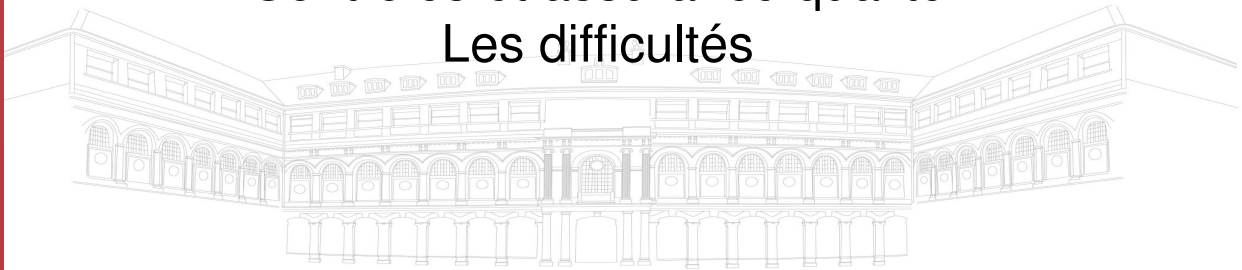




La production des vaccins Contrôles et assurance qualité Les difficultés



Jean-Hugues Trouvin Pharm.D., Ph.D.
PU-PH Université Paris Descartes
(en retraite)

Déclaration

- ✓ Je m'exprime en mon nom personnel,
- ✓ Les opinions et analyses présentées ne représentent, en aucun cas, l'expression des comités ou instances auxquels j'ai participé
- ✓ Conflit d'intérêt : revue des dossiers pharmaceutiques vaccins pour
 - Sanofi
 - Takeda



Plan

- ✓ Vaccin : un médicament pas comme les autres
 - Base légale : AMM et ses pré-requis
 - Définition
 - Composition et complexité
- ✓ Fabrication, contrôle et libération
 - Le (les) principe(s) actif(s)
 - Diversité moléculaire
 - Diversité des procédés d'obtention des antigènes
 - Complexité des procédés
 - Le produit fini
 - Le ou les principes actifs
 - Le ou les excipients
 - Nécessité d'un « adjuvant »
 - Le procédé de formulation et de mise en forme pharmaceutique
 - Contrôle et libération par le titulaire de l'AMM
 - « batch release » par les autorités
- ✓ Les capacités de production et impact sur la « supply chain »
- ✓ Conclusion

Le vaccin = médicament autorisé = spécialité
pharmaceutique avec AMM

- ✓ Dir. 2001/83, Art. 6
 - 1. Aucun médicament ne peut être mis sur le marché d'un État membre sans qu'une autorisation de mise sur le marché (AMM) n'ait été délivrée ..
 - par une autorité compétente d'un Etat membre (AMM nationale)
 - Par la procédure centralisée via l'Agence Européenne du médicament (EMA) et son Comité d'évaluation (CHMP)
- ✓ Un dossier de demande d'AMM doit documenter les critères de Qualité, Sécurité et Efficacité

Le vaccin = médicament autorisé = spécialité pharmaceutique avec AMM

Aspects production, contrôle qualité et maîtrise des procédés

DIRECTIVE 2001/83/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL
du 6 novembre 2001
instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain

Version consolidée de novembre 2012

ANNEXE I

NORMES ET PROTOCOLES ANALYTIQUES, TOXICO-PHARMACOLOGIQUES ET CLINIQUES EN
MATIÈRE D'ESSAIS DE MÉDICAMENTS

Qualité

Sécurité

Efficacité

Vaccin, serum (définition internationale)

- ✓ Vaccin : substance (antigène) qui protège contre une maladie infectieuse en stimulant la production des anticorps appropriés (réponse immune spécifique, immunisation active)

Ex. vaccin antitétanique
polio

- ✓ Serum: composant dérivé du sang, contenant des anticorps spécifiques et utilisés afin de prévenir/soigner une maladie infectieuse (immunisation passive)

Ex. Immunoglobulines antitétaniques

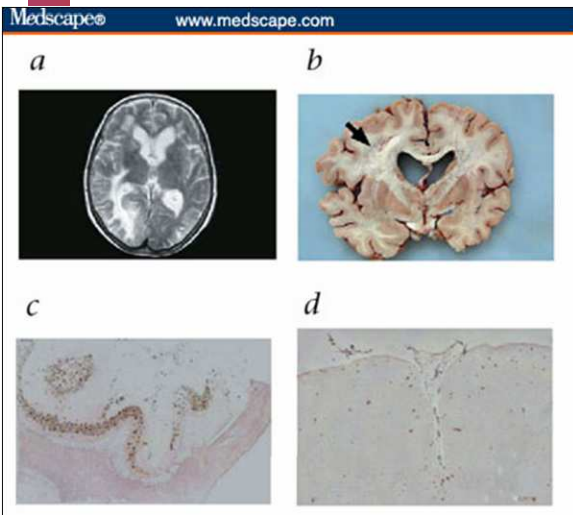
Définition de l'OMS

- ✓ Vaccin = Stratégie d'immunisation,
 - A visée prophylactique ou curative
 - Contre un agent pathogène transmissible
- ✓ Les stratégies d'immunisation contre une pathologie acquise doivent être considérées comme des approches d'immunomodulation... pas une vaccination

Les vaccins anti-cancer

- ✓ Vaccination curative
- ✓ Antigènes tumoraux
 - Composition:
 - Associés à un adjuvant
 - Fusionnés avec un facteur de croissance
 - Seuls
 - Origine:
 - Allogéniques
 - Autologues
 - Xénogéniques
 - Mode d'administration:
 - Directement administrés
 - Stimulés *in vitro*, puis réadministrés (immunothérapie cellulaire)

Attention contre-sens réglementaire



rPeptide
Your R&D Partner

DATA SHEET

Product Name: Beta-Amyloid (1-42), 15N Uniform Labeled
Catalog #: A-1102
Source: Recombinant. A DNA sequence encoding the human beta-amyloid (1-42) sequence was expressed in E. coli with N15 as the nitrogen source.
Sequence:
 D A E E F R H D S G Y E V H H Q K L V F F A
 Asp-Ala-Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Glu-Lys-Leu-Val-Phe-Ala-
 E D T G S N K G A I I G L M V G G V V I A
 Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val-Ile-Ala
Molecular Mass: 4569.1
Peptide Purity: >97%



Experimental therapeutic peptide vaccine (Alzheimer)

- ✓ Peptide synthesis/rDNA
- ✓ Very well characterized and less complex
- ✓ Increased complexity to increase immunogenicity (conjugation, fusion, adjuvant...)?

