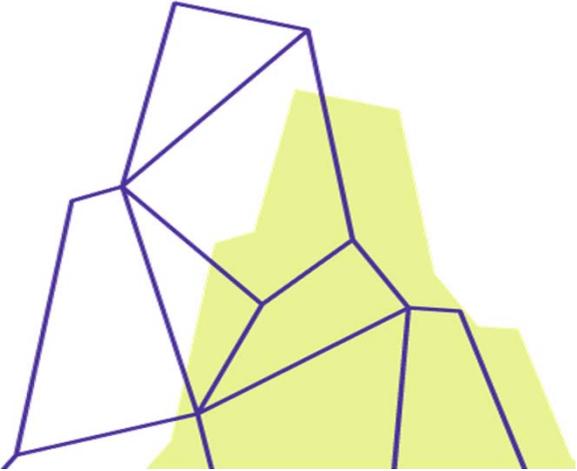


Grippe : la face cachée de l'iceberg
**En quoi la production des vaccins
grippaux est-elle si complexe ?**



Journées Nationales d'Infectiologie
5 juin 2019 – Lyon

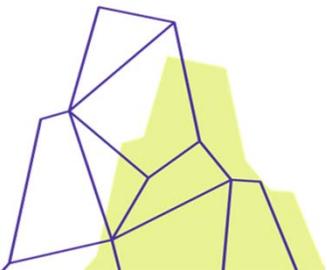
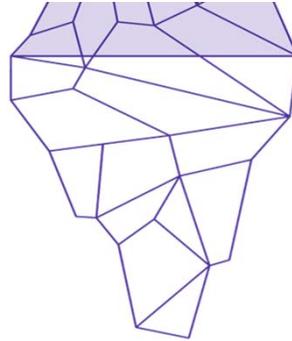
Julien Gautherot

Coordonnées

- Sanofi Pasteur
- Val-de-Reuil, France

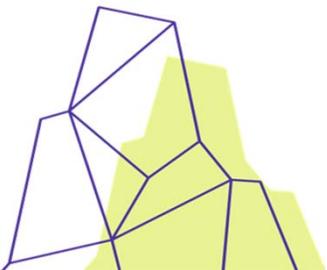
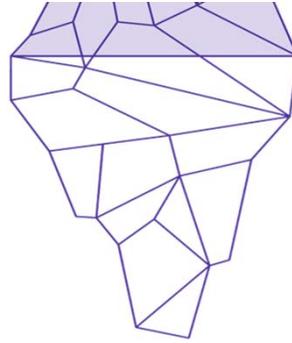
Liens d'intérêt

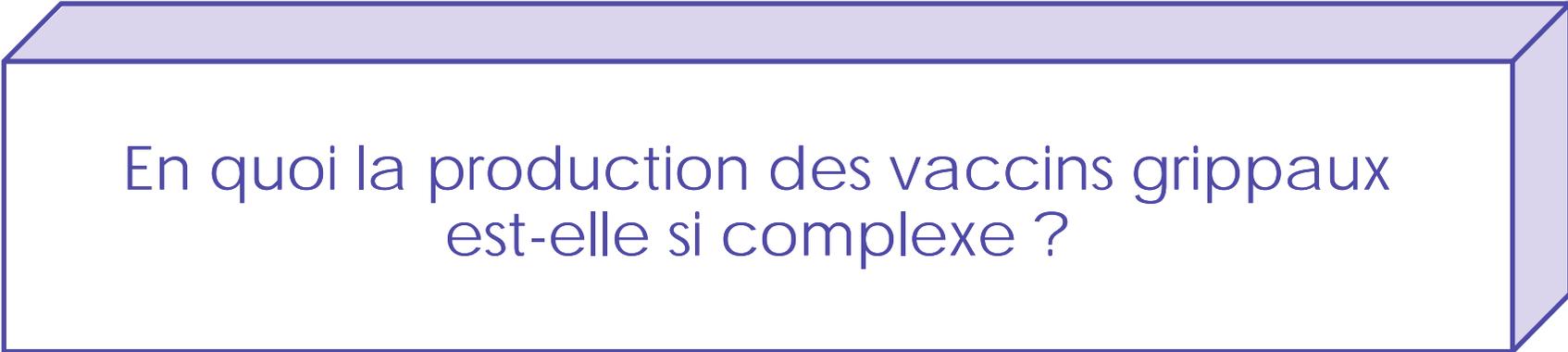
- Au sein des Affaires Industrielles Sanofi Pasteur depuis 13 ans
- Responsable de la franchise 'Grippe' dans le département Technologie de Production sur le site de Val-de-Reuil (Normandie)
- Expertise scientifique et technique en support à la production des vaccins



Plan

1. Sanofi Pasteur
2. Complexité technique
3. Complexité industrielle





En quoi la production des vaccins grippaux est-elle si complexe ?

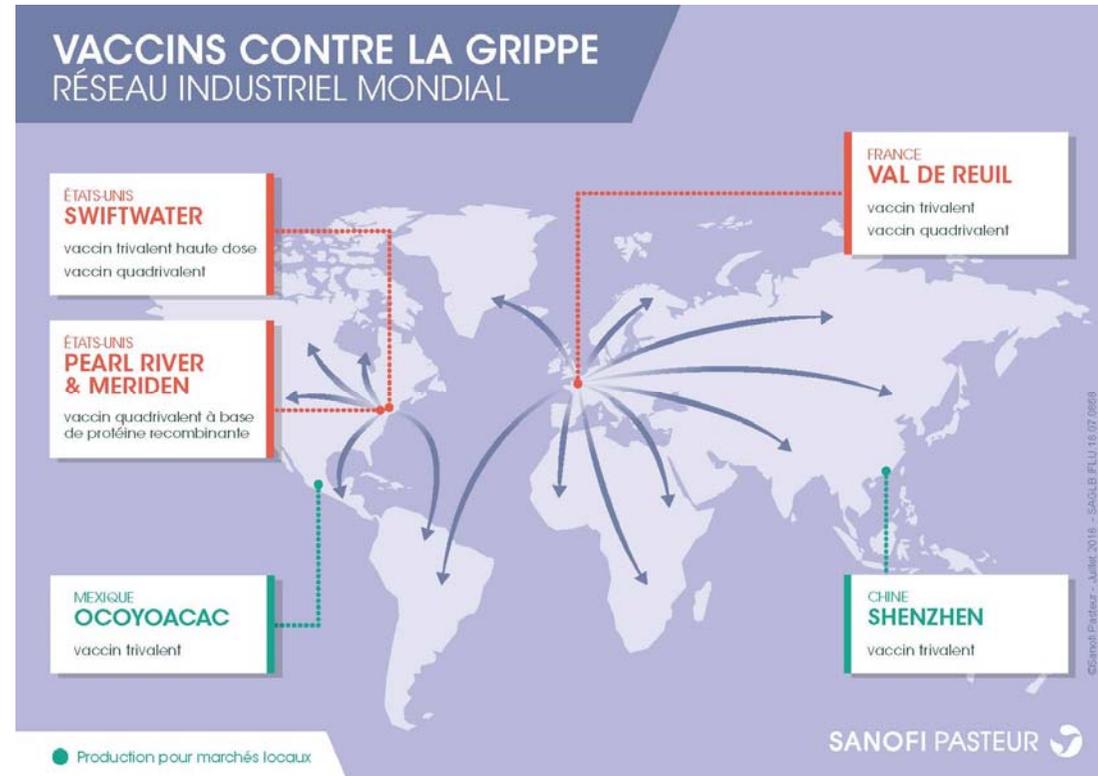


1. Sanofi Pasteur

sites de production
France, Chine, États-Unis, Mexique

200

millions de doses de
vaccins grippaux
produites en 2018
distribuées dans >120 pays



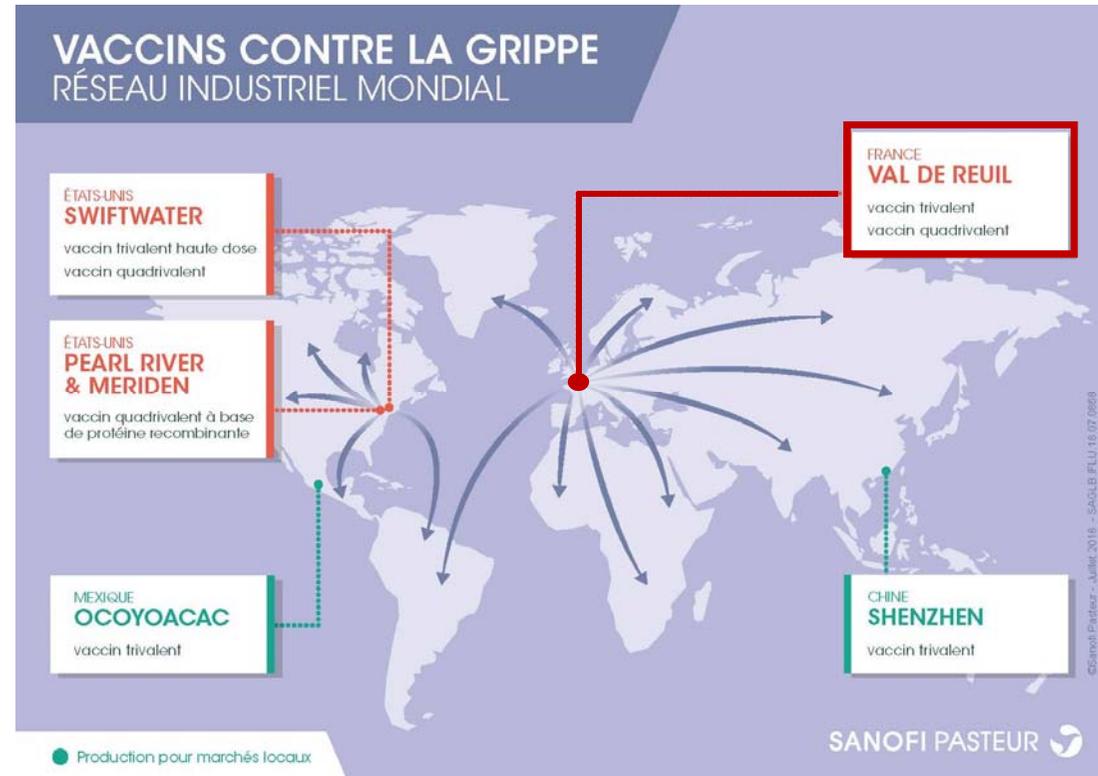
Données internes Sanofi Pasteur

JNI 2019

sites de production
France, Chine, États-Unis, Mexique

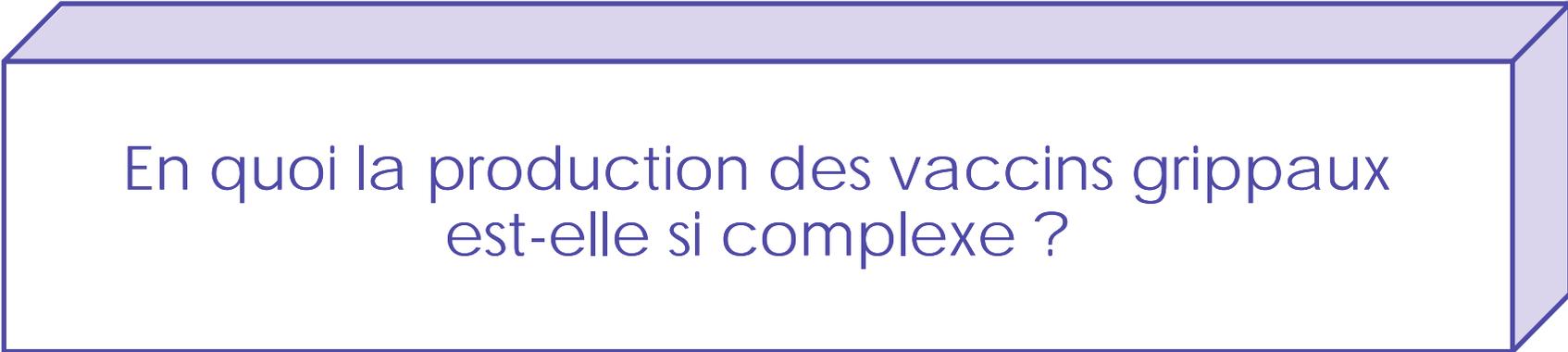
200

millions de doses de
vaccins grippaux
produites en 2018
distribuées dans >120 pays

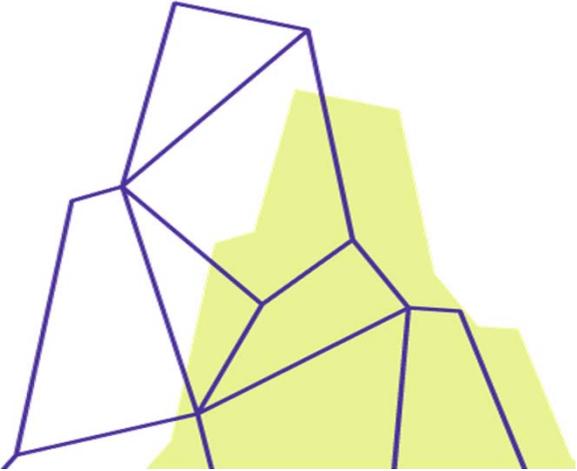


Données internes Sanofi Pasteur

JNI 2019



En quoi la production des vaccins grippaux est-elle si complexe ?



