

PRODUCTION DES VACCINS :

La spécificité biologique

Christine Fauritte Responsable du Département Affaires Réglementaires France

- I. Introduction
- II. Cadre réglementaire
 - 1. Autorisation de mise sur le marché
 - 2. Libération des lots avant commercialisation
- III. Production des vaccins
 - 1. Principaux types de vaccins
 - 2. Production des vaccins
- IV. Contrôles des vaccins
- V. Conclusion

I. Introduction

Spécificité des vaccins

- Les principes actifs d'origine biologique proviennent de systèmes de production auxquels participent des organismes vivants. On est confronté au problème de variabilité intrinsèque du système biologique, tout en ayant besoin de maîtriser la reproductibilité du procédé de production.
- Les principes actifs biologiques diffèrent de ceux de la chimie par une structure moléculaire très complexe (mélange d'espèces moléculaires pas toujours bien identifiées) d'où une délicatesse et une complexité des contrôles.
- Longueur des cycles de production et des contrôles.
- Origine des matières premières – Sécurité virale – Agents transmissibles Non Conventionnels (ATNC)
- A-coups de production (campagnes de vaccination – épidémies).

II. Cadre Réglementaire

1. Autorisation de mise sur le marché

Délivrée par les Autorités de Santé sur la base d'un dossier qui montre :

- La qualité
- L'innocuité ⇒ Rapport bénéfice / risque
- L'efficacité

Spécificités des vaccins ou produits biologiques : Reproductibilité des procédés (et organismes)

Sécurité virale (et ATNC) à démontrer.

2. Libération des lots avant commercialisation

Contrôles réalisés par le fabricant à toutes les étapes de la fabrication pour la libération interne

Libération officielle par une autorité de santé

- Expertise indépendante par les laboratoires officiels de contrôle France → AFSSAPS
- Obligatoire pour **tous** les lots de vaccins (Directive 89/342/EEC)

- Délai standard de réponse après envoi des échantillons du lot :
60 jours ouvrables

Pour les vaccins importés des USA : Contrôle à l'importation obligatoire –
Exemple : R.O.R. Vax

Selon des référentiels et des normes élaborés initialement par les Pharmacopées Nationales, maintenant par la Pharmacopée Européenne et la Conférence Internationale d'Harmonisation (Europe / USA / Japon)

III. Production des Vaccins

1-Les Principaux types de vaccins

- **Vaccins bactériens vivants:** BCG
- **Vaccins viraux vivants :** Oreillons, Rougeole, Rubéole, Polio (oral), Fièvre jaune
- **Vaccins viraux inertes :** Grippe, Rage, Polio (injectable), Hépatite A, Encéphalite japonaise
- **Vaccins bactériens inertes :** Diphtérie, Tétanos, Coqueluche, Hib (Haemophilus influenzae b), Méningocoque, Typhoïde, Pneumocoque.
- **Vaccins obtenus par recombinaison génétique :** Hépatite B

Vaccins monovalents

Vaccins combinés : augmentation significative de la complexité de production

2-Production des vaccins

On distingue 2 étapes : fabrication biologique et pharmaceutique

Fabrication Biologique :

On part d'une banque de germes que l'on met en culture. C'est une étape délicate, car il faut des germes bien caractérisés avec des propriétés constantes (pas de dérive génétique).

Les milieux de culture sont complexes. Il faut maîtriser l'asepsie, la stérilité, mais aussi les paramètres de culture : T°, Temps, pureté, aspect du germe, pH, agitation. Pour les virus (parasites obligatoires de cellules), nécessité d'une culture préalable de cellules animales. Puis a lieu la récolte de l'Ag et sa purification (par précipitation, chromatographie, ultracentrifugation.)

Ensuite a lieu l'inactivation qui est une étape clé : les Ag pathogènes sont inactivés de façon à conserver leurs propriétés antigéniques (inactivation par la chaleur, agent chimique : formol ou propionolactone). On obtient alors la valence antigénique (principe actif du vaccin).

Fabrication pharmaceutique :

On mélange les antigènes entre eux afin d'obtenir la formulation finale. Puis a lieu la préparation des valences vaccinales, le mélange des valences vaccinales pour les vaccins combinés et la préparation du produit final vrac : addition de stabilisants, de diluants et d'adjuvants.

Il y a ensuite répartition du produit en doses standardisées et lyophilisation, ce qui est une étape délicate car il faut respecter les conditions de la chaîne d'asepsie et de la chaîne du froid. De plus, il faut un personnel formé et habillé, des locaux avec air stérile, des machines nettoyées aseptiques.

Exemple :

- Mise sous forme pharmaceutique d'un vaccin hexavalent : les conditionnements sont différents selon les patients, les produits, et les clients. Pour l'année 2000, il faudra 1.4 milliards d'Ag, soit 116 millions de seringues, flacons et ampoules.

- Pour augmenter la taille du fermenteur et la capacité de production du vaccin polio (oct.1996, autorisation espérée pour avril 2000) :

Il a fallu 1 an pour la construction du plan de validation, 3 mois pour la modification du matériel, 12 mois pour la validation.

Ensuite il a fallu 10 mois pour produire les lots de consistency (répétitivité des systèmes de production) et 10 mois pour les études de neurovirulence.

Et 12 mois de délai de dépôt de dossier et de réponse de l'agence. Résultat: **Variation autorisée en juillet 2001.**

IV. Contrôles des Vaccins

Assurance de qualité au cours de la fabrication

- Qualification des matières premières, des équipements, des procédés, des opérateurs, des contrôles (produits et environnement)
- Documentation des techniques, des qualifications, des dossiers de lots, des résultats de contrôle
- Formation des opérateurs
- Dossier d'enregistrement
- Inspections : audits des fournisseurs, des sous-traitants, auto-inspection, inspections nationales et internationales
- Contrôle des produits

Les contrôles en cours de production des principes actifs :

Ils ont lieu à toutes les étapes de production (matières premières, semences microbiennes, cultures, récoltes, inactivation...) et représentent un temps très long, souvent plus de 3/4 du temps des cycles de fabrication.

Contrôle du produit final vrac et du produit fini :

- Tests physico-chimiques
- Tests d'activité
 - test in-vitro : charge antigénique
 - tests d'activité sur animaux (immunogénicité, challenge, etc.)
 - ⇒ longueur des tests, choix des animaux, variabilité, problèmes éthiques, économiques
 - titrage biologique dans des systèmes cellulaires pour les vaccins viraux atténués
- Tests de pureté
- Tests de sécurité microbiologique
- Tests d'innocuité

Lorsqu'il y a:

- Conformité du dossier de fabrication au dossier d'AMM

- Conformité des résultats des contrôles au dossier d'AMM, cela entraîne :

La libération interne et l'envoi des échantillons pour libération officielle par un laboratoire officiel (+ 60 jours).

Puis il y a Établissement d'un certificat : European Batch Release (EBR) et enfin Autorisation de commercialisation (+ 7 jours)

Exemple : contrôle du vaccin Haemophilus influenzae b conjugué
Entre la culture et la purification, il y a 6 étapes de contrôle. Entre la culture de Clostridium tetani et la détoxification de la protéine tétanique, il y a 10 étapes de contrôle.

Temps de cycle:

Fabrication **20 jours**

Contrôles **192 jours**

⇒ **10 mois**

V. Conclusions

Spécificités fortes.

Savoir-faire indispensable.

Complexité, et importance des systèmes garantissant la qualité.

Longueur des procédés de production et des temps de contrôles.

Au futur :

Développement d'antigènes vaccinaux encore mieux caractérisés.

Développement de méthodes de contrôles plus précises, robustes, appropriées.

Eviter les tests sur les animaux.