par DNDI est somme toute modeste. Dès lors que la technologie n'était pas brevetée, et que DNDI avait affiché sa volonté de promouvoir plusieurs sites de production, la géographie de la production est répartie. Si l'usine Sanofi de Casablanca a fourni la quasi-totalité du marché de la combinaison à dose fixe jusqu'en 2013, la production a aujourd'hui largement essaimé en Inde et en Chine. L'implantation de la technologie sophistiquée de cette combinaison thérapeutique a généré de nouvelles capacités industrielles et l'adoption de nouvelles pratiques de fabrication et de nouveaux standards chez Sanofi Maphar au Maroc et Zenufa en Tanzanie. En même temps, l'invention des technologies reste l'apanage des systèmes d'innovation des nords : la technologie de la combinaison à dose fixe a été développée par le pôle d'innovation de Bordeaux tandis que la technologie de l'artémisinine semi-synthétique, visant à réguler le marché de la matière première, a été développée par un partenariat public/privé à Berkeley, pour la partie biotechnologique, et dans les laboratoires de R&D de Sanofi, pour la partie chimique (Sanofi détenant un brevet sur le procédé chimique). L'usine de fabrication de l'artémisinine semi-synthétique, localisée en Italie, s'est avérée peu

[5] Zenufa est présentée dans « Pharmaceutical Manufacturing Decline in Tanzania : How Possible is a Turnaround to Growth ?», P Tibandebage, S Wangwe, M Mackintosh and P GM Mujinja, in Making Medicines in Africa, Palgrave, 2016.

rentable au regard des prix de l'artémisinine naturelle de la Chine et du Vietnam, et Sanofi l'a cédé au début de l'année 2016 à une firme bulgare. L'engagement de la multinationale dans ce secteur, pour des raisons politiques et commerciales, demeure sujet à révisions : en 2017, Sanofi a cédé la majorité du capital de Maphar à Casablanca à un groupe de distribution pharmaceutique historique en Afrique, Eurapharma, filiale de CFAO, aujourd'hui propriété de Toyota. On peut y voir à la fois une stratégie d'exportation accrue vers les marchés africains, et un retrait de Sanofi face à des taux de marge réduits comparés aux zones de haut profit de la multinationale (cancer et diabète).

Bibliographie

Boccara Paul, « La révolution informationnelle, ses ambivalences, des antagonismes, ses potentialités » Economie et Politique, mai-juin 2016 (742-743), p 9-16.

Cassier Maurice, 2016, Between financial capitalism and humanitarian concerns: value, price and profits of hepatitis C antivirals and artemisinin-based combinations therapies for malaria, halshs-01375922, 36 pages.

Mackintosh Maureen, Banda Geoffrey, Tibandebage Paula, Wamae Watu, 2016, Making medicine in Africa, Palgrave, 358 pages.

Ministère de la Santé du Maroc, 2015, Politique pharmaceutique nationale, 46 pages.

Lacaze Catherine and al, Malaria Journal 2011, « The initial pharmaceutical development of an artesunate/amodiaquine oral formulation for the treatment of malaria: a public-private partnership »,12 pages.

OMS, 1997, « Le secteur pharmaceutique commercial privé au Maroc », Ce rapport a été réalisé par M. M. Kaddar, Economiste, CIDEF (Paris) et M. J. Dumoulin (CNRS), 70 pages.

UNITAID, Malaria Medecines Landscape, 2015.