2. Complexité technique

Élément indispensable #1 : le virus et ses antigènes

Le candidat virus vaccinal est produit et mis à disposition des industriels par un laboratoire du réseau grippe de l'OMS (*WHO collaborative centers*)

- **HA et NA = antigènes (et gènes correspondants) obligatoires**

Les 6 autres gènes peuvent être modifiés par réassortiment avec une souche de laboratoire : meilleure productivité, atténuation, et 'processabilité'

- Virus démontré **antigéniquement similaire** au virus circulant par l'OMS

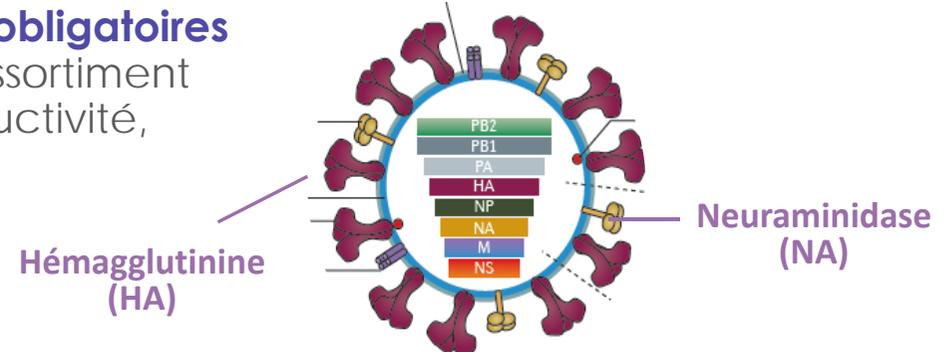
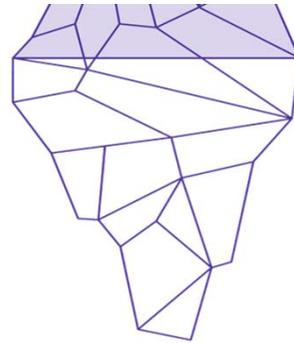
- **Analyse de la séquence nucléotidique**

de HA et NA pour évaluer la présence ou non d'éventuelles mutations

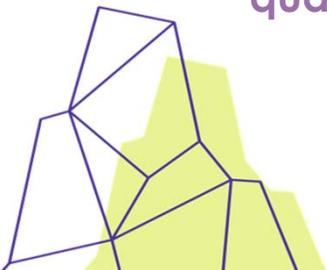
- **Productivité peu prédictible**

En fonction du virus, **la productivité peut varier de 1 à 5 (ou +)**

→ **impact important sur le dimensionnement d'une campagne de production et la quantité de doses de vaccins disponibles**

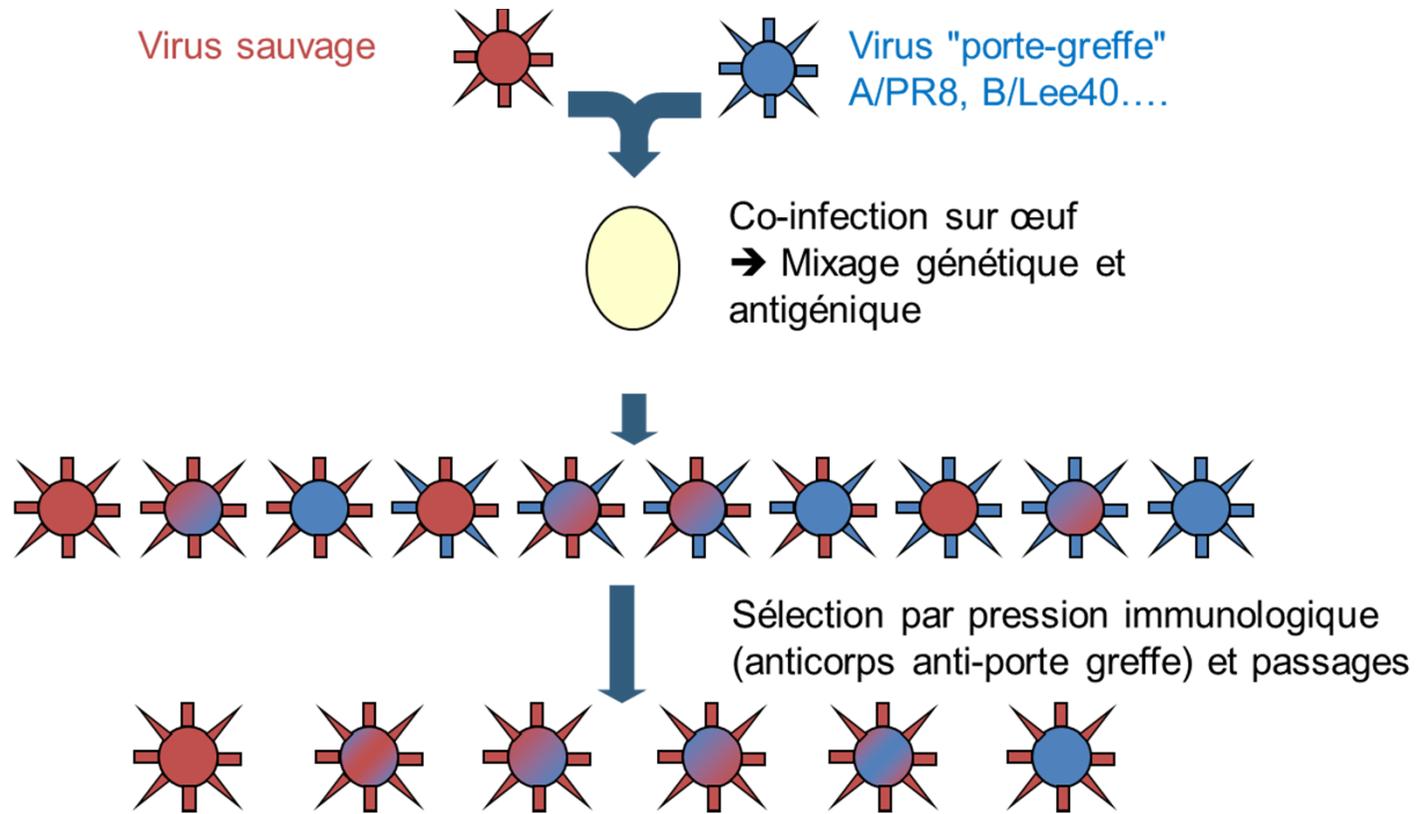


8



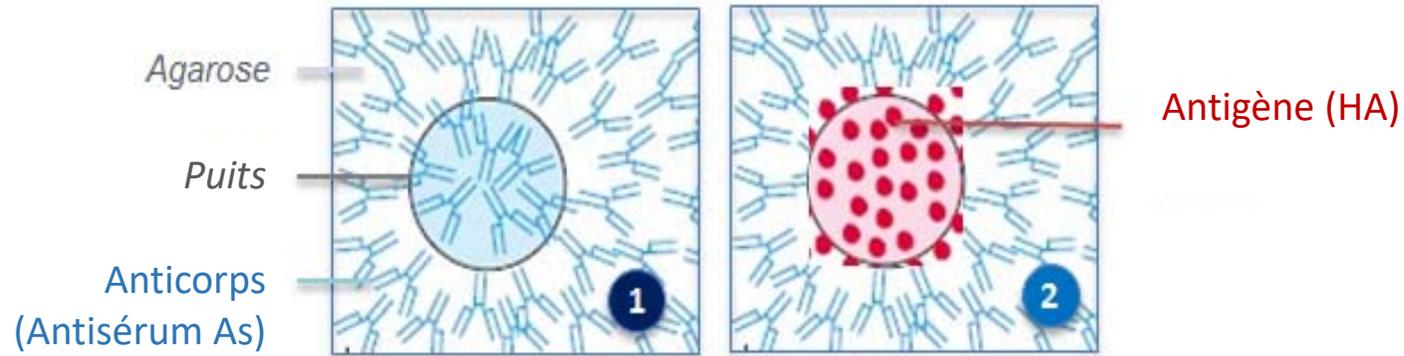
Les souches vaccinales : le réassortiment

Objectif : adaptation du virus sauvage pour améliorer la réplication sur œufs tout en gardant les protéines HA et NA



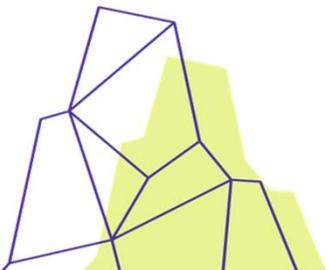
JNI 2019

Élément indispensable #2 : les réactifs de test...

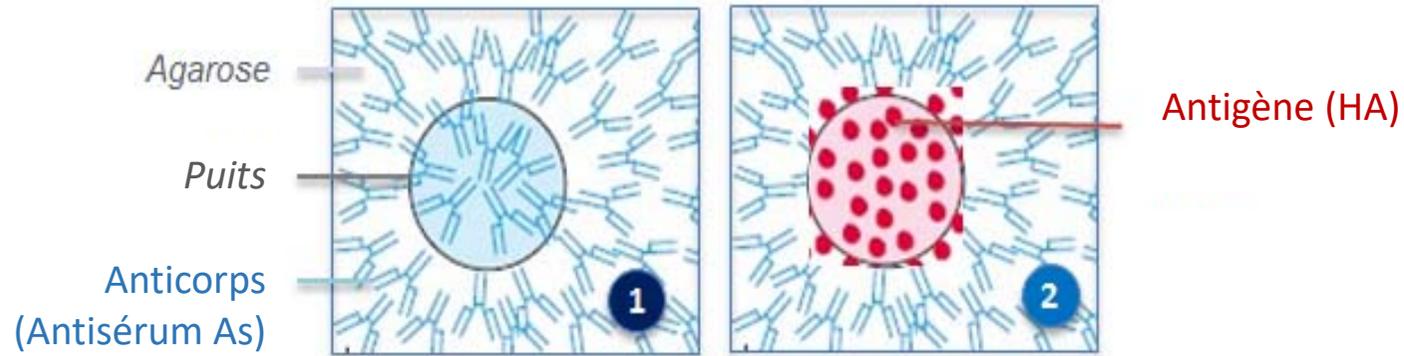


- **sont nécessaires pour confirmer l'identité et quantifier** le virus dans le vaccin (contrôle qualité) :
 - Antisérums dirigés spécifiquement contre le virus vaccinal
 - Antigènes de référence associés
- **sont fournis aux industriels** par les laboratoires officiels du réseau grippe de l'OMS (*WHO Essential Regulatory Laboratories*)

10



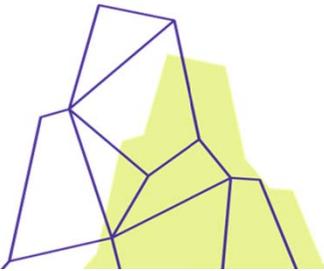
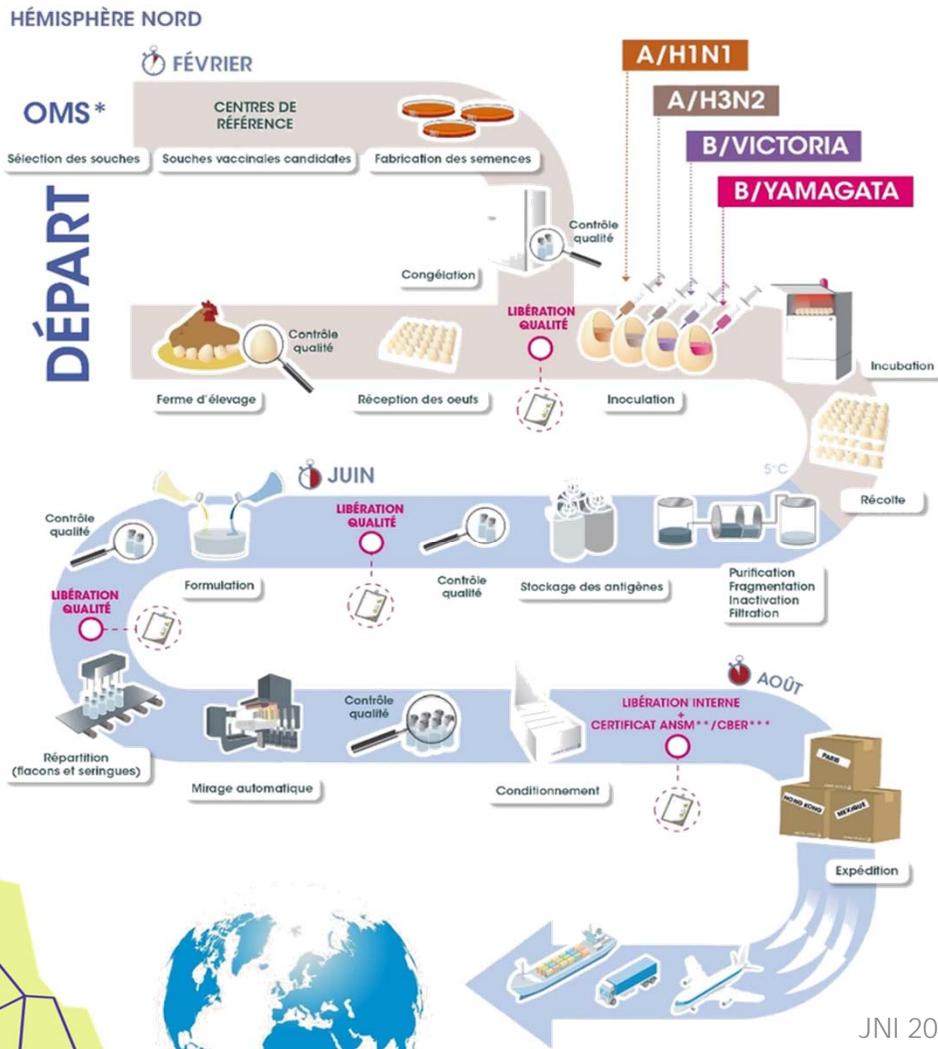
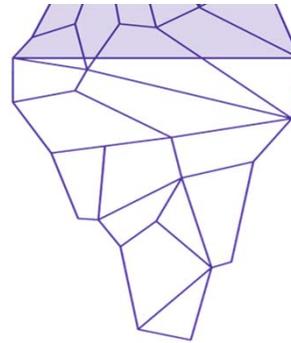
Élément indispensable #2 : les réactifs de test...



