

26 MAI 2021

Comment fabriquer suffisamment de vaccins pour le monde en un an

Par **ZOLTÁN KIS ET ZAIN RIZVI**

en septembre dernier, une entreprise de biotechnologie a acheté une usine de fabrication dans une petite ville allemande. [1] Les 300 employés de l'établissement n'avaient jamais travaillé avec la nouvelle technologie vaccinale utilisée par l'entreprise. [2] Mais, en moins de six mois, l'équipe est passée de la fabrication de médicaments contre le cancer à la production de vaccins. [3] Aujourd'hui, l'usine BioNTech de Marburg produit des millions de doses de vaccin à ARNm par semaine.

Que faudrait-il pour produire suffisamment de vaccin contre le coronavirus pour le monde en un an ?

Dans ce rapport, nous proposons une voie à suivre. En utilisant la modélisation des processus informatiques, nous montrons comment la communauté mondiale pourrait mettre en place des hubs régionaux capables de produire huit milliards de doses de vaccin à ARNm d'ici mai 2022. [4] Cela suffirait à couvrir 80% de la population - ce que certains experts jugent nécessaire pour obtenir l'immunité collective dans les pays à revenu faible et intermédiaire. [5] De manière critique, étant donné l'adaptabilité de la technologie de l'ARNm, elle mettrait également en place l'infrastructure requise pour traiter rapidement les variantes et les futures menaces pour la santé publique. L'intégralité de cette analyse est présentée pour le vaccin Covid-19 des National Institutes of Health-Moderna (ARNm-1273), le vaccin BioNTech-Pfizer Covid-19 (BNT162b2) et le vaccin CureVac (CVnCoV). [6]

Dans le cas du vaccin NIH-Moderna, par exemple, nous estimons que produire huit milliards de doses en un an coûterait 23 milliards de dollars. 842,1 kg d'ARNm seraient nécessaires. Cela nécessiterait 4 620 employés travaillant sur 55 lignes de production, qui pourraient être installées dans 14 installations. Le coût en capital de la modernisation des installations serait de 3,2 milliards de dollars, tandis que le coût d'exploitation de la campagne de production de substances médicamenteuses serait de 17,5 milliards de dollars. Le remplissage et la finition coûteraient 2 milliards de dollars. [7]

TABLEAU 1 : RÉSUMÉ DES ESTIMATIONS DES RESSOURCES CLÉS POUR LA PRODUCTION DE 8 MILLIARDS DE DOSES DE VACCIN À ARNM.

Ressource	ARNm-1273 (8 milliards de doses de 100 µg)*	BNT162b2 (8 milliards de doses de 30 g)*	CVnCoV (8 milliards de doses de 12 g)*
Installations	14	5	2
Lignes de production**	55	17	7
ARNm [kg]	842.1	252,6	101.1
Lots de fabrication	10.175	3 145	1 295
Personnel	4 620	1 386	554
Coût en capital de la substance	3,19 milliards	985 millions	405,6 millions

médicamenteuse

Coût d'exploitation

de la substance médicamenteuse??	17,48 milliards	5,40 milliards	2,22 milliards
-------------------------------------	-----------------	----------------	----------------

Coût d'exploitation

de remplissage et de finition??	2,16 milliards	3,04 milliards	2,16 milliards
------------------------------------	----------------	----------------	----------------

Coût total??	22,83 milliards de dollars	9,43 milliards de dollars	4,38 milliards de dollars
--------------	-------------------------------	------------------------------	------------------------------

* Les valeurs des besoins de production ont été calculées sur la base de la production de 8 milliards de doses de vaccins en 6 mois, car six mois supplémentaires sont nécessaires au préalable pour construire, équiper, valider et démarrer la production [8] .

** Lignes de production de substances médicamenteuses à l'échelle de volume de travail du bioréacteur 30L.

?? Ce coût d'exploitation est calculé pour la période de six mois nécessaire à la production de 8 milliards de doses et comprend les coûts d'investissement annualisés dépendant de l'installation.

?? Nous avons supposé qu'il y avait une capacité suffisante de produits pharmaceutiques et que de nouvelles installations n'avaient pas besoin d'être construites.