Attention contre-sens réglementaire

**EUROPEAN PHARMACOPOEIA MONOGRAPH 01/2009:0153
 VACCINES FOR HUMAN USE
 DEFINITION**

- Induce a “specific and active immunity” “against an **infecting agent** or the toxin or antigen elaborated by it”
- Contain:
 - “**whole** micro-organisms (bacteria, viruses or parasites), **inactivated** by chemical or physical means”
 - “**whole live** micro-organisms that are naturally avirulent or that have been treated to attenuate their virulence”
 - “**antigens extracted** from the micro-organisms or **secreted** by the micro-organisms or produced by **genetic engineering** or **chemical synthesis**” may be:
 - “Used in their native state”
 - “Detoxified or otherwise modified by chemical or physical means”
 - “Aggregated, polymerised or conjugated to a carrier to increase their immunogenicity”
 - “May contain an **adjuvant**”
- May be **combined vaccines** “multicomponent preparations formulated so that different antigens are administered simultaneously”

Diversité des « antigènes vaccinaux »

- ✓ vaccins vivants atténués
 - Souche non pathogène ou atténuée mais présentant les mêmes caractéristiques antigéniques que la souche sauvage
 - Fièvre jaune
 - Choléra
 - Rotavirus
 - (variole)
- ✓ vaccins inertes (inactivés)
 - dépourvus de tout pouvoir infectieux
 - nécessitent
 - une plus forte dose d'antigène,
 - des injections répétées
 - et souvent un adjuvant
- ✓ Plusieurs types de vaccins inactivés :
 - vaccins inactivés complets ou entiers : bactéries ou virus inactivés/ procédés physiques ou chimiques (chaleur, formol, bêta-propiolactone) :
 - Fortement immunogènes
 - Mais effets indésirables fréquents (ex : vaccin coquelucheux à germe entier)
 - 2. vaccins constitués de fractions antigéniques ou de sous-unités
 - toxines détoxifiées (anatoxines),
 - antigènes capsulaires (polysaccharides), ou membranaires (protéines)
- ✓ Les sous-unités antigéniques permettent d'induire une stimulation immunitaire plus ciblée et une meilleure tolérance
- ✓ MAIS
 - immunogénicité souvent moindre qu'avec les vaccins vivants ou atténués
 - immunogénicité de plus courte durée (nécessité d'une primo-vaccination à plusieurs doses puis des rappels réguliers –stratégie « prime-boost »-)



11

JPIP novembre 2019 _ Les Vaccins

Les défis « qualité » 1- l'antigène

- ✓ vaccins vivants atténués
 - So Grande diversité de la nature des “antigènes” ES
 - car
 -
 - Rotavirus
 - (variole)
- ✓ vaccins inactivés
 - Bactéries ou virus dépourvus de tout pouvoir infectieux par inactivation (chimique ou physique) après culture et amplification
 - Plusieurs types de vaccins inactivés :
 - vaccins inactivés complets ou entiers, fortement immunogènes
 - vaccins constitués de fractions antigéniques ou de sous-unités purifiés
- ✓ En fonction de l'antigène
 - Le niveau de l'immunogénicité (pouvoir vaccinal) varie
 - La durée
 - → nécessité (ou non) d'une primo-vaccination suivie de rappels



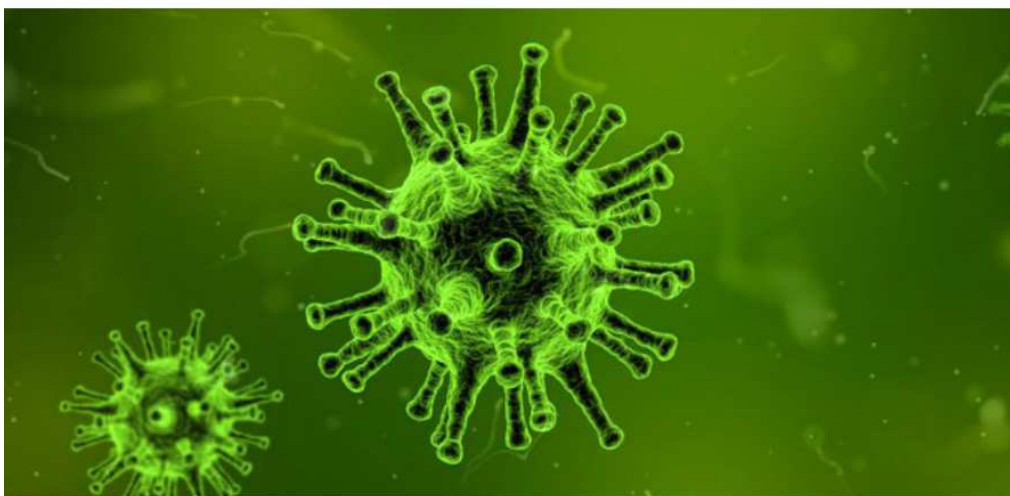
12

JPIP novembre 2019 _ Les Vaccins

Nouveaux types d'antigènes : Les VLP = Virus-like particles

- ✓ Les 'VLP' (virus-like particles) sont des particules virales sans génome (pseudo-virions) résultant de l'assemblage spontané des protéines de capsid d'un virus: on les obtient par expression des gènes correspondants dans des levures recombinantes ou par l'intermédiaire d'un baculovirus recombinant en cellules d'insecte.
- ✓ Exemples :
 - Vaccins hépatite B
 - Vaccins Papillomavirus humains (vaccin bivalent HPV 16, 18: Cervarix™ - vaccin tétravalent HPV 16, 18, 6 et 11: Gardasil™)
 - Vaccin Hépatite A
 - Vaccin Hépatite E (en Phase III)

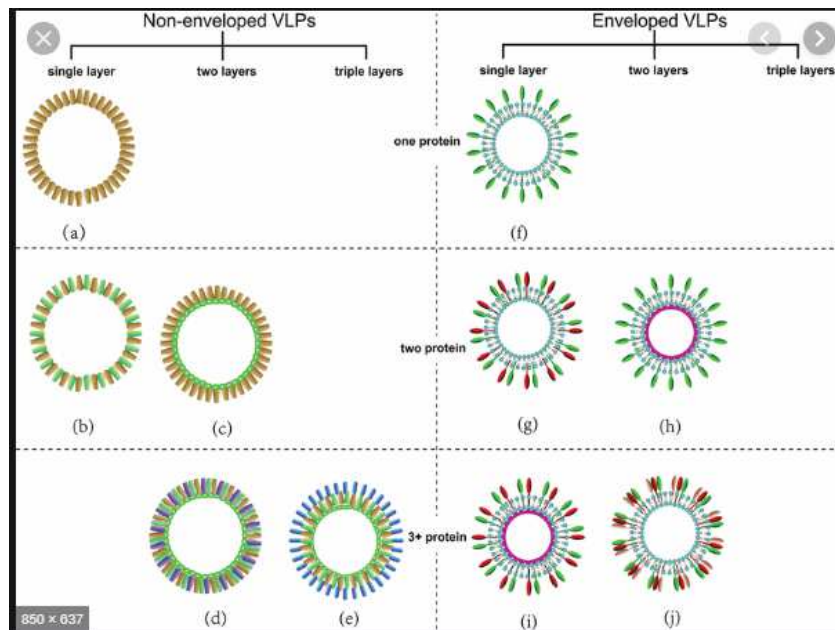
Nouveaux types d'antigènes : Les VLP = Virus-like particles



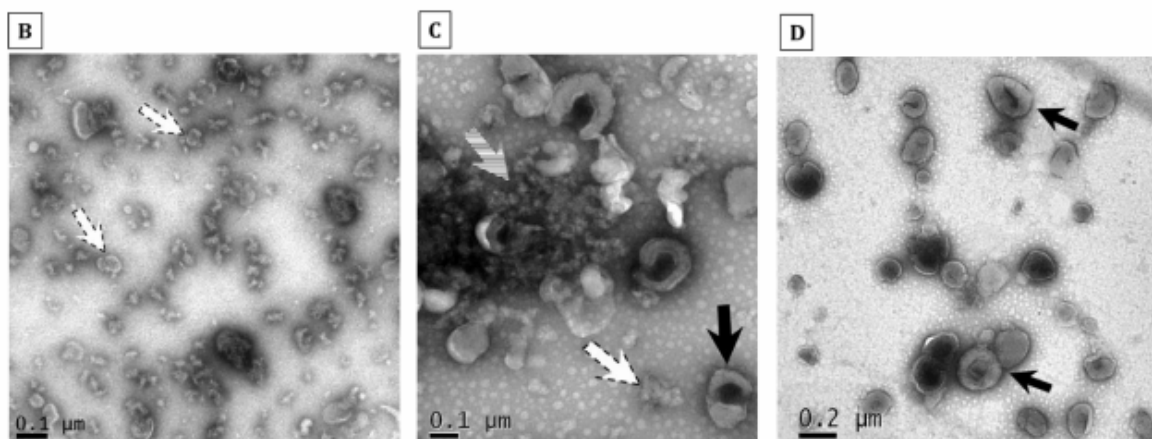
Virus like particle – It looks like a virus, but it is not a virus: Advantage or disadvantage?