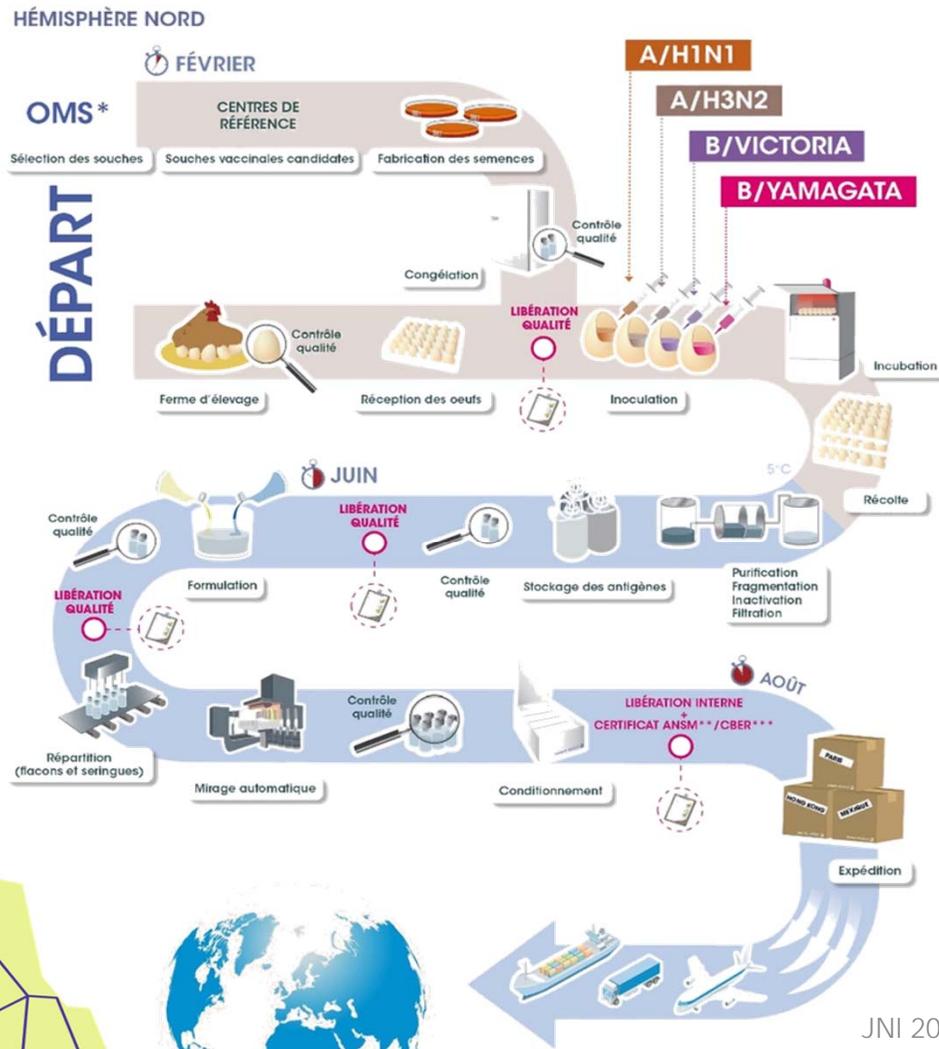
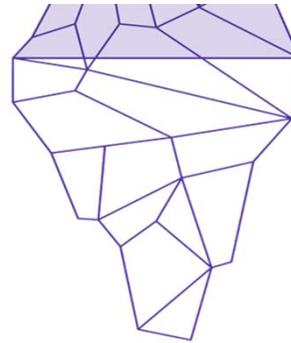
- **sont nécessaires pour confirmer l'identité et quantifier** le virus dans le vaccin (contrôle qualité) :
 - Antisérums dirigés spécifiquement contre le virus vaccinal
 - Antigènes de référence associés
- **sont fournis aux industriels** par les laboratoires officiels du réseau grippe de l'OMS (*WHO Essential Regulatory Laboratories*)

Des délais d'obtention du virus et des réactifs dépend le temps alloué à l'industriel pour produire un vaccin de qualité, dans les délais et les quantités nécessaires pour couvrir la prochaine campagne de vaccination

Le procédé de production : des vaccins sur œufs

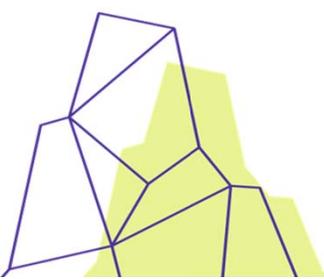


Le procédé de production : des vaccins sur œufs

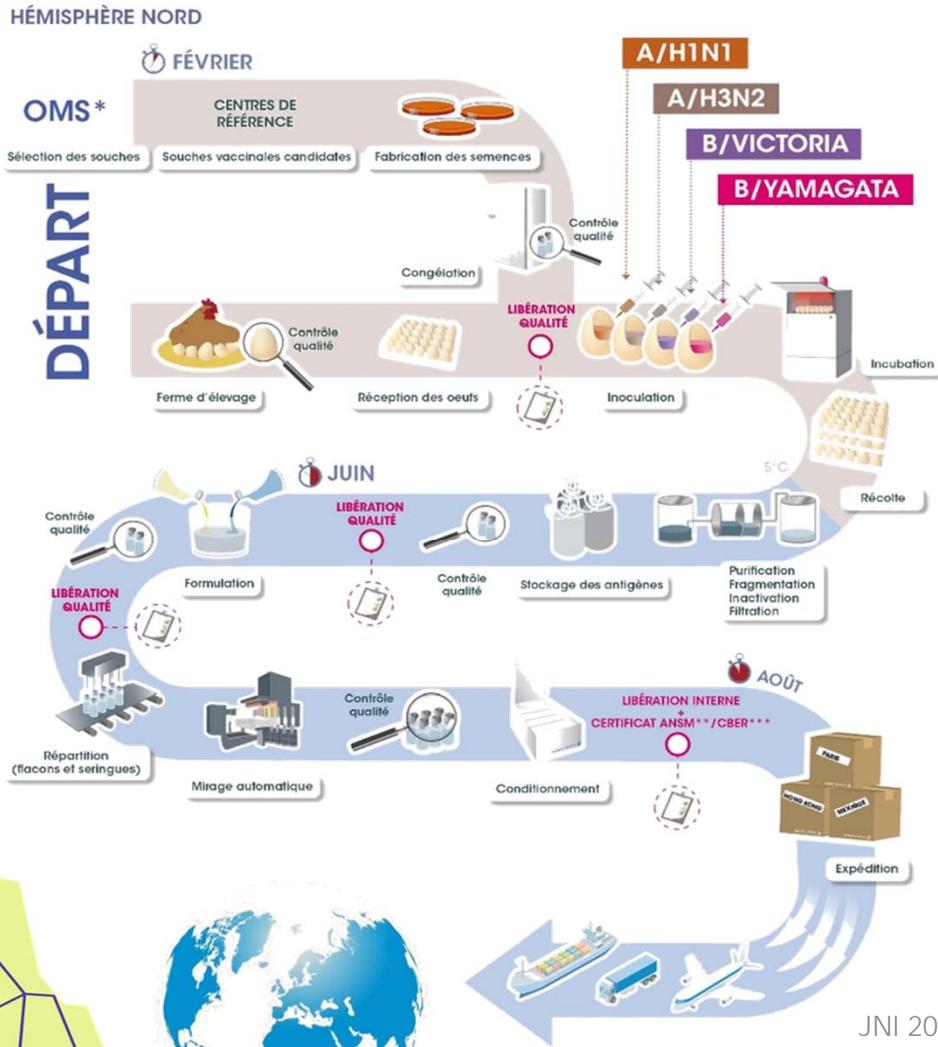
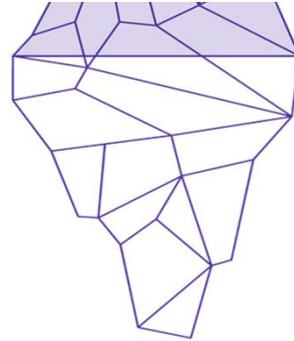


Production des semences pour chaque nouveau virus

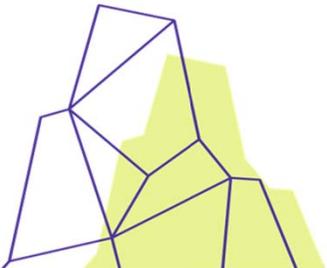
Production des antigènes purifiés de chacun des virus, puis formulation du vaccin



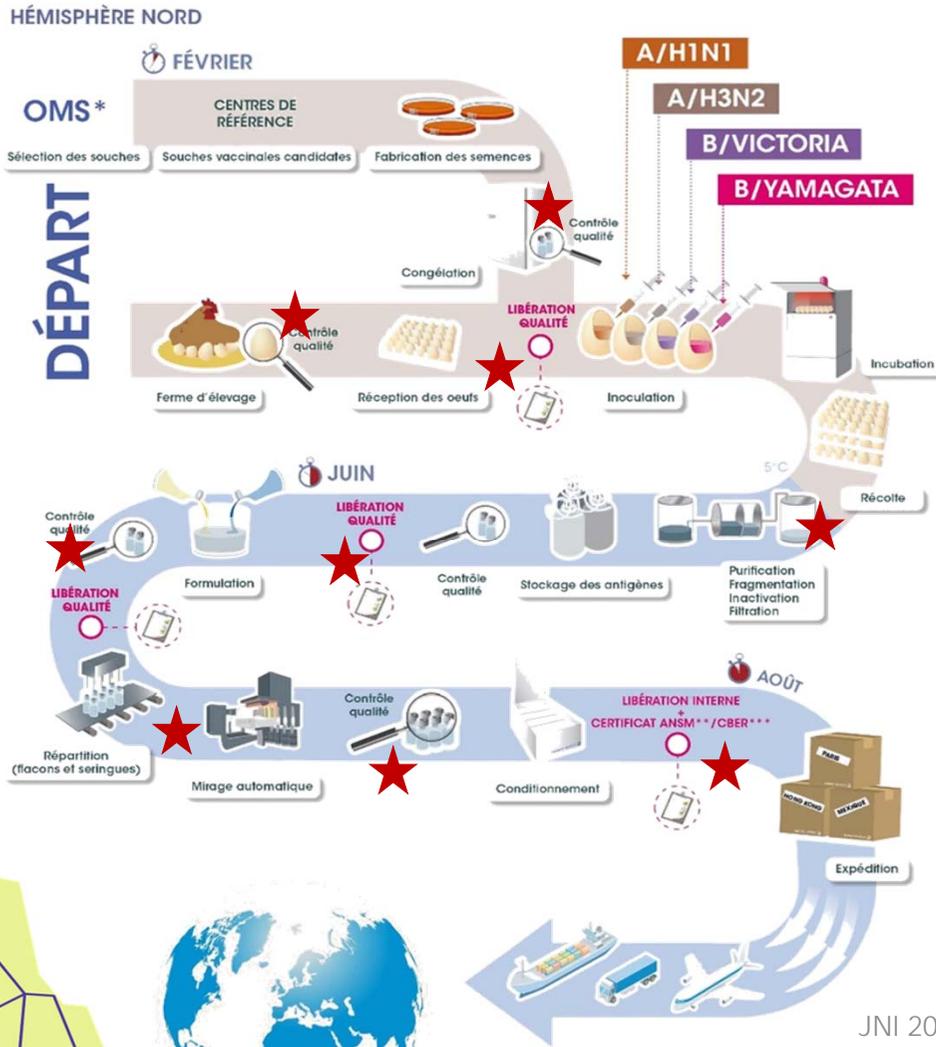
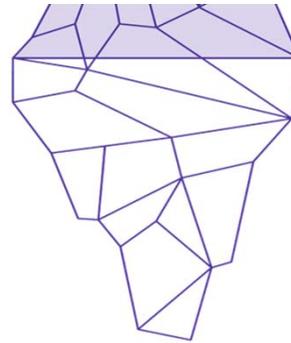
Le procédé de production : des vaccins sur œufs



- Production des semences pour chaque nouveau virus
- Production des antigènes purifiés de chacun des virus, puis formulation du vaccin
- Remplissage en seringues unidoses ou flacons multidoses et packaging

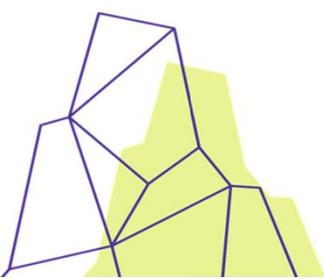


Le procédé de production : des vaccins sur œufs

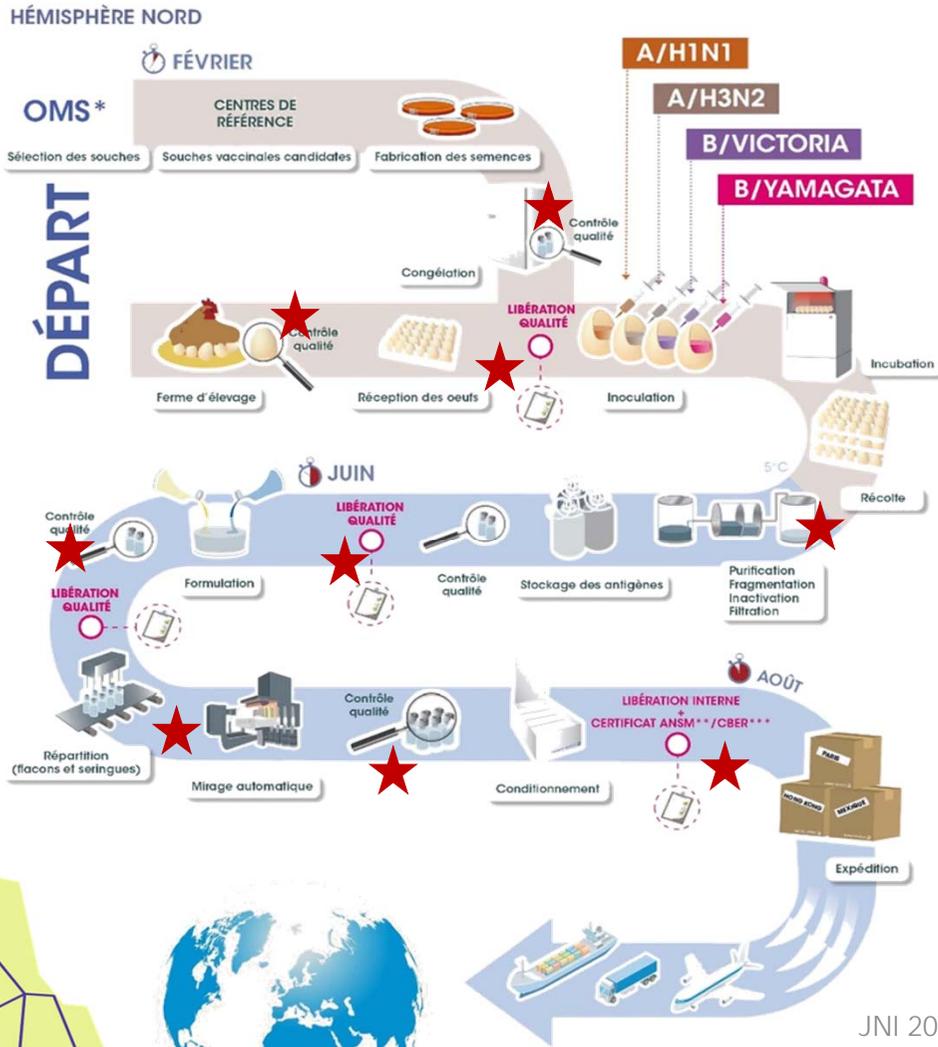
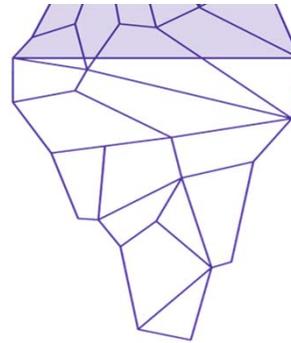


★ Contrôles et/ou libération

- Production des semences pour chaque nouveau virus
- Production des antigènes purifiés de chacun des virus, puis formulation du vaccin
- Remplissage en seringue unidoses ou flacon multidoses et packaging

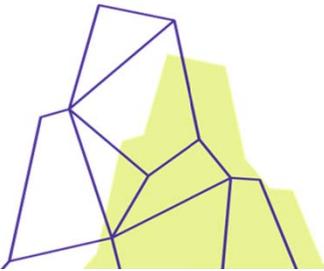


Le procédé de production : des vaccins sur œufs

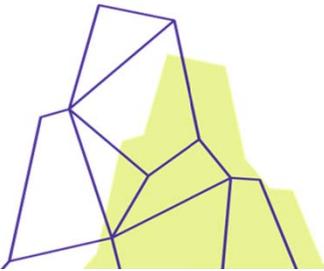
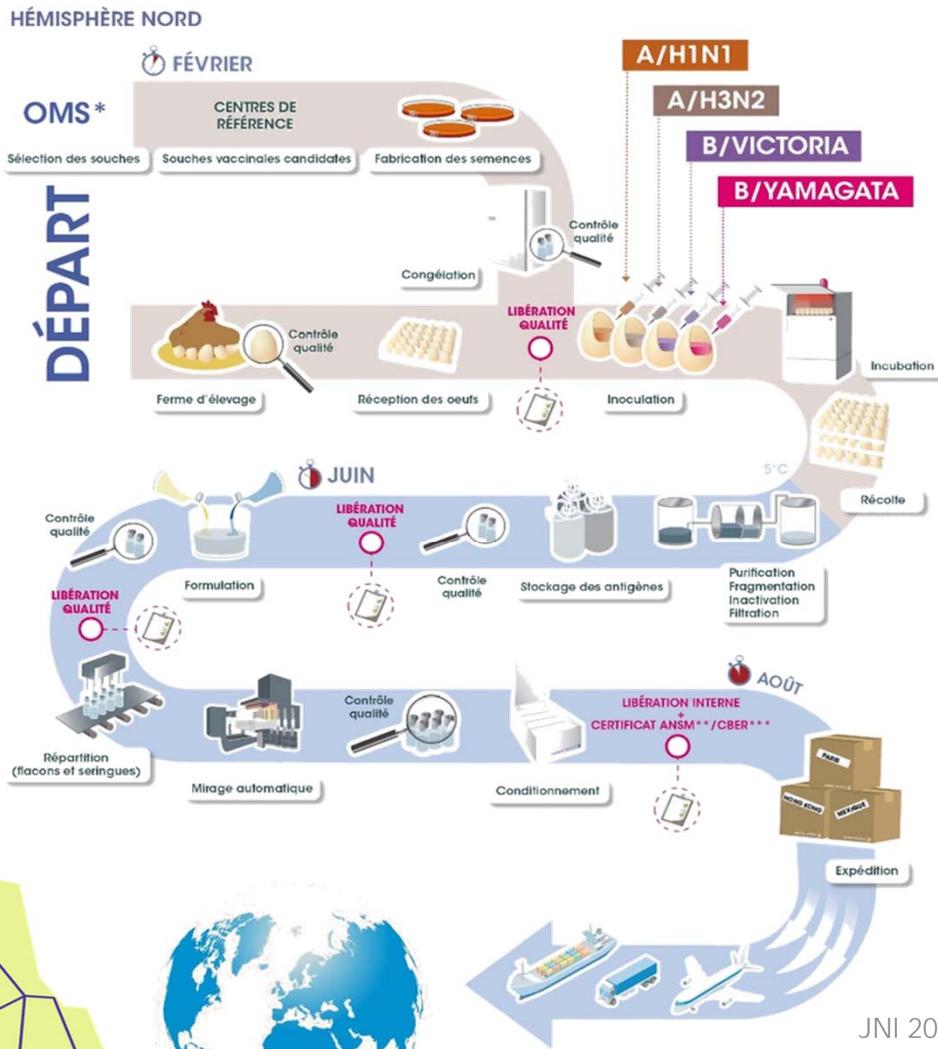
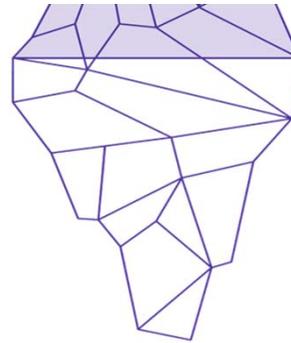


★ Contrôles et/ou libération

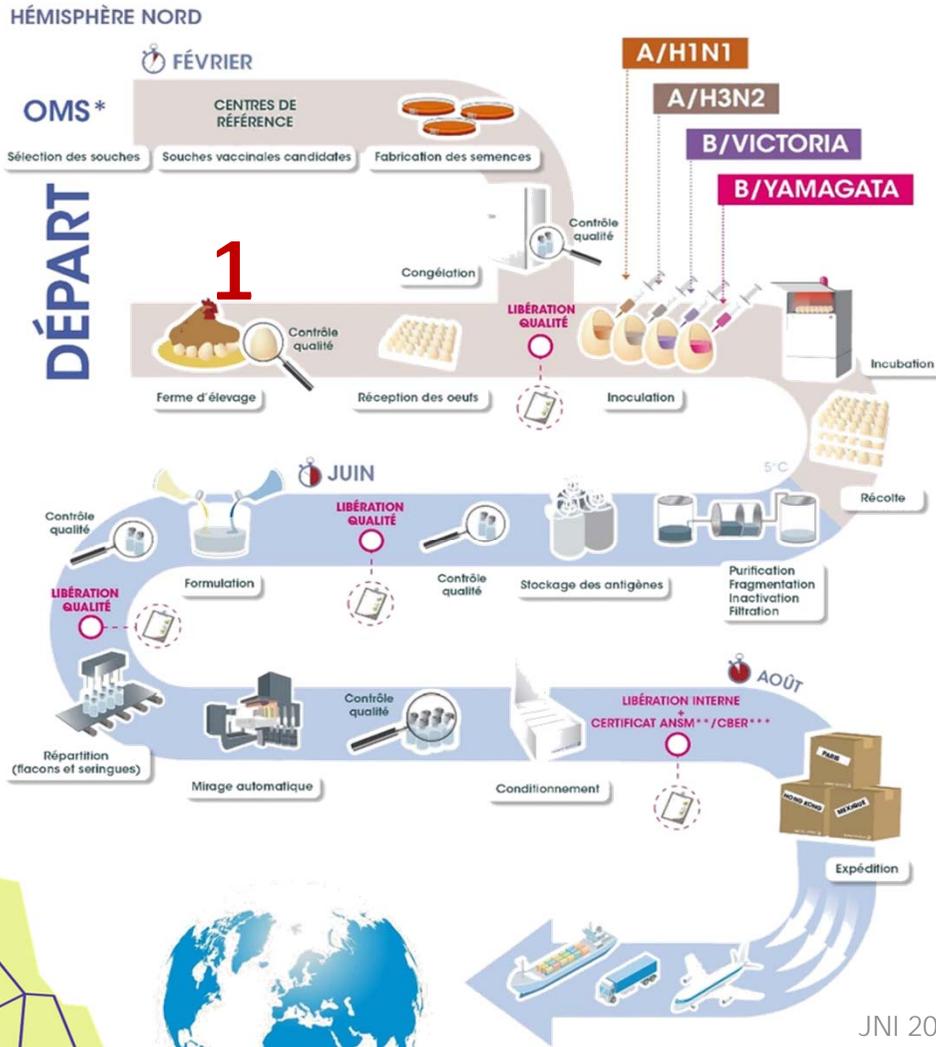
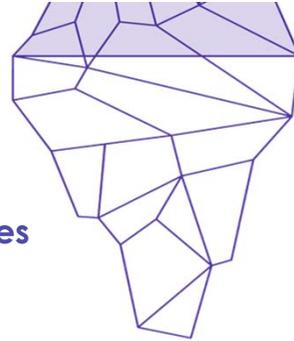
- Production des semences pour chaque nouveau virus
- Production des antigènes purifiés de chacun des virus, puis formulation du vaccin
- Remplissage en seringue unidoses ou flacon multidoses et packaging
- Transport



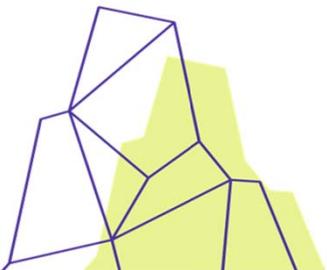
Le procédé de production : des vaccins sur œufs



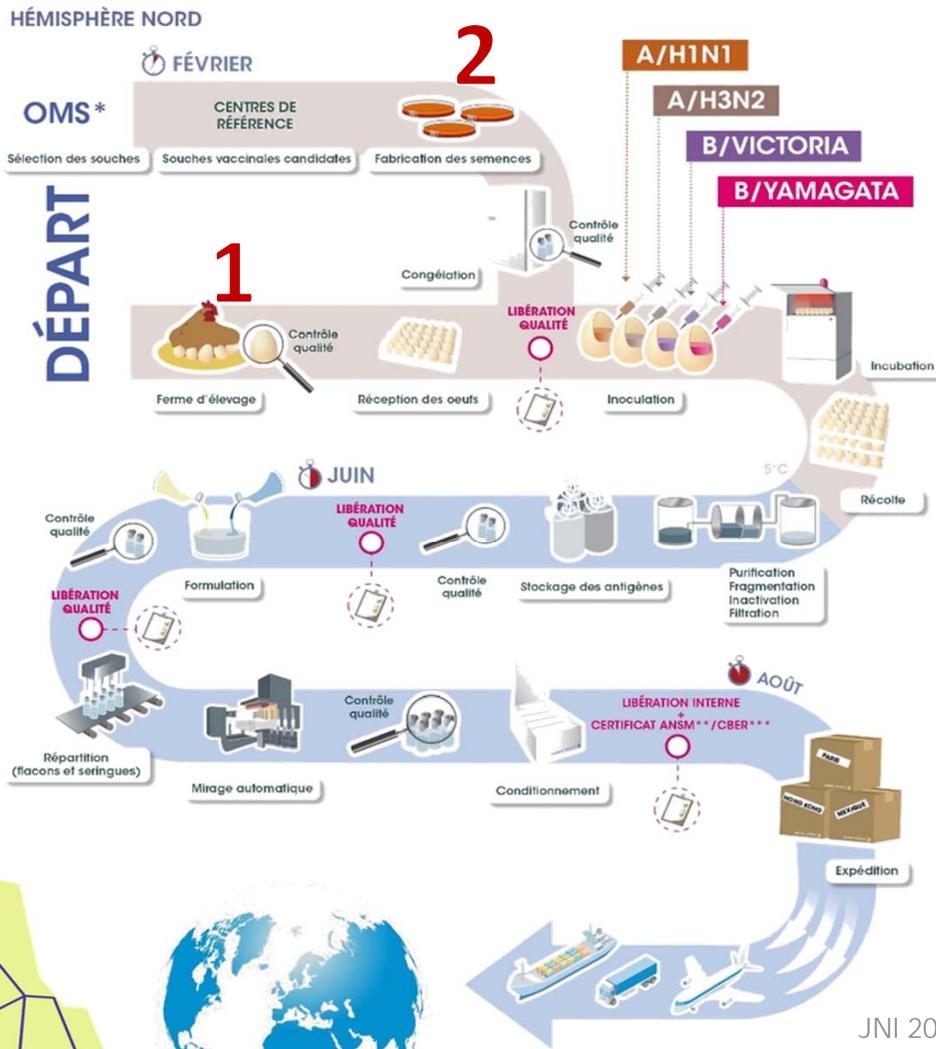
Le procédé de production : des vaccins sur œufs



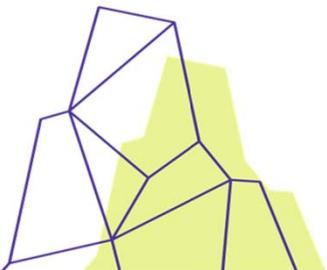
1 Mise en place des **fermes** et **contrôles sanitaires**