Les matières premières sont le principal élément de coût des vaccins à ARNm. Ces matériaux coûtent actuellement plus cher que les matériaux pour d'autres types de vaccins. La différence significative dans les estimations de ressources entre les trois vaccins reflète les différences de dose d'ARNm. L'ARNm-1273, qui utilise une dose de 100 g, est le plus gourmand en ressources, suivi du BNT162b2 (30 g) et du CVnCoV (12 g). Les coûts des matières premières pourraient baisser avec un volume de production plus important et des fournisseurs supplémentaires.

Nous procédons en trois parties. Tout d'abord, nous décrivons le processus de production des vaccins à ARNm, en notant en particulier les avantages significatifs de la production sans cellules. **Surtout, les installations de production d'ARNm peuvent être plus petites, moins chères et plus rapides à établir. De nombreuses autres installations de fabrication peuvent également être modernisées pour produire des vaccins à ARNm, par rapport à d'autres types de vaccins, compte tenu à la fois de la nature à petite échelle et «fermée» du processus.** Deuxièmement, nous discutons des étapes pratiques requises pour mettre en place des installations d'ARNm en six mois, y compris le transfert de technologie et le renforcement des capacités. Enfin, nous décrivons les matières premières, les consommables, le personnel et les installations nécessaires pour produire huit milliards de doses de substances médicamenteuses dans un délai de six mois supplémentaires, ainsi que les coûts, les flacons et les lignes de remplissage requis

pour la fabrication de produits pharmaceutiques. Ensemble, nous décrivons comment le monde pourrait produire huit milliards de doses en un an.

Notre analyse est limitée par un manque de transparence. Aucune des entreprises ne divulgue complètement son processus de production. Ce modèle reflète notre compréhension du processus optimal de production d'ARNm, basé en partie sur des informations accessibles au public, et est destiné à transmettre l'ampleur des ressources nécessaires. Une prochaine analyse de Public Citizen décrira les autorités juridiques sur lesquelles le gouvernement américain pourrait s'appuyer pour partager la technologie, supprimer les obstacles à la propriété intellectuelle et résoudre les goulots d'étranglement de la production de matières premières.

La pandémie de COVID-19 a mis en évidence le besoin urgent de fabrication distribuée. La technologie de l'ARNm est particulièrement prometteuse. En effet, selon l'Organisation mondiale de la santé, 19 fabricants de plus d'une douzaine de pays d'Afrique, d'Asie et d'Amérique latine ont exprimé leur intérêt à augmenter la production de vaccins à ARNm. [9] Ce rapport présente une feuille de route technique sur la façon de mettre fin à cette pandémie – et potentiellement à toutes les autres.

2. Description du processus de production d'ARNm

Il existe deux phases principales dans la production d'un vaccin : 1) la production de la substance médicamenteuse (c'est-à-dire la production d'ingrédients actifs, la production en vrac ou la fabrication primaire) et 2) la fabrication du produit médicamenteux (c'est-à-dire le remplissage et la finition ou la fabrication secondaire). Ces deux processus de production se déroulent généralement à des endroits différents et nécessitent des équipements, des installations, des méthodologies de contrôle de la qualité et une expertise différents. Les processus de fabrication de la substance médicamenteuse et du produit médicamenteux suivent des directives réglementaires strictes et doivent être conformes aux bonnes pratiques de fabrication (cGMP) en vigueur afin de garantir la sécurité, l'efficacité et la qualité du produit. [10] Les étapes nécessaires à la production de vaccins à ARNm sont illustrées à la figure 1 ci-dessous. [11]

FIGURE 1 : DIAGRAMME DE FLUX DE PROCESSUS POUR LA PRODUCTION DE SUBSTANCES MÉDICAMENTEUSES ARNM (ALIAS PRODUCTION D'INGRÉDIENTS ACTIFS, PRODUCTION EN VRAC OU FABRICATION PRIMAIRE) ET LA FABRICATION DE PRODUITS MÉDICAMENTEUX (ALIAS REMPLISSAGE ET FINITION OU FABRICATION SECONDAIRE).