WRITTEN BY NIKA LENDERO KRAJNC ON APRIL 26, 2017. POSTED IN BIOPROCESS ENGINEERING, HEALTH, PHARMA, VIEW ALL

Nouveaux types d'antigènes : Les VLP = Virus-like particles



VLP du virus grippe À différents stades (B, C, D) de purification

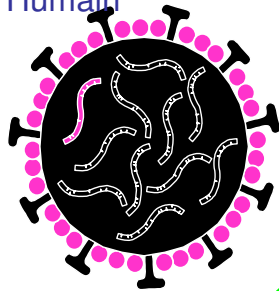


Fleches hachurées = groupes de vésicules
Flèches blanches = vésicules
Flèches noires = VLP de Gag du virus grippe

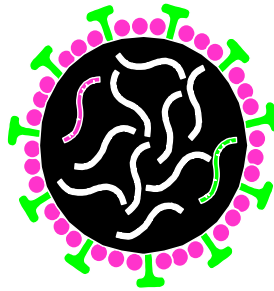
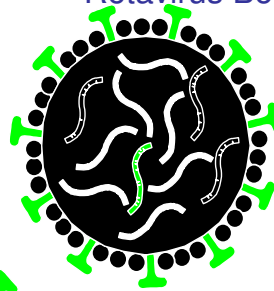
Thèse de
ALINA VENEREO SÁNCHEZ
DÉPARTEMENT DE GÉNIE CHIMIQUE
ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

Nouveaux types d'antigènes : Vaccin Viral Réassortant Rotavirus

Rotavirus Humain



Rotavirus Bovin (WC3)



Réassortant Humain-Bovin

Rotateq™: segment VP7 d'un RV humain, les 10 autres segments du RV bovin



17

JPIP novembre 2019 _ Les Vaccins

Plan

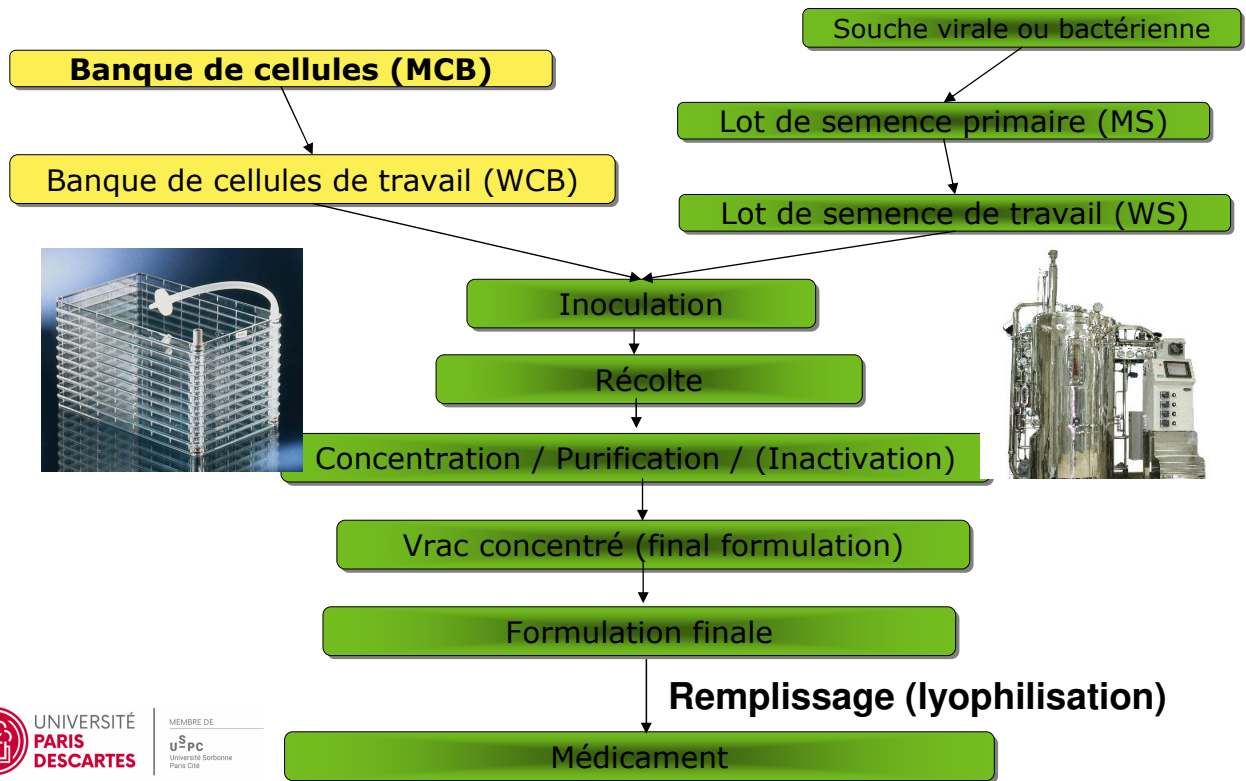
- ✓ Vaccin : un médicament pas comme les autres
 - Base légale : AMM et ses pré-requis
 - Définition
 - Composition et complexité
- ✓ Fabrication, contrôle et libération
 - Le (les) principe(s) actif(s)
 - Diversité moléculaire
 - Diversité des procédés d'obtention des antigènes
 - Complexité des procédés
 - Le produit fini
 - Le ou les principes actifs
 - Le ou les excipients
 - Nécessité d'un « adjuvant »
 - Le procédé de formulation et de mise en forme pharmaceutique
 - Contrôle et libération par le titulaire de l'AMM
 - « batch release » par les autorités
- ✓ Les capacités de production et impact sur la « supply chain »
- ✓ Conclusion



18

JPIP novembre 2019 _ Les Vaccins

Diagramme de production d'un vaccin une des nombreuses méthodes !!



Les aspects production et contrôles

- ✓ Schéma général mais beaucoup de configurations possibles....
- ✓ Distinguer les deux phases
 - Principe actif = le ou les antigènes
 - Produit fini = formulation du ou des antigènes + excipients et parfois + adjuvant(s)...
- ✓ Les contrôles qualité
 - En cours de procédé
 - Sur les substances actives
 - Sur le produit fini

Vaccins : un large éventail d'antigènes

- ✓ Nature de la substance active
 - Bactéries ou virus vivants entiers (y compris les vecteurs viraux)
 - Bactéries ou virus entiers inactivés
 - Antigènes bactériens ou viraux (protéines ou polysaccharides)
 - VLPs
 - Peptides synthétiques
 - Vaccin à ADN (séquence génique vectorisée)

Vaccins : un large éventail de système de production

✓ Production de la substance active (antigène)

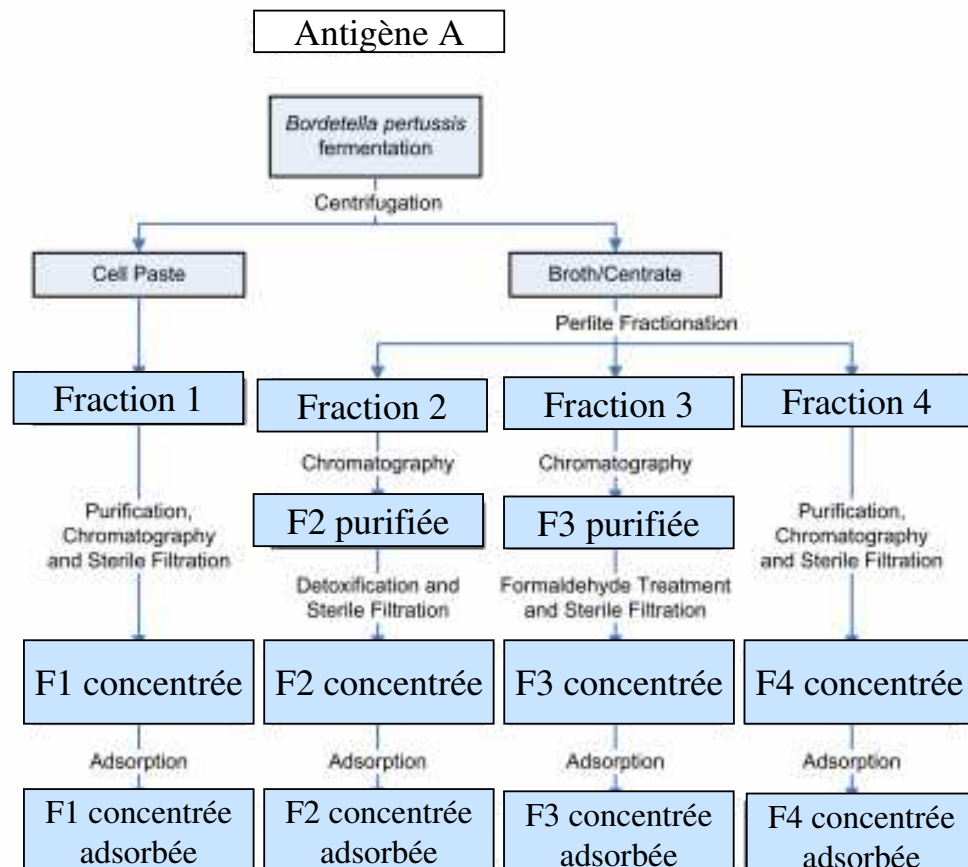
- Fermentation bactérienne
- culture cellulaire de virus
- synthèses peptidiques
- procédé biotechnologique

Antigène "vrac"
brut

✓ Différents niveaux de purification

- Particules virales ou bactériennes "clarifiées"
- Purification élémentaire (élimination des débris cellulaire)
- Purification poussée
 - Avec ou sans fractionnement des antigènes totaux
- Parfois adsorption sur un "porteur"

Antigène "vrac" purifié (adsorbé ?)



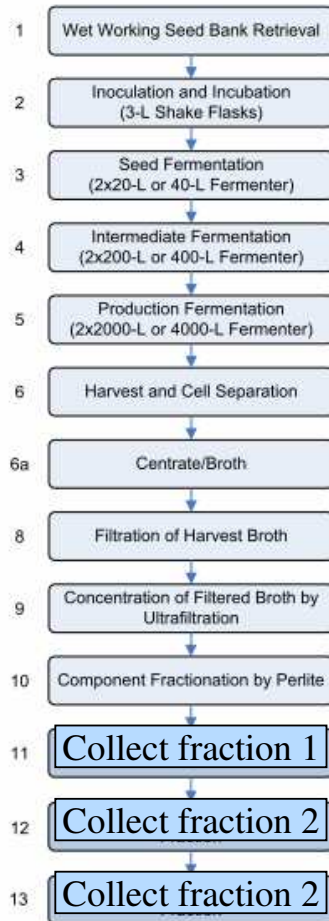
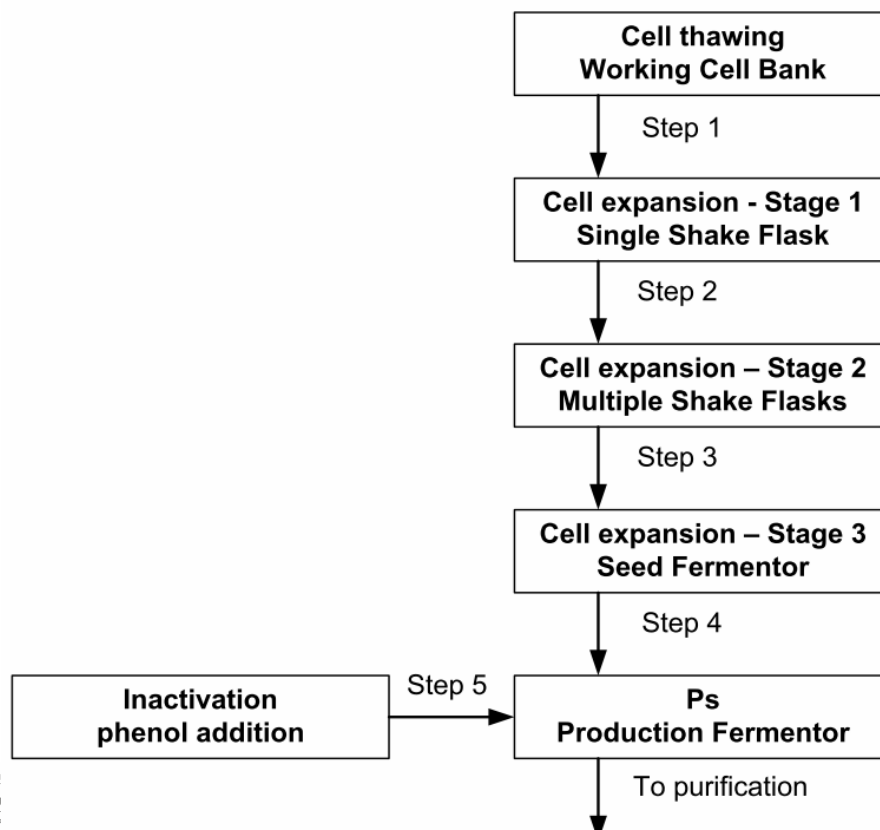