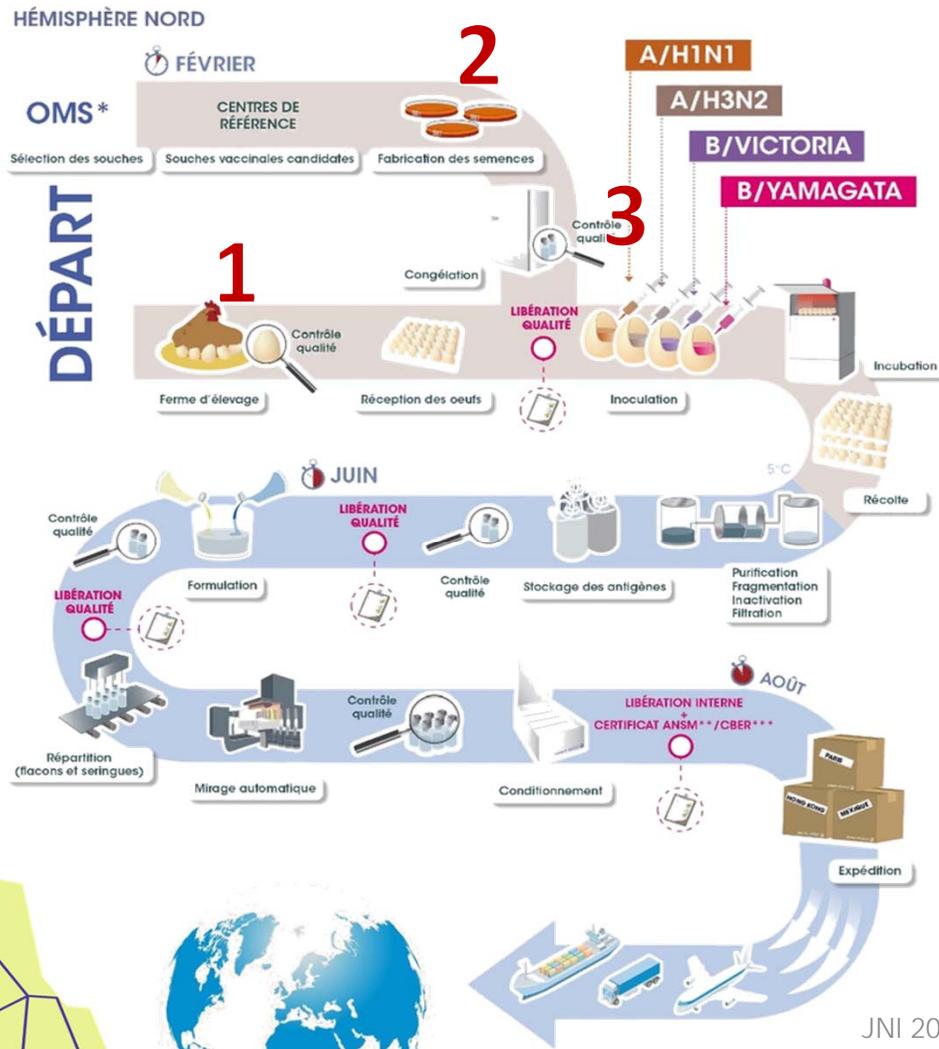
Le procédé de production : des vaccins sur œufs



- 1** Mise en place des **fermes** et **contrôles sanitaires**
- 2** Production de **semences candidates** toute l'année... ou tardivement, selon les annonces OMS

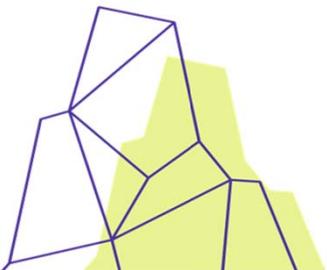


Le procédé de production : des vaccins sur œufs



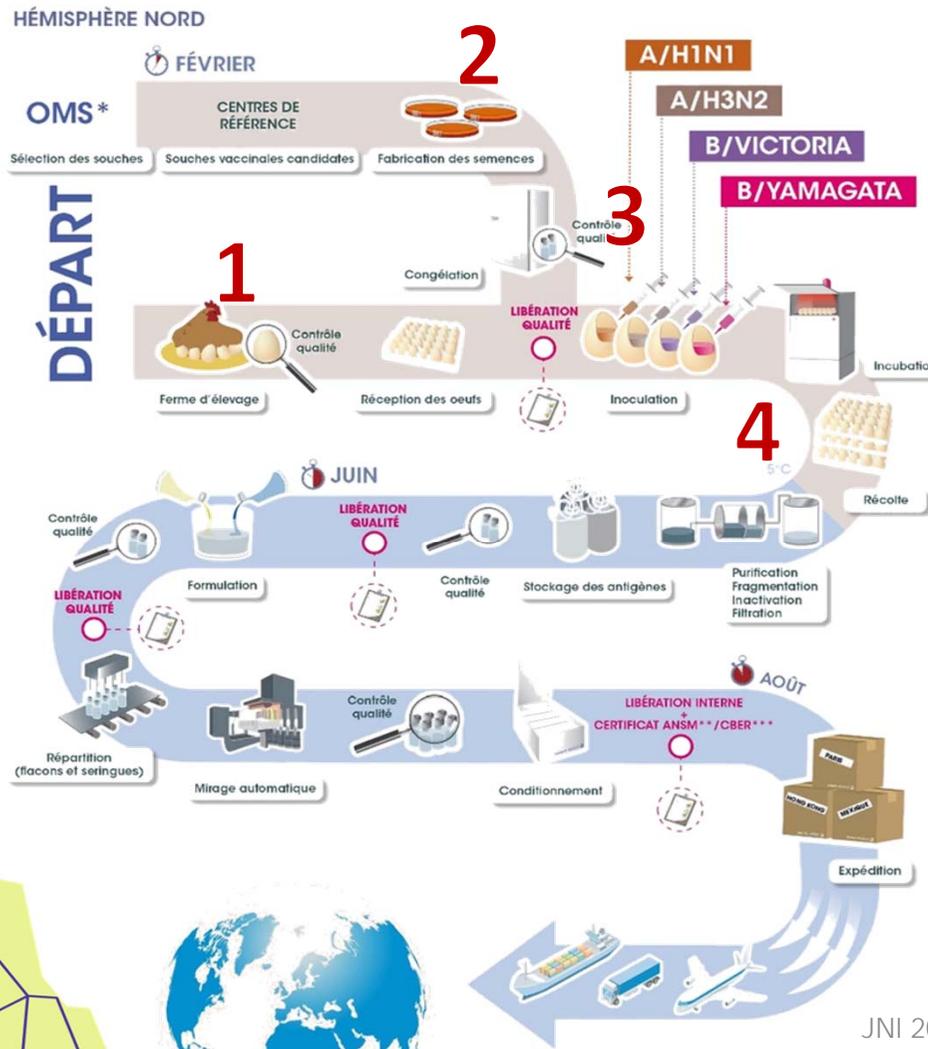
- 1 Mise en place des **fermes** et **contrôles sanitaires**
- 2 Production de **semences candidates** toute l'année... ou tardivement, selon les annonces OMS
- 3 Déterminer les **meilleures conditions de culture virale** pour les nouvelles semences

21

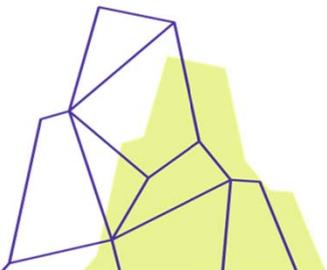


JNI 2019

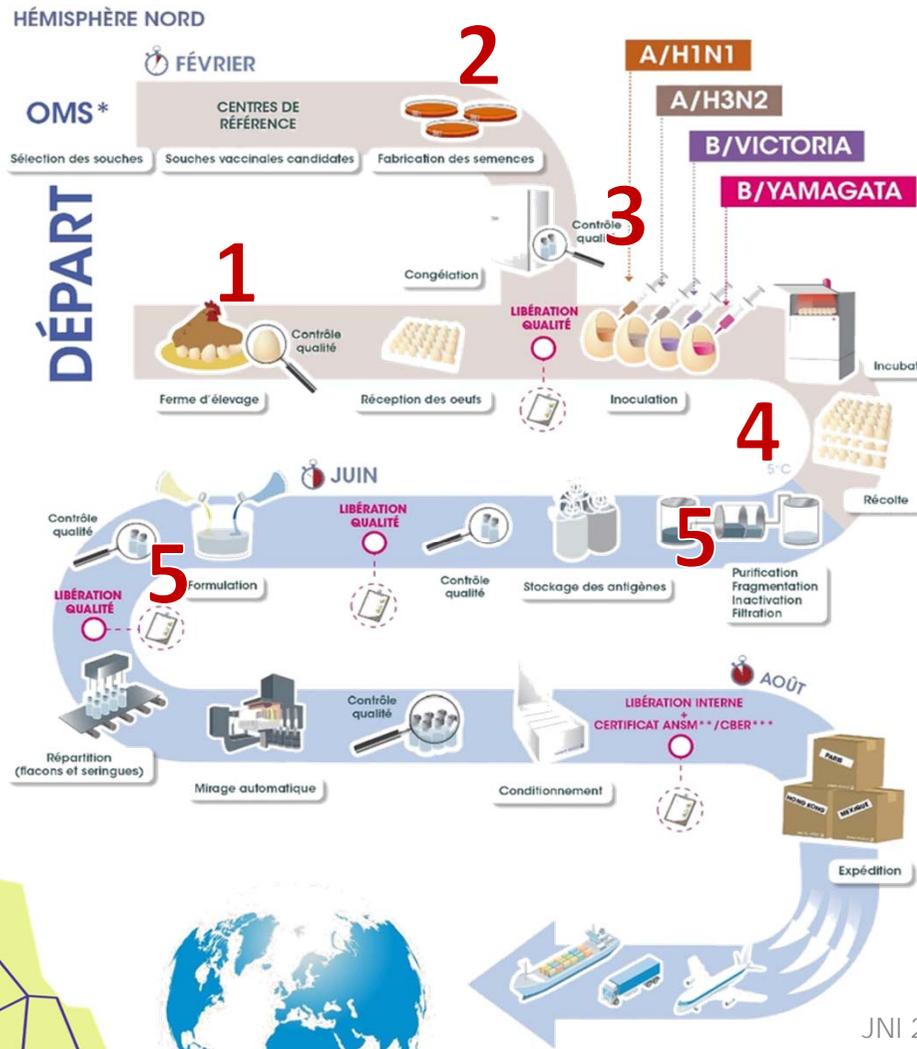
Le procédé de production : des vaccins sur œufs



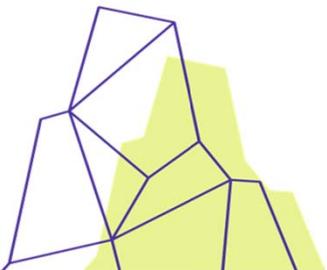
- 1 Mise en place des **fermes** et **contrôles sanitaires**
- 2 Production de **semences candidates** toute l'année... ou tardivement, selon les annonces OMS
- 3 Déterminer les **meilleures conditions de culture virale** pour les nouvelles semences
- 4 Affiner les paramètres de production à **la(aux) nouvelles(s) souche(s)**



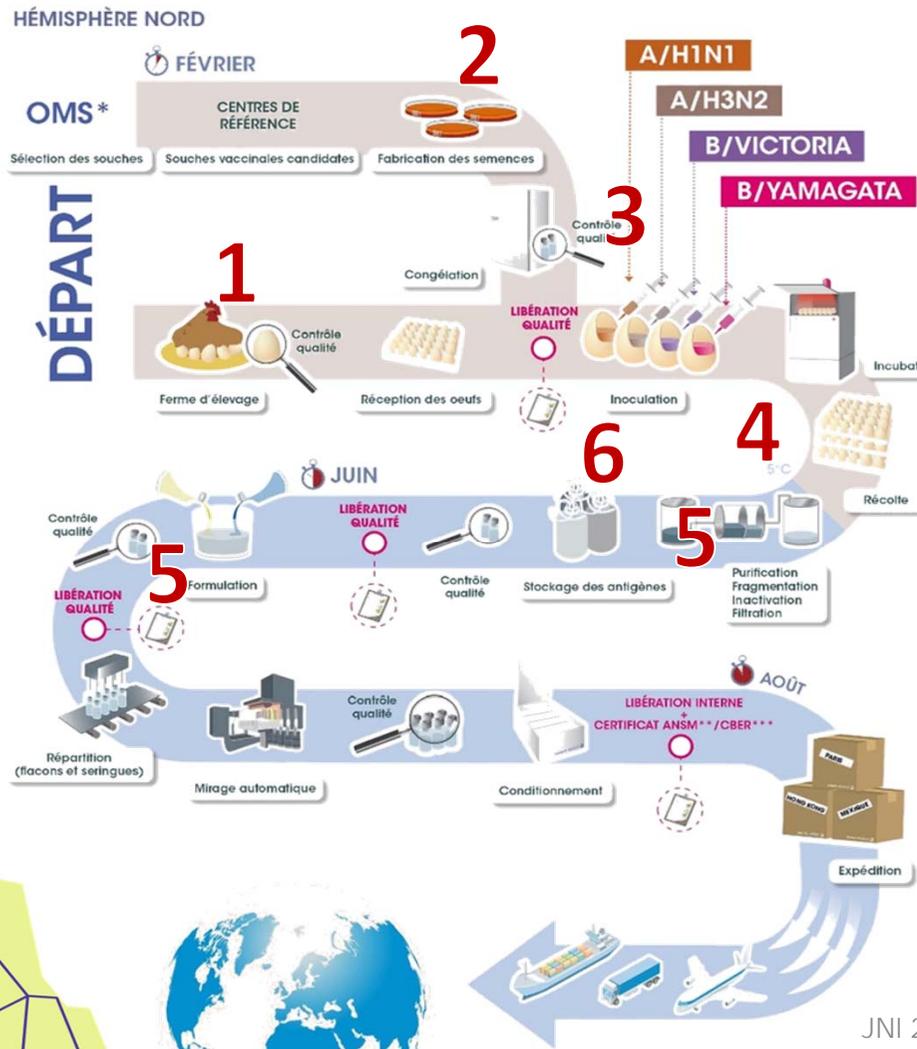
Le procédé de production : des vaccins sur œufs



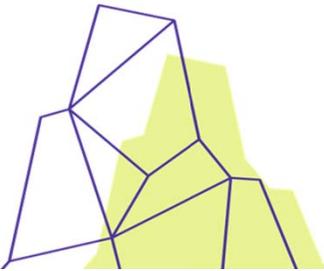
- 1 Mise en place des **fermes** et **contrôles sanitaires**
- 2 Production de **semences candidates** toute l'année... ou tardivement, selon les annonces OMS
- 3 Déterminer les **meilleures conditions de culture virale** pour les nouvelles semences
- 4 Affiner les paramètres de production à **la(aux) nouvelles(s) souche(s)**
- 5 **Revalider le procédé de fabrication** avec les nouvelles souches



Le procédé de production : des vaccins sur œufs



- 1 Mise en place des **fermes** et **contrôles sanitaires**
- 2 Production de **semences candidates** toute l'année... ou tardivement, selon les annonces OMS
- 3 Déterminer les **meilleures conditions de culture virale** pour les nouvelles semences
- 4 Affiner les paramètres de production à **la(aux) nouvelles(s) souche(s)**
- 5 **Revalider le procédé de fabrication** avec les nouvelles souches
- 6 Production de(s) **antigène(s) de référence** pour pouvoir tester et quantifier l'antigène HA

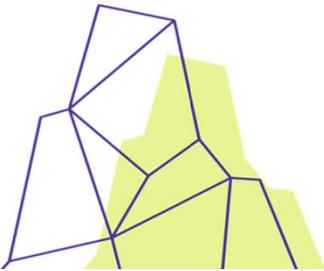


Le procédé de production : des vaccins sur œufs



- 1 Mise en place des **fermes** et **contrôles sanitaires**
- 2 Production de **semences candidates** toute l'année... ou tardivement, selon les annonces OMS
- 3 Déterminer les **meilleures conditions de culture virale** pour les nouvelles semences
- 4 Affiner les paramètres de production **à la(aux) nouvelles(s) souche(s)**
- 5 **Revalider le procédé de fabrication** avec les nouvelles souches
- 6 Production de(s) **antigène(s) de référence** pour pouvoir tester et quantifier l'antigène HA
- 7 Evaluer le **comportement spécifique des nouvelles souches pendant les étapes de formulation et remplissage**, ainsi que leur stabilité

25



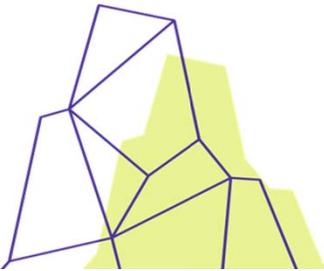
JNI 2019

Le procédé de production : des vaccins sur œufs



- 1 Mise en place des **fermes** et **contrôles sanitaires**
- 2 Production de **semences candidates** toute l'année... ou tardivement, selon les annonces OMS
- 3 Déterminer les **meilleures conditions de culture virale** pour les nouvelles semences
- 4 Affiner les paramètres de production **à la(aux) nouvelles(s) souche(s)**
- 5 **Revalider le procédé de fabrication** avec les nouvelles souches
- 6 Production de(s) **antigène(s) de référence** pour pouvoir tester et quantifier l'antigène HA
- 7 Evaluer le **comportement spécifique des nouvelles souches pendant les étapes de formulation et remplissage**, ainsi que leur stabilité
- 8 Déterminer les meilleures conditions de test, **valider la méthode de titrage de l'antigène**, lancer tous les titrages

26



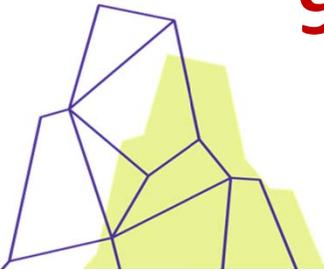
JNI 2019

Le procédé de production : des vaccins sur œufs



- 1 Mise en place des **fermes** et **contrôles sanitaires**
- 2 Production de **semences candidates** toute l'année... ou tardivement, selon les annonces OMS
- 3 Déterminer les **meilleures conditions de culture virale** pour les nouvelles semences
- 4 Affiner les paramètres de production à **la(aux) nouvelles(s) souche(s)**
- 5 **Revalider le procédé de fabrication** avec les nouvelles souches
- 6 Production de(s) **antigène(s) de référence** pour pouvoir tester et quantifier l'antigène HA
- 7 Evaluer le **comportement spécifique des nouvelles souches pendant les étapes de formulation et remplissage**, ainsi que leur stabilité
- 8 Déterminer les meilleures conditions de test, **valider la méthode de titrage de l'antigène**, lancer tous les titrages
- 9 Lancer les études de **stabilité**

27



Le procédé de production : des vaccins sur œufs



- 1 Mise en place des **fermes** et **contrôles sanitaires**
- 2 Production de **semences candidates** toute l'année... ou tardivement, selon les annonces OMS
- 3 Déterminer les **meilleures conditions de culture virale** pour les nouvelles semences
- 4 Affiner les paramètres de production **à la(ux) nouvelles(s) souche(s)**
- 5 **Revalider le procédé de fabrication** avec les nouvelles souches
- 6 Production de(s) **antigène(s) de référence** pour pouvoir tester et quantifier l'antigène HA
- 7 Evaluer le **comportement spécifique des nouvelles souches pendant les étapes de formulation et remplissage**, ainsi que leur stabilité
- 8 Déterminer les meilleures conditions de test, **valider la méthode de titrage de l'antigène**, lancer tous les titrages
- 9 Lancer les études de **stabilité**
- 10 Constituer puis soumettre le **dossier de variation réglementaire** pour enregistrer les nouvelles souches

28

JNI 2019

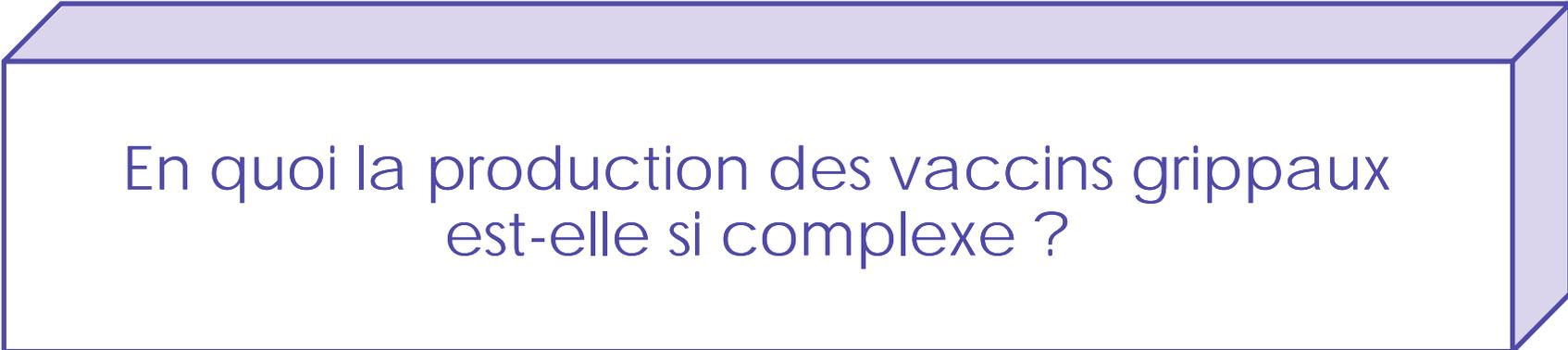
Le procédé de production : des vaccins sur œufs



- 1 Mise en place des **fermes** et **contrôles sanitaires**
- 2 Production de **semences candidates** toute l'année... ou tardivement, selon les annonces OMS
- 3 Déterminer les **meilleures conditions de culture virale** pour les nouvelles semences
- 4 Affiner les paramètres de production à **la(aux) nouvelles(s) souche(s)**
- 5 **Revalider le procédé de fabrication** avec les nouvelles souches
- 6 Production de(s) **antigène(s) de référence** pour pouvoir tester et quantifier l'antigène HA
- 7 Evaluer le **comportement spécifique des nouvelles souches pendant les étapes de formulation et remplissage**, ainsi que leur stabilité
- 8 Déterminer les meilleures conditions de test, **valider la méthode de titrage de l'antigène**, lancer tous les titrages
- 9 Lancer les études de **stabilité**
- 10 Constituer puis soumettre le **dossier de variation réglementaire** pour enregistrer les nouvelles souches
- 11 Expédier les vaccins en respectant les **délais** et la **chaîne du froid**

29

JNI 2019

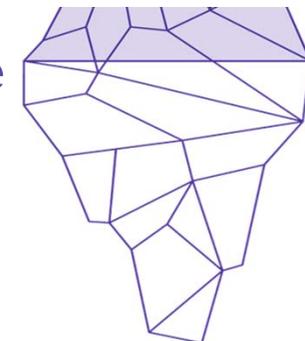


En quoi la production des vaccins grippaux est-elle si complexe ?

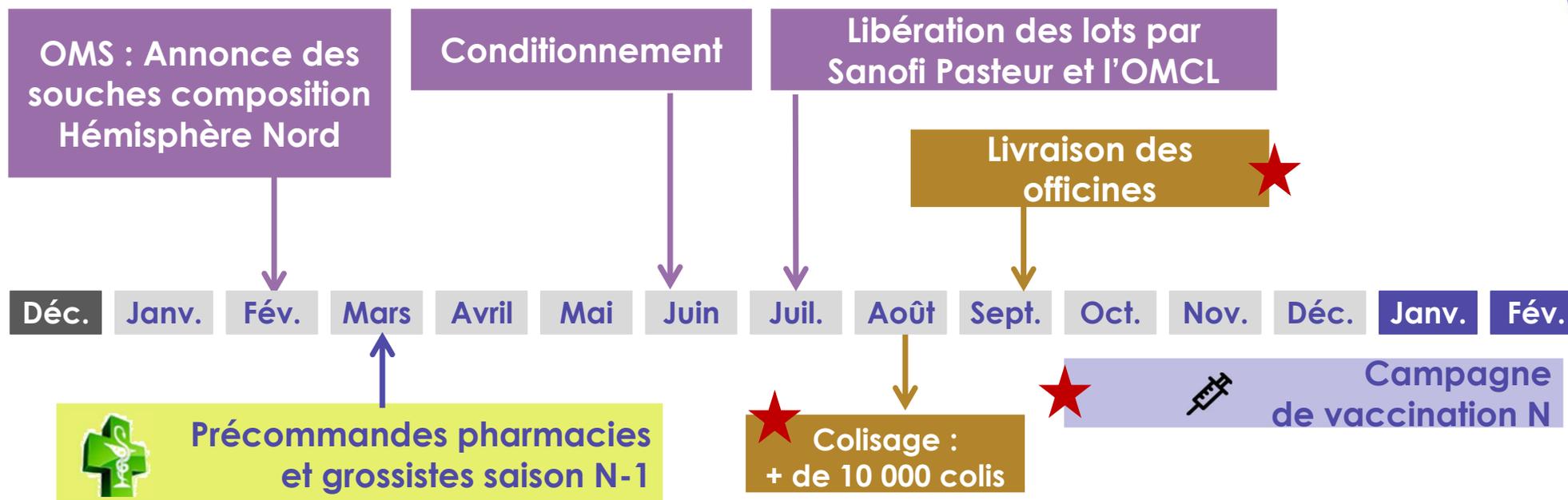


3. Complexité industrielle

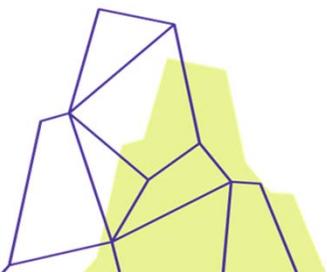
Produire une quantité adaptée à la demande : un vrai challenge que le fabricant ne peut le relever seul...



★ Spécificités France

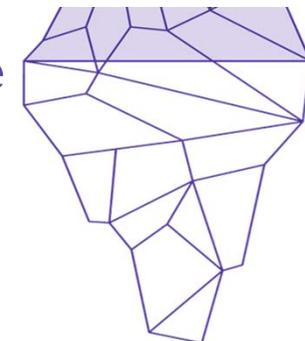


31

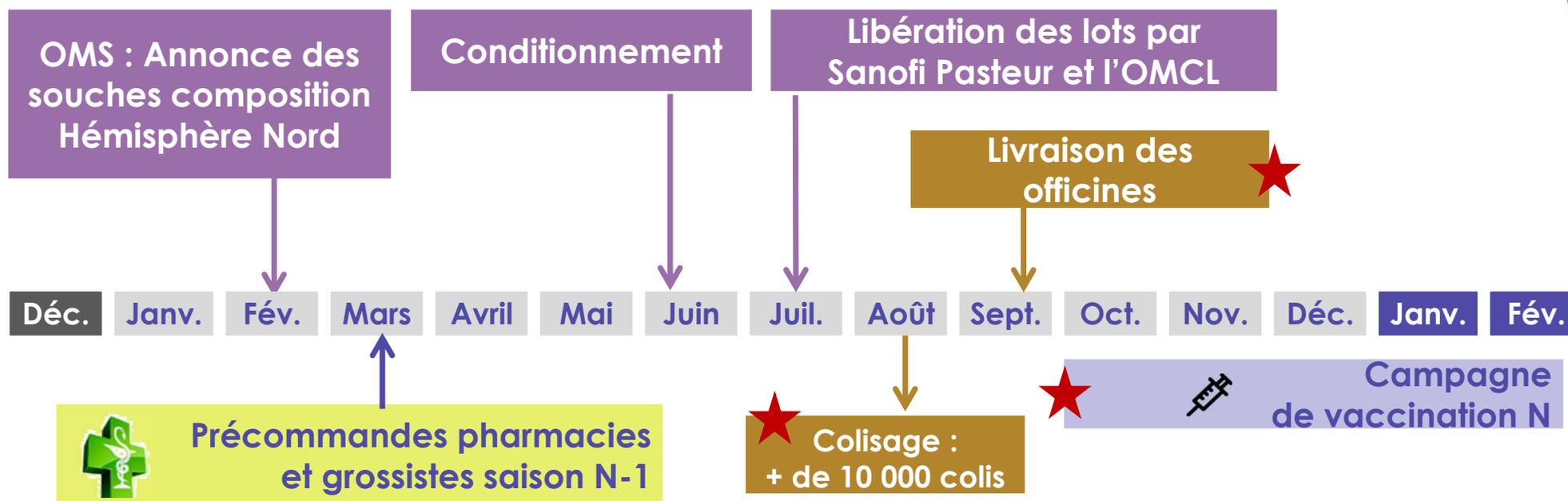


JNI 2019

Produire une quantité adaptée à la demande : un vrai challenge que le fabricant ne peut le relever seul...



★ **Spécificités France**

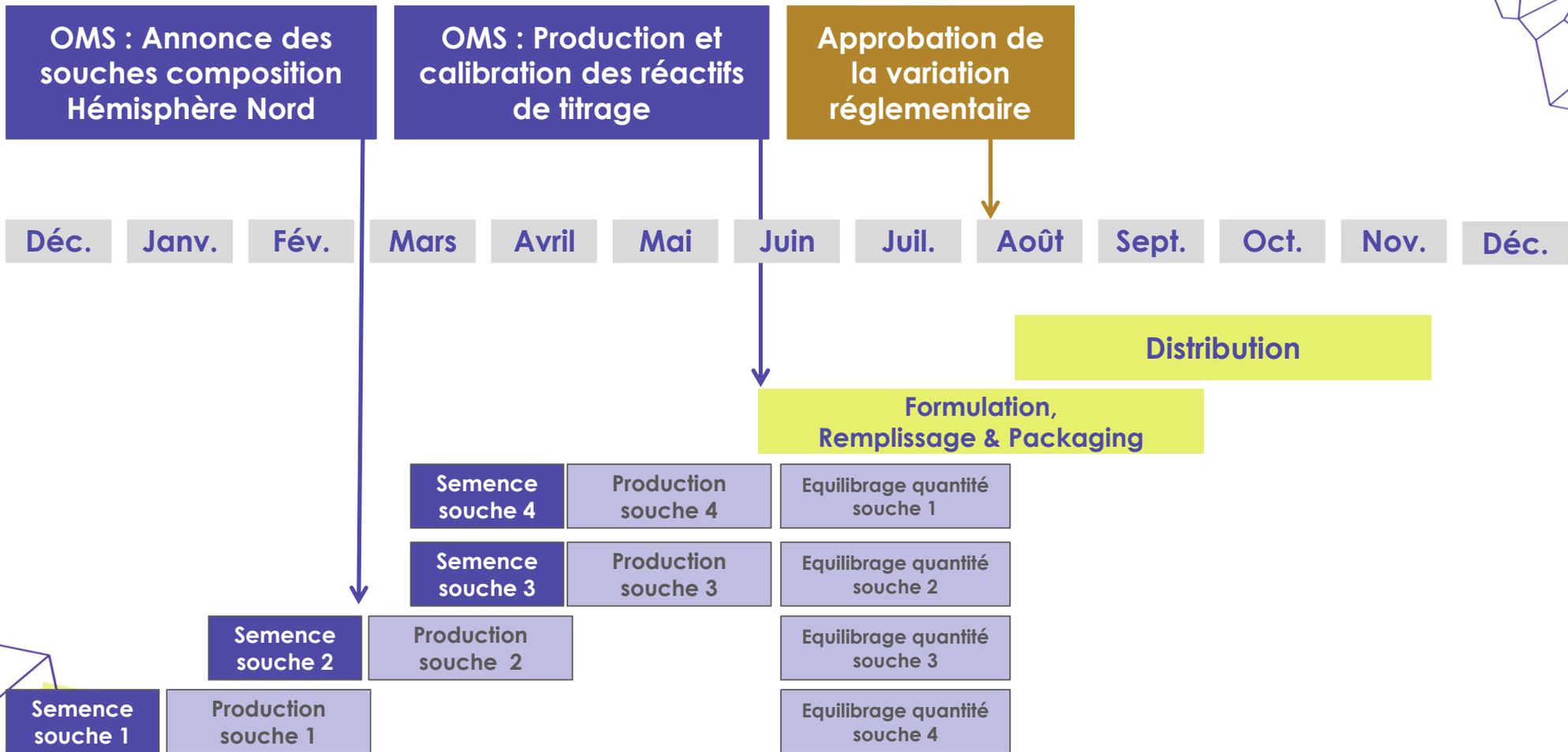
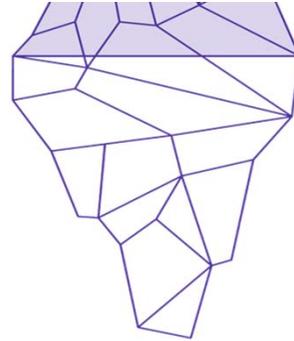


32

Chaque année, l'évaluation du nombre de doses à produire pour la France est basée sur les précommandes effectuées par les pharmacies, à compter du mois de décembre de l'année précédente

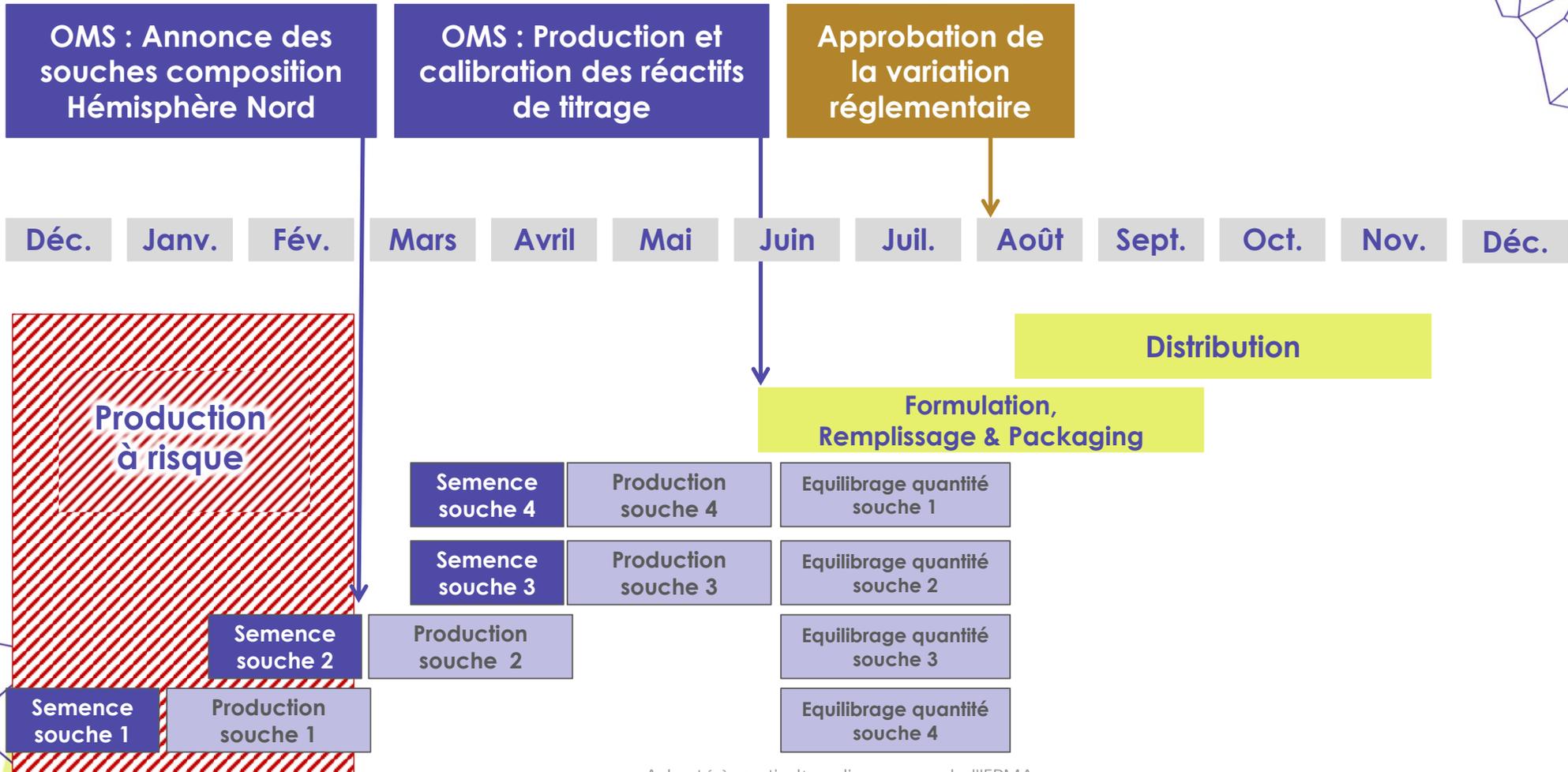
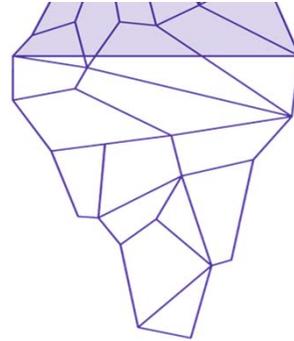
JNI 2019

Produire de l'antigène en anticipé

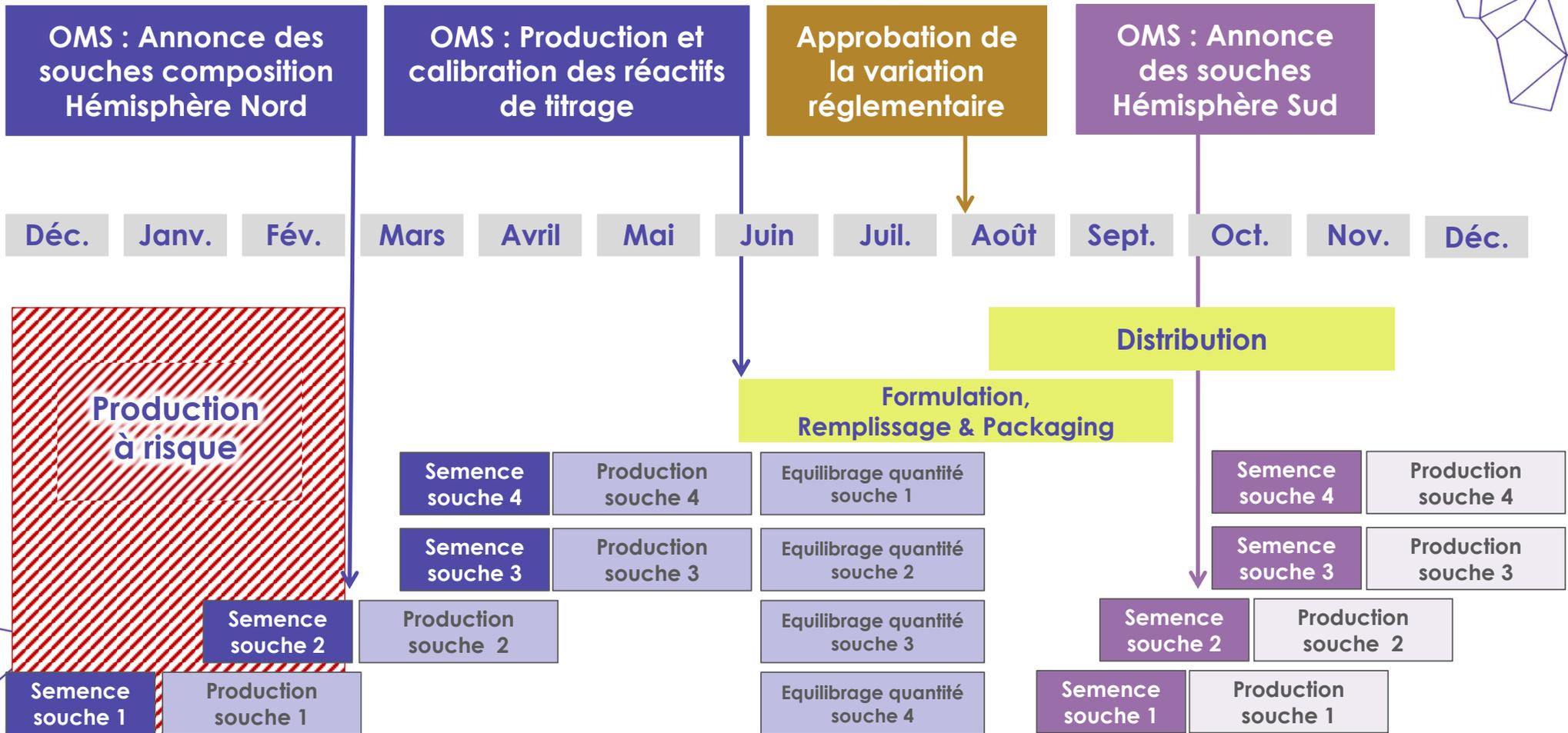
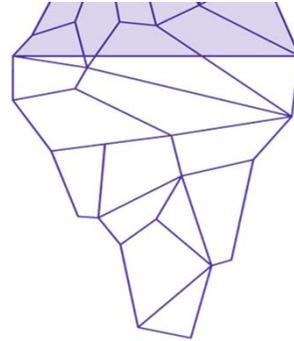


Adapté à partir d'un diaporama de l'IFPMA
JNI 2019

Produire de l'antigène en anticipé



Produire de l'antigène en anticipé

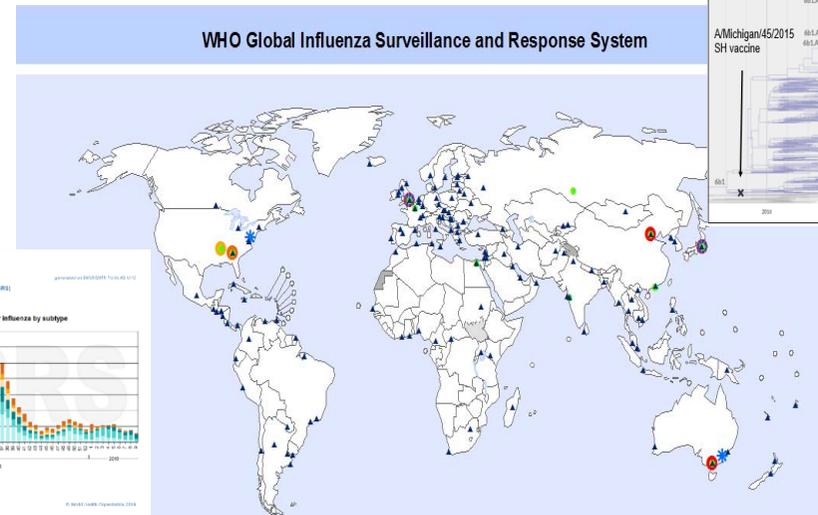
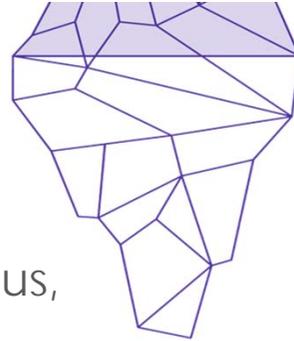


Adapté à partir d'un diaporama de l'IFPMA
JNI 2019

Prédire les nouveaux virus

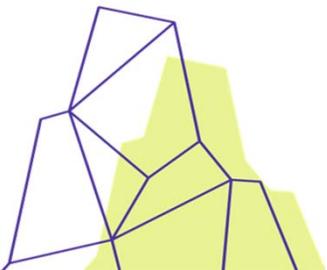
Pour être en capacité de mettre les doses sur le marché en temps et volumes voulus, **les industriels ne peuvent pas attendre la décision de l'OMS**

- Surveillance continue des nouveaux variants isolés et publiés, de leurs séquences et positions dans l'arbre phylogénétique
- Contacts permanents avec les laboratoires du WHO GISRS* pour échanger sur leur production de candidats virus vaccinaux en cours et leurs hypothèses
- Production de semences virales par anticipation toute l'année. Bon nombre de semences produites ne seront jamais recommandées par l'OMS

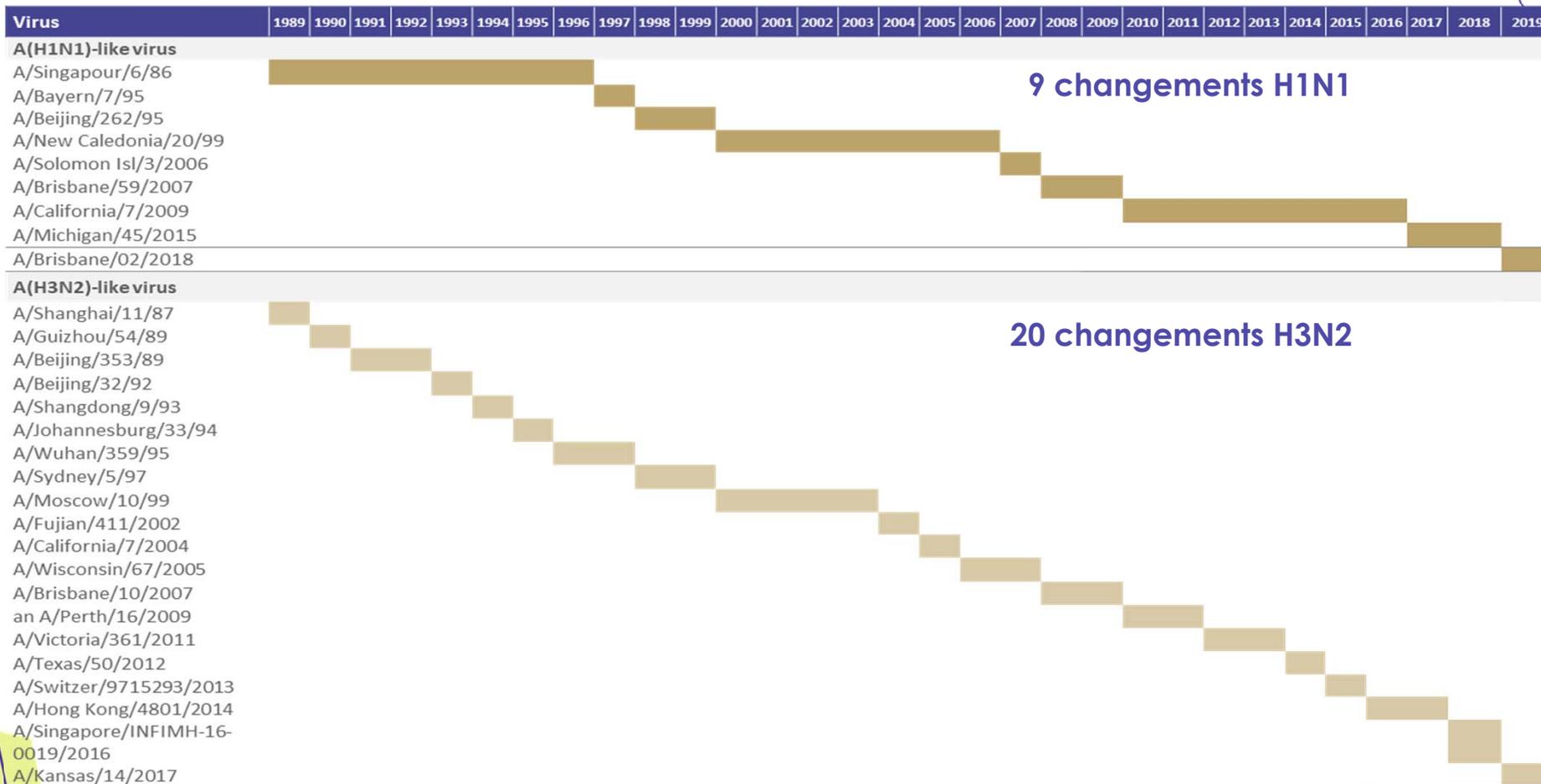
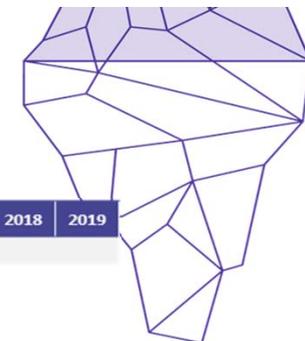


36

* GISRS : Global Influenza Surveillance and Response System



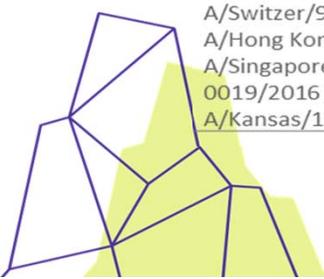
43 souches vaccinales différentes recommandées par l'OMS depuis 1989 : A(H1N1) et A(H3N2) (Hémisphère Nord) [1-3]



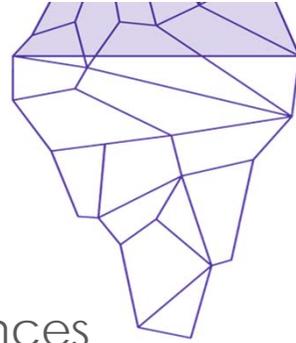
9 changements H1N1

20 changements H3N2

1. Hay AJ, et al. Philo Trans R Soc Lond B Biol Sci 2001; 2. www.who.int/influenza/vaccines/vaccinerecommendations1/en/index13.html (2001–2010); 3. www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/en/ (2010–2019)

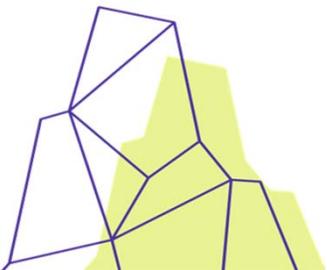


Tenir compte des spécificités locales

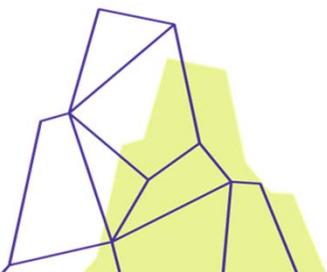
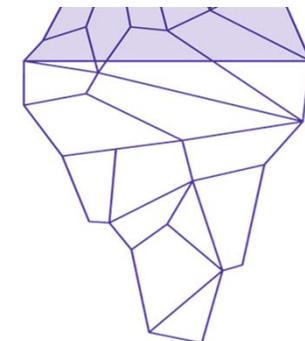


- **Réglementaires** : davantage d'exigences (Union Européenne, Chine...) avec un manque d'alignement (voire une incompatibilité !) des pharmacopées et exigences locales
 - **Exemple avec le nombre de passages autorisés pour les semences grippe**
 - **Etats-Unis** : ≥ 10
 - **Chine** : ≤ 4
- **Contrôles** : laboratoires nationaux officiels → nombre x 3 en 8 ans !
 - S'assurer du bon alignement des méthodes de titrage entre ces laboratoires et celles du fabricant

39

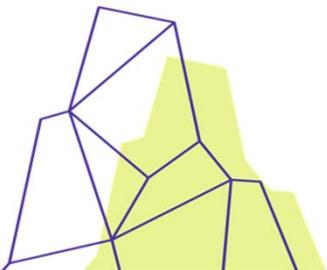
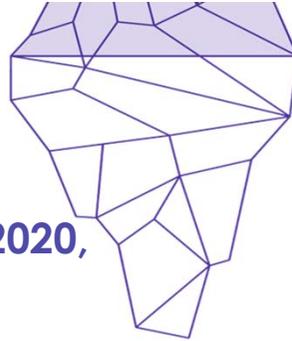


Challenges actuels

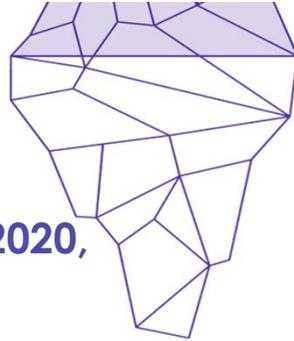


Challenges actuels

- **Deux changements de souches cette année pour la composition hémisphère nord 2019-2020, dont A(H3N2) annoncée très tardivement**
 - Délai réduit pour accomplir l'ensemble des tâches vues précédemment
 - **Sanofi Pasteur a anticipé de produire pour la campagne de vaccination grippale 2019-2020 en France, un volume de vaccins plus important que celui estimé à partir des précommandes**

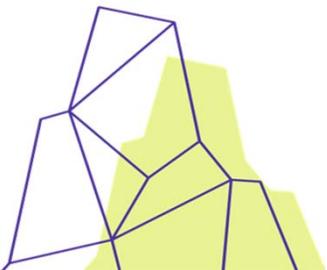


Challenges actuels



- **Deux changements de souches cette année pour la composition hémisphère nord 2019-2020, dont A(H3N2) annoncée très tardivement**
 - Délai réduit pour accomplir l'ensemble des tâches vues précédemment
 - **Sanofi Pasteur a anticipé de produire pour la campagne de vaccination grippale 2019-2020 en France, un volume de vaccins plus important que celui estimé à partir des précommandes**
- **Protocole de Nagoya → les virus candidats vaccins sont considérés comme des ressources génétiques, donc soumis à ce protocole contraignant**
 - Mise à disposition des nouvelles souches rendues plus complexe : *Prior Informed Consent et Mutually Agreed Terms*
 - A déjà eu des impacts sur le délai de fourniture de certains virus
 - Les centres de références et laboratoires OMS sont autant concernés que les industriels
 - Travail en cours entre OMS et les industriels pour mettre en place la documentation *ad hoc*

42

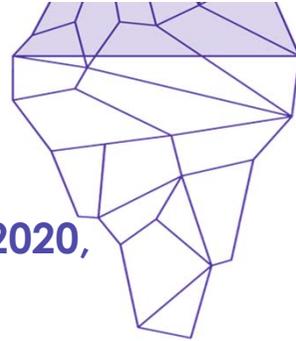


https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2019_20_north/en/

JNI 2019

SANOVI PASTEUR 

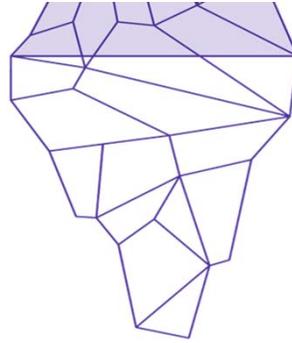
Challenges actuels



- **Deux changements de souches cette année pour la composition hémisphère nord 2019-2020, dont A(H3N2) annoncée très tardivement**
 - Délai réduit pour accomplir l'ensemble des tâches vues précédemment
 - **Sanofi Pasteur a anticipé de produire pour la campagne de vaccination grippale 2019-2020 en France, un volume de vaccins plus important que celui estimé à partir des précommandes**
- **Protocole de Nagoya → les virus candidats vaccins sont considérés comme des ressources génétiques, donc soumis à ce protocole contraignant**
 - Mise à disposition des nouvelles souches rendues plus complexe : *Prior Informed Consent et Mutually Agreed Terms*
 - A déjà eu des impacts sur le délai de fourniture de certains virus
 - Les centres de références et laboratoires OMS sont autant concernés que les industriels
 - Travail en cours entre OMS et les industriels pour mettre en place la documentation *ad hoc*
- **Préparer les vaccins de demain... tout en couvrant les besoins actuels**
 - Diversifier les plateformes de production
 - Adapter l'outil industriel en conséquence
 - Tendre vers un vaccin *broadly protective*, offrant une couverture plus large des virus circulants et une durée de protection plus longue

https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2019_20_north/en/

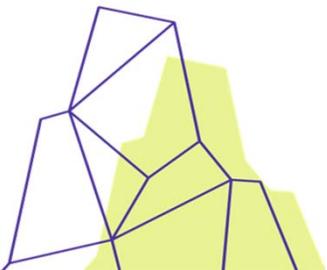
Merci !



J'peux pas
j'ai GRIPPE

www.lemondedenadoo.com

44



JNI 2019

SANOPI PASTEUR 