Surtout, les vaccins à ARNm offrent plusieurs avantages par rapport aux autres technologies de plate-forme vaccinale. Les technologies conventionnelles d'expression à base de cellules nécessitent la croissance de cellules dans de grands bioréacteurs (par exemple, 2000L), ce qui dépend d'une optimisation minutieuse des conditions biologiques. Les cellules introduisent une certaine variabilité. Bien que la production d'ARNm utilise un nouveau processus, il est sans cellule et s'apparente davantage à la synthèse biochimique. Il y a au moins sept avantages distincts :

- 1. Le processus est plus simple.** La production de vaccins à ARNm nécessite moins d'étapes par rapport à la production de vaccins à base de cellules, en particulier dans la section de traitement en amont. Le mélange réactionnel de production de vaccin à ARNm utilise également moins de composants et mieux définis par rapport à la production de vaccin à base de cellules, car le mélange réactionnel de production de vaccin à ARNm ne contient pas de nutriments pour les cellules, les débris cellulaires, les protéines, l'ADN chromosomique, les lipides et les sucres complexes que les cellules. Libération. [12] Cette simplicité du mélange réactionnel réduit à son tour les complexités du processus de purification en aval. [13]

- 2. Le processus est plus robuste.** Une fois le processus de production du vaccin à ARNm établi, le potentiel de variabilité biologique est également moindre. Les cellules vivantes remplissent des fonctions complexes et interconnectées. Ils peuvent parfois se comporter de manière imprévisible, entraînant des résultats inattendus tels qu'une réduction des rendements de production. [14] La production de vaccins à ARNm peut largement contourner cette complexité.
- 3. La production de dose est plus rapide.** La production de l'ingrédient actif du vaccin, la molécule d'ARNm, peut être achevée en deux à six heures. L'ensemble du lot de production de vaccins à ARNm, y compris la synthèse enzymatique de l'ARNm, la purification et la formulation, peut être achevé en quelques jours, à l'exclusion du temps requis pour les tests de contrôle qualité. [15] Par exemple, BioNTech produit des lots à des intervalles de trois à sept jours, avec quatre à cinq semaines consacrées au contrôle qualité. [16] En revanche, l'achèvement des lots de vaccins à base de cellules peut prendre plusieurs mois en raison du temps nécessaire pour faire croître les cellules aux volumes et quantités spécifiés. [17] La productivité de la production de vaccins à ARNm, exprimée en doses par L de volumes de travail de bioréacteur par jour, est de deux à quatre ordres de grandeur supérieure à celle de la plupart des procédés de production de vaccins à base de cellules. [18]
- 4. Les installations et l'équipement peuvent être d'un ordre de grandeur plus petit.** La production de vaccins à ARNm peut avoir lieu dans des bioréacteurs beaucoup plus petits (par exemple, 30L à 50L) que ceux généralement utilisés dans la production de vaccins à base de cellules (par exemple, 2000L). [19] Alors que la production de vaccins à ARNm peut nécessiter des solutions tampons à grand volume, la plus petite échelle du processus de production de vaccins à ARNm signifie qu'il peut être mis en œuvre dans des installations plus petites. De multiples procédés de production de vaccins à ARNm, par exemple, peuvent être placés dans une installation de production de vaccins à base de cellules conventionnelle.
- 5. Les dépenses en capital sont moindres.** Compte tenu de la nature à petite échelle, la mise en place du processus de production et la couverture des dépenses liées aux installations sont moins chères pour les vaccins à ARNm.
- 6. Le processus peut être mis en œuvre dans davantage d'installations existantes.** Le nombre d'installations existantes pouvant accueillir la production de vaccins à ARNm est supérieur au nombre d'installations pouvant être utilisées de manière générale pour mettre en place de nouveaux processus de production de vaccins à base de cellules. En plus de sa nature à petite échelle, la production de vaccins à ARNm peut être hermétiquement isolée de l'environnement. [20] Cela peut permettre la production dans des salles blanches de qualité inférieure. [21] Les processus de production de vaccins à ARNm peuvent en principe être mis en place dans des salles blanches dans des installations existantes qui sont utilisées pour produire d'autres vaccins, des anticorps monoclonaux, de l'insuline, des vaccins vétérinaires et d'autres produits biologiques et injectables.
- 7. Le processus peut être rapidement réutilisé pour de nouvelles variantes, voire de nouvelles menaces virales.** Les vaccins à ARNm impliquent des délais de développement et de production rapides car la plate-forme de production est indépendante de la cible de la maladie. Différentes séquences d'ARN se traduisant en différents vaccins ou antigènes protéiques de vaccin candidat peuvent être produites en utilisant le même procédé. [22] Le seul composant de ce processus de production qui doit être modifié est l'ADN matrice sur la base duquel l'ARN est synthétisé par voie enzymatique. Le reste des matériaux, équipements, consommables, opérations unitaires, composants de formulation, processus de remplissage et de finition ainsi que les méthodes de contrôle qualité et d'assurance