Schéma production d'une VLP



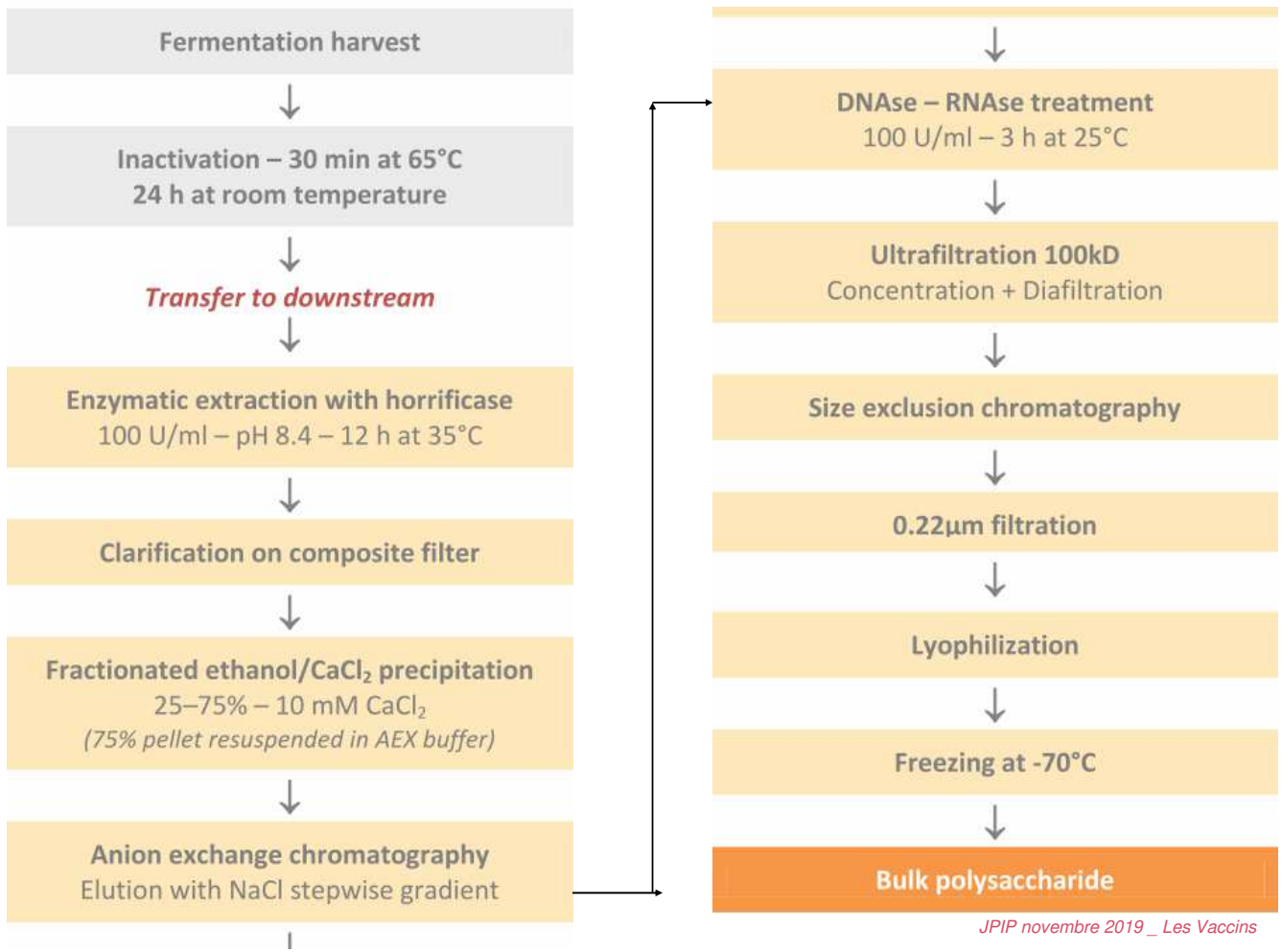
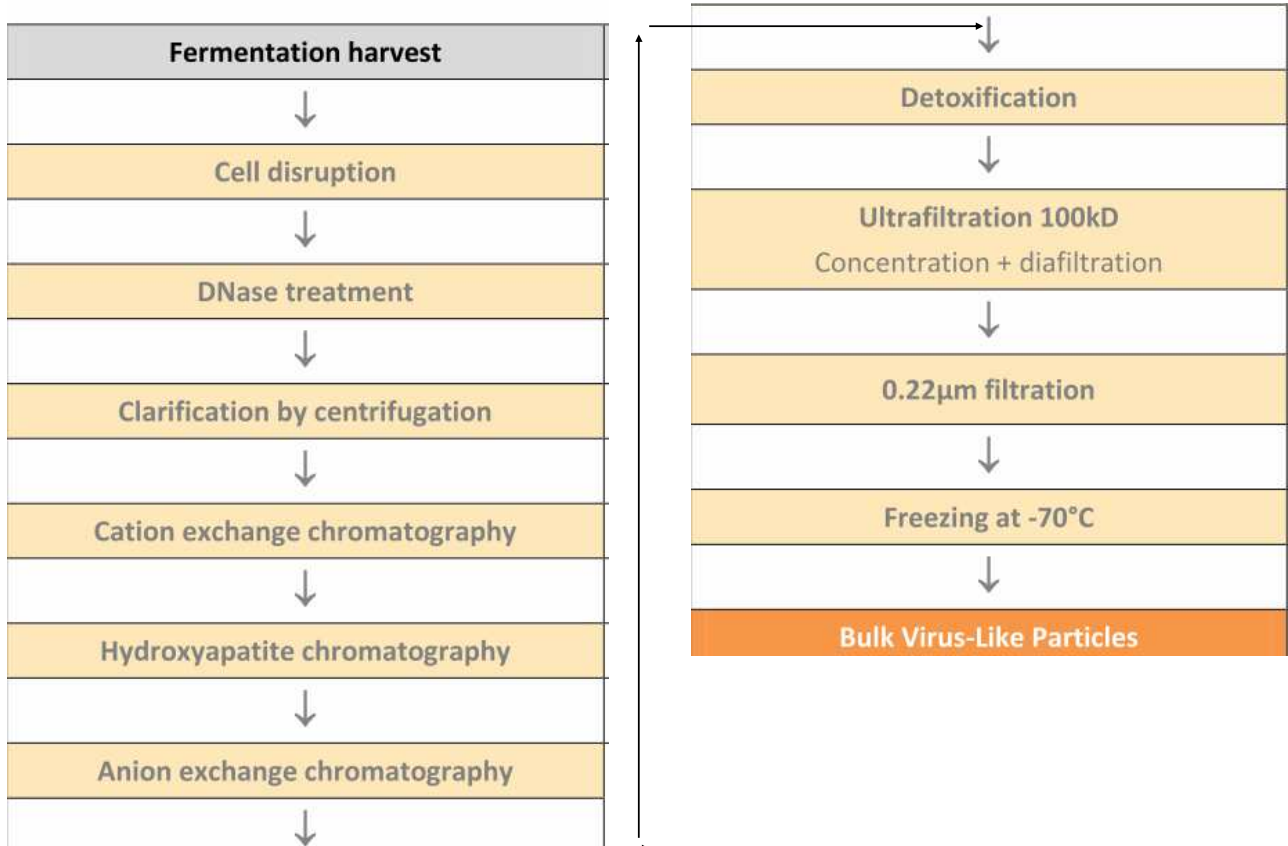


Figure 6-17: Virus-Like Particle Flowsheet and C



Specificités et risque en production de vaccins

- ✓ Contamination microbienne
 - De la souche à cultiver (isolat clinique ?)
 - Des milieux de cultures et des cellules productrices
 - En cours de fabrication
- ✓ Variabilité de production des systèmes biologiques
- ✓ Adaptations et sensibilités aux changements dans les procédés de production
- ✓ Instabilité intrinsèque (surtout vaccins vivants/atténués) ex. Polio
- ✓ Mesure de l'activité biologique ??
- ✓ Clinique : réponse immunologique (séroconversion) et taux de protection
 - corrélats de protection → immunogénicité, vs efficacité vs protection

Plan

- ✓ Vaccin : un médicament pas comme les autres
 - Base légale : AMM et ses pré-requis
 - Définition
 - Composition et complexité
- ✓ Fabrication, contrôle et libération
 - Le (les) principe(s) actif(s)
 - Diversité moléculaire
 - Diversité des procédés d'obtention des antigènes
 - Complexité des procédés
 - Le produit fini
 - Le ou les principes actifs
 - Le ou les excipients
 - Nécessité d'un « adjuvant »
 - Le procédé de formulation et de mise en forme pharmaceutique
 - Contrôle et libération par le titulaire de l'AMM
 - « batch release » par les autorités
- ✓ Les capacités de production et impact sur la « supply chain »
- ✓ Conclusion

Les aspects production et contrôles

- ✓ Schéma général mais beaucoup de configurations possibles....
- ✓ Distinguer les deux phases
 - Principe actif = le ou les antigènes
 - Produit fini = formulation du ou des antigènes + excipients et parfois + adjuvant(s)...
- ✓ Les contrôles qualité
 - En cours de procédé
 - Sur les substances actives
 - Sur le produit fini

Le produit fini (vaccin final sous sa présentation pharmaceutique)

- ✓ Formulation
 - Adjuvanté ou non adjuvanté →
 - Vaccin mono valent ou plurivalents (“combovaccines”)
 - Présentation liquide ou lyophilisée
- ✓ Voie d’administration: Parentérale, orale ou intranasale

Un point spécifique aux vaccins les adjuvants

- ✓ Adjuvant : substance chimique ou biologique dénuée d'activité d'immunisation par elle-même mais augmentant le pouvoir immunogène de certains antigènes
- ✓ Diversité et performances des adjuvants
 - Sel de calcium
 - Sel d'aluminium (phosphate, hydroxyde)
 - Emulsion lipidique (H/E ou E/H)
- ✓ Le recours aux adjuvants est rendu nécessaire en fonction du pouvoir immunogène de l'antigène choisi
- ✓ Orientation de la réponse immune (fonction de l'antigène)
 - TH1 ou TH2
 - Réponse à médiation humorale ou cellulaire

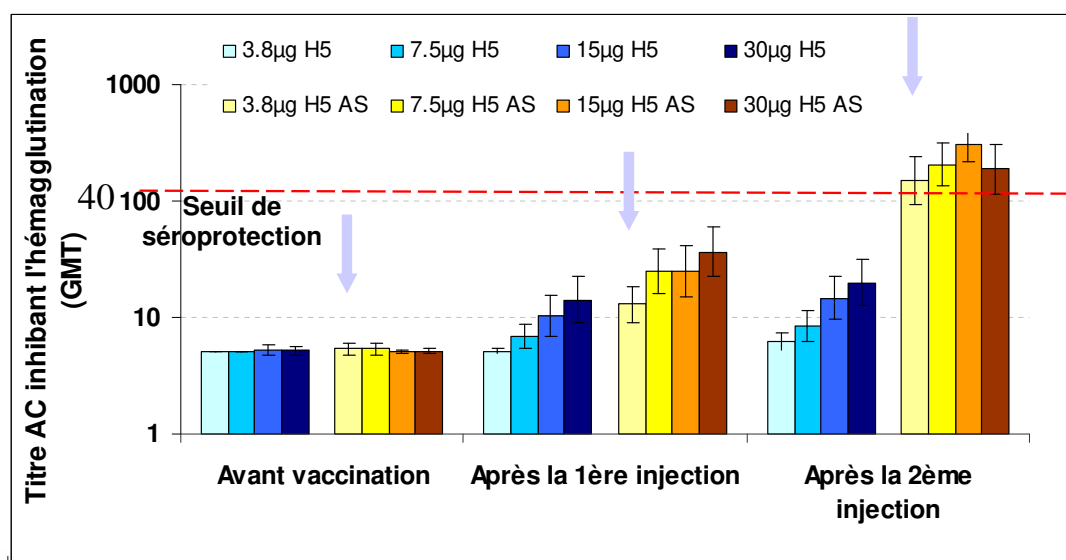


33

JPIP novembre 2019 _ Les Vaccins

Vaccin antigrippal pré-pandémique: Préandrix ®

L'adjuvant a un rôle majeur dans l'immunogénicité



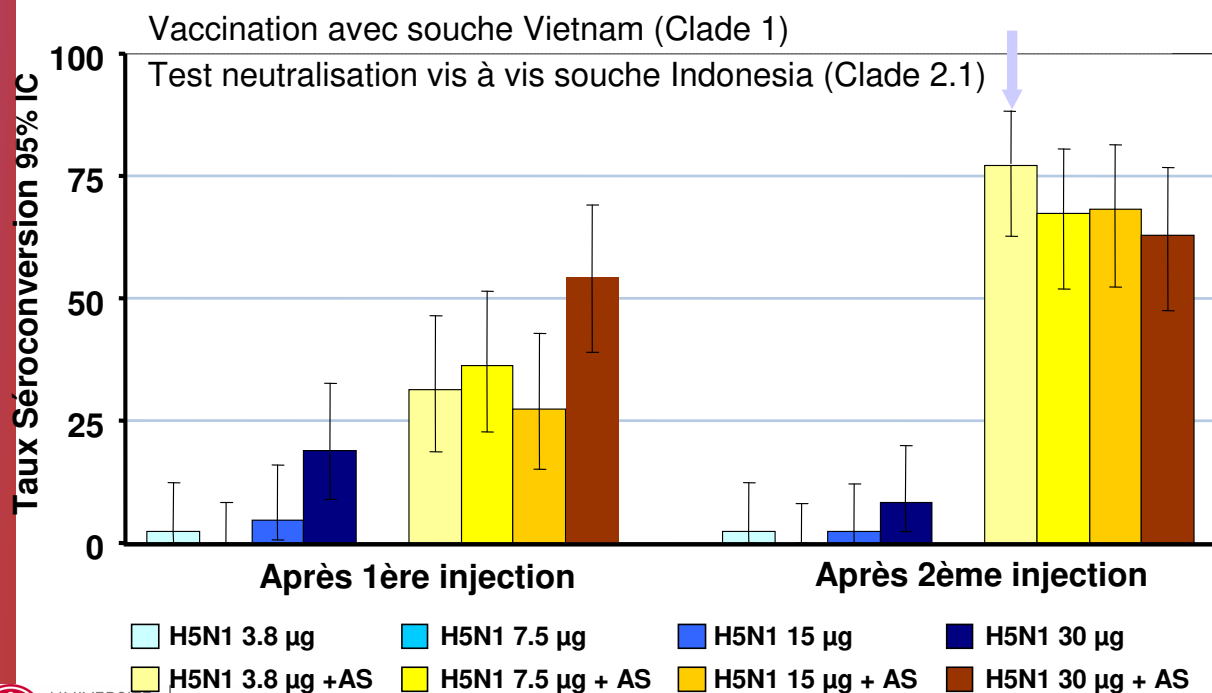
34

Leroux-Roels I et al, *Lancet*. 2007 ;370(9587):580-9

JPIP novembre 2019 _ Les Vaccins

L'adjuvant permet une immunité croisée contre la souche Indonesia

Après 2 injections de la plus faible dose adjuvantée, 72% des volontaires ont des anticorps neutralisants contre H5N1 indonesia



35

Leroux-Roels I et al, *Lancet*. 2007 ;370(9587):580-9

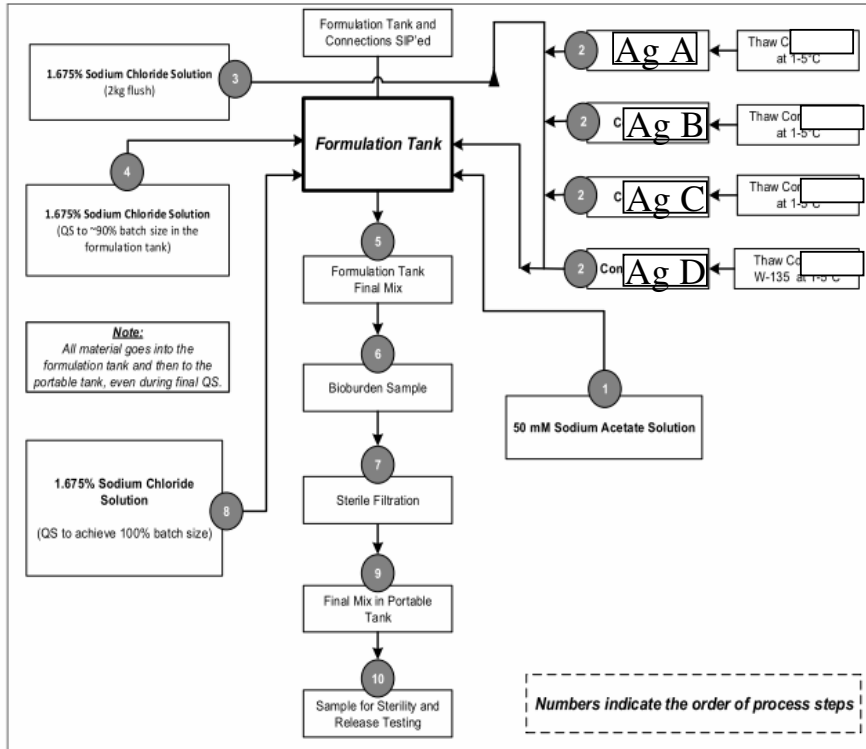
Le produit fini (vaccin final sous sa présentation pharmaceutique)

✓ Formulation, mise en forme finale

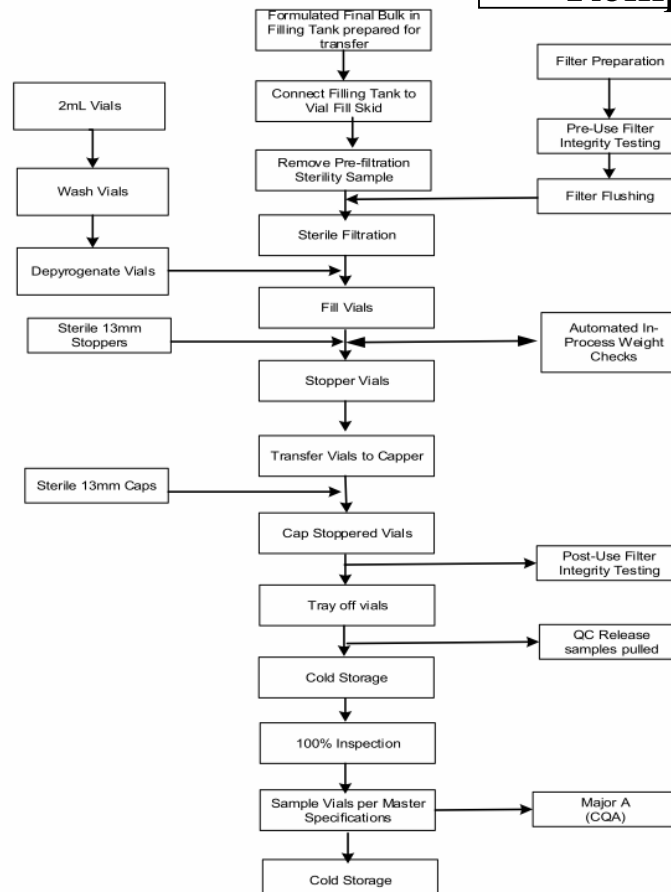
- Adjuvanté ou non adjuvanté
- Vaccin mono valent ou plurivalents (“combovaccines”)
- Présentation liquide ou lyophilisée

✓ Voie d'administration: Parentérale, orale ou intranasale

Formulation avant remplissage



Remplissage



Plan

- ✓ Vaccin : un médicament pas comme les autres
 - Base légale : AMM et ses pré-requis
 - Définition
 - Composition et complexité
- ✓ Fabrication, contrôle et libération
 - Le (les) principe(s) actif(s)
 - Diversité moléculaire
 - Diversité des procédés d'obtention des antigènes
 - Complexité des procédés
 - Le produit fini
 - Le ou les principes actifs
 - Le ou les excipients
 - Nécessité d'un « adjuvant »
 - Le procédé de formulation et de mise en forme pharmaceutique
 - Contrôle et libération par le titulaire de l'AMM
 - « batch release » par les autorités
- ✓ Les capacités de production et impact sur la « supply chain »
- ✓ Conclusion

Contrôles qualité et stabilité

- ✓ Contrôles lors de la formulation
 - Vérification de la dose de chaque antigène
 - Quantités en excipient et (en adjuvant)
 - Vérification de l'ordre précis d'ajout des excipients et adjuvant (et temps de contact entre chaque)
- ✓ Contrôles sur le produit fini
 - Identification des antigènes vaccinaux
 - Dosage de l'activité biologique (difficultés analytiques +++)
 - De chaque composant dans le mélange final (vérification d'une non-interférence)
- ✓ Questions sur la stabilité
 - Vérification de la thermo-stabilité (excursion de température)
 - Vérification du maintien de l'activité biologique entre T0 (libération) et Txxmois (fin de péremption)
- ✓ 70% du temps de production est occupé par les contrôles sur les substances actives et le produit fini....

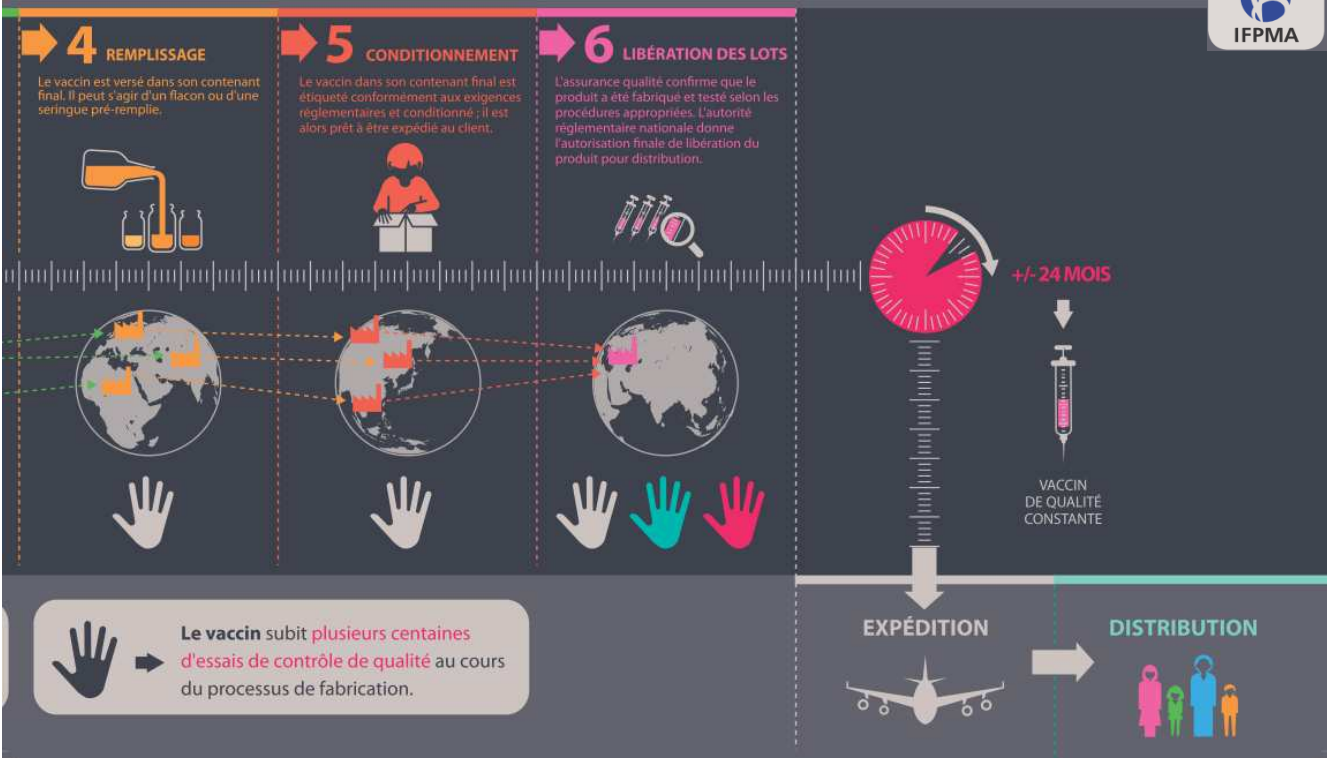
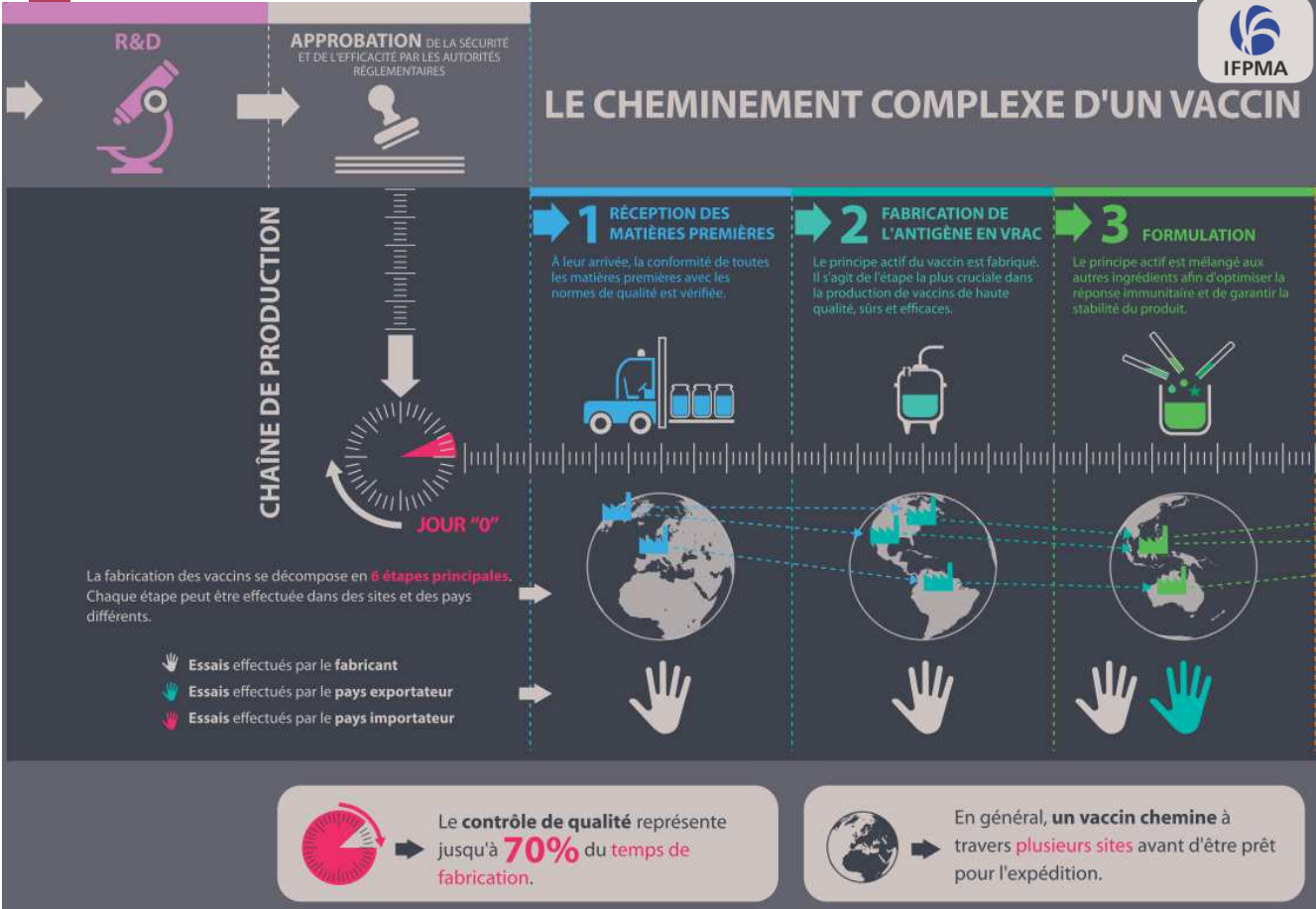
Notion de “batch release” (Libération officielle des lots de vaccin)

- ✓ Procédure obligatoire avant de mettre sur le marché des lots de vaccins
- ✓ Système “indépendant du fabricant”, engagement de la responsabilité des autorités sanitaires
- ✓ Procédure de ré-évaluation du “dossier de lot” (données de fabrication) et re-tests de certains paramètres (selon une liste de tests prédéfinie et avec les méthodes officielles de la pharmacopée)
- ✓ Pour vérifier la conformité aux engagements de qualité décrits dans le dossier d’AMM

Les capacités de production des compétences et des capacités essentiellement concentrées en Europe

- ✓ Les entreprises européennes concentrent 90% de la capacité de production mondiale des vaccins
- ✓ Infographie de IFPMA
- ✓ Infographie de Sanofi

LE CHEMINEMENT COMPLEXE D'UN VACCIN



VACCINS : UN PROCESSUS COMPLEXE DE FABRICATION



LA PRODUCTION PREND ENTRE
6 ET 36 MOIS

70% DU TEMPS DE PRODUCTION D'UN VACCIN
EST CONSACRÉ AU **CONTRÔLE QUALITÉ**,
CE QUI REPRÉSENTE PLUSIEURS CENTAINES DE TESTS



2 MONDIALISATION DE LA CHAÎNE DE PRODUCTION

➔ Avec la mondialisation, de multiples sites de production peuvent intervenir dans la fabrication des différents composants du vaccin. Une même étape de production peut même être réalisée sur différents sites dans le but de maximiser la capacité de production (*multi-sourcing*).

Quels sont les moteurs d'une chaîne de production mondialisée ?

LES FABRICANTS MONDIALISENT LEUR PRODUCTION POUR :

- ➔ Mieux assurer l'accès au vaccin pour les patients.
- ➔ Utiliser des installations existantes de l'entreprise ou d'un sous-traitant.
- ➔ Tirer parti d'une main d'œuvre qualifiée internationale.
- ➔ Répondre aux attentes et aux préférences des différents pays concernant la production locale.
- ➔ Rapprocher les dernières étapes de fabrication des patients. Cette mesure peut contribuer à réduire les délais de traitement et permettre l'adaptation du conditionnement afin de mieux satisfaire les exigences réglementaires et les préférences des clients à l'échelle locale.
- ➔ Rechercher la maîtrise des coûts et l'efficacité en termes de production afin de rendre les vaccins plus accessibles.
- ➔ Mieux répondre aux besoins d'un large éventail de programmes nationaux de vaccination et permettre une différenciation entre les marchés publics et privés. Soutenir la production d'un vaste portefeuille de présentations de vaccins.

Ce que la mondialisation et le multi-sourcing ont à offrir :

- ➔ Meilleure sécurité d'approvisionnement.
- ➔ Meilleure productivité en termes de fabrication.
- ➔ Rythme de production accéléré et meilleure réponse aux besoins des patients.
- ➔ Meilleur accès aux vaccins pour les patients.



Conclusion

✓ Vaccins = médicaments biologiques = nombreux défis technologiques

- Diversité de la nature des antigènes
- Variabilité des souches
- Complexité des procédures d'obtention des Antigènes
- Complexité de la formulation des doses vaccinales (vaccin monovalent → vaccins polyvalents → vaccins combinés)
- Chaîne de production (substance active et produit fini) très dispersées à travers le monde
- Faible nombre d'usines spécialisées et autorisées pour la fabrication (SA et PF)
- → impact sur le « supply chain » et donc risque de rupture