qualité restent inchangés lors du passage à la production d'une nouvelle séquence d'ARN codant pour un nouvel antigène vaccinal. Cette flexibilité peut aider à assurer la durabilité à long terme.

Les défis potentiels liés à la mise à l'échelle des vaccins à ARNm comprennent le pool limité d'experts en production et en qualité ayant une expérience de l'utilisation de la nouvelle technologie, en particulier par rapport à d'autres types de vaccins, et les défis liés à l'approvisionnement rapide en matières premières (par exemple, le lipide cationique) aux quantités requises. Néanmoins, les avantages de fabrication de la plate-forme de vaccin à ARNm ont été démontrés dans la réponse COVID-19. Les fabricants d'ARNm sont parmi les rares fabricants qui augmentent actuellement leurs projections minimales pour la production de doses de vaccin d'ici la fin de 2021. [23] Moderna s'est associé à Lonza, une organisation ayant une expérience dans la fabrication de produits biologiques à l'échelle commerciale mais une expérience limitée dans la production de vaccins. BioNTech a converti une usine de fabrication de produits biologiques anticancéreux en une usine de fabrication de vaccins et a aidé à former le personnel en six mois.

2.1. En amont : la réaction de transcription in vitro

Les vaccins à ARNm représentent une innovation dans le processus de production de substances médicamenteuses. Comme le montre la **figure 1**, le processus de production de la substance médicamenteuse (DS) de l'ARNm commence par la réalisation de la réaction biochimique par laquelle l'ARNm est synthétisé.

Cette réaction de transcription in vitro pour la production de vaccins à ARNm commence par l'ajout de tous les composants de la réaction au bioréacteur. Ces composants de réaction comprennent :

- Nucléotides (adénosine-5'-triphosphate (ATP), 1-méthylpseudouridine-5'-triphosphate (mod-UTP), cytidine-5'-triphosphate (CTP), guanosine-5'-triphosphate (GTP));
- un ADN matrice linéaire (peut être produit en masse dans *Escherichia coli* et linéarisé à l'aide d'enzymes de restriction);
- Enzyme ARN polymérase T7 (produite dans *Escherichia coli*) et inhibiteurs de l'enzyme RNase ;
- analogue de capuchon 5' (par exemple CleanCap AG); et
- spermidine, dithiothréitol (DTT), chlorure de magnésium (MgCl₂), éventuellement l'enzyme pyrophosphatase (afin de décomposer le sous-produit pyrophosphate et par conséquent de maintenir les concentrations de cofacteur Mg), de l'eau purifiée sans nucléase et des tampons pour maintenir le pH (par exemple Tris-HCl).

Dans cette réaction, qui prend environ deux à six heures, l'enzyme ARN polymérase T7 relie les quatre éléments constitutifs de l'ARN (ATP, mod-UTP, CTP, GTP) dans la séquence fournie par l'ADN matrice linéaire (c'est-à-dire le Spike protéine du virus SARS-CoV-2). La chaîne linéaire de nucléotides formée dans cette réaction constitue l'ARNm du vaccin. Une queue polyadénylate (queue poly(A)) est également codée sur l'ADN et ajoutée à l'ARNm au cours de la réaction de transcription in vitro.

La structure de coiffe 5' (par exemple CleanCap AG), au début de l'ARNm, peut être incorporée lors de la synthèse in vitro de l'ARNm dans une approche appelée coiffage co-transcriptionnel. (Bien que le coiffage puisse en principe également être effectué après la synthèse, dans ce rapport, nous avons modélisé le coiffage co-transcriptionnel.) Le capuchon 5' est essentiel pour permettre à l'ARNm de fonctionner dans les cellules du corps humain, sans être détecté comme un ARN d'origine étrangère (par exemple virale). Le 1-méthylpseudouridine-5'-triphosphate (mod-UTP) est utilisé à la place de l'uridine-5'-triphosphate (UTP) de type sauvage afin de réduire l'immunogénicité et d'augmenter la capacité de traduction de l'ARNm et la stabilité biologique, ce qui est avantageux pour la vaccinologie à ARNm. [24] Les vaccins Moderna et Pfizer utilisent le mod-UTP mais pas le candidat CureVac.

Après la synthèse de l'ARNm coiffé en 5' qui contient le mod-UTP, l'ADN matrice linéaire est dégradé en ajoutant une enzyme qui dégrade l'ADN dans le bioréacteur. Pour cela, l'enzyme Désoxyribonucléase I (DNase I) peut être utilisée. L'activité de la DNase I est la plus élevée en présence d'ions calcium, donc chlorure de calcium (CaCl₂) est également ajouté au bioréacteur avec l'enzyme DNase I.

2.2. Purification et formulation en aval

Après la digestion de l'ADN matrice, la tâche suivante consiste à purifier le produit d'intérêt, à savoir l'ARNm coiffé en 5' sur toute la longueur, à partir de la solution aqueuse contenant les composants décrits ci-dessus et les fragments d'ARN qui ont été obtenus par in vitro sans succès.transcription ou à la suite d'une dégradation. La séparation et la purification en aval de l'ARNm peuvent être réalisées sur la base de différences de taille, de charge électrique, d'hydrophobie, d'affinité de liaison à des ligands spécifiques et d'autres propriétés. Après la digestion de l'ADN matrice, le composant le plus important en masse moléculaire est le produit d'ARNm à une masse moléculaire de 2,5 MDa, suivi par les enzymes dont la masse moléculaire est un ordre de grandeur plus petite (par exemple, l'ARN polymérase T7 est $\approx 0,1$ MDa , ou 100 kDa, alors que la DNase I est 0,03 MDa, ou 30 kDa). Par conséquent, une séparation basée sur la taille, telle que la filtration, peut être utilisée.

La configuration exacte de purification utilisée par les sociétés de production de vaccins contre l'ARNm Covid-19 n'est pas divulguée publiquement. Les opérations d'unité de purification possibles comprennent : la filtration à flux tangentiel (TFF), la chromatographie d'échange d'ions, la chromatographie sur billes de noyau (par exemple Capto Core 700), la chromatographie d'affinité oligo dT, la chromatographie d'exclusion stérique et la chromatographie sur hydroxyapatite. [25] Parmi ceux-ci, la TFF, la chromatographie d'échange d'ions, la chromatographie sur billes de noyau (par exemple Capto Core 700) et la chromatographie d'affinité oligo dT sont probablement utilisées. [26]

Une version potentielle de ce processus de purification en aval est illustrée ci-dessus à la **figure 1** . Sur cette base, un modèle de flux de processus détaillé a été construit dans l'outil de simulation de bioprocessus SuperPro Designer (**Figure 2**). [27] Dans cette version du processus, la purification en aval commence par une étape de dilution suivie de l'opération de l'unité TFF où la molécule d'ARNm est retenue par le filtre et les autres composants plus petits du mélange réactionnel s'écoulent à travers la membrane filtrante TFF. Une solution tampon supplémentaire (par exemple un tampon de chlorure de potassium (KCl)) est ajoutée à la solution retenue par le filtre pour éliminer plus efficacement les impuretés à travers la membrane filtrante. La quantité de solution tampon ajoutée est 10 fois le volume de la solution entrant dans l'étape de diafiltration TFF (c'est-à-dire 10x le volume de diafiltration). Pour les étapes TFF présentées ici, des membranes d'ultrafiltration avec une coupure de poids moléculaire de 500 kDa ou 300 kDa conviendraient.

En plus d'éliminer les impuretés, dans cette étape de TFF, l'ARNm est placé dans une solution adaptée à l'étape de purification suivante. La solution retenue par la membrane TFF est ensuite acheminée vers l'unité de chromatographie Capto Core 700 qui est une chromatographie de type core perle où les molécules peuvent être séparées en fonction de la taille et de la liaison aux ligands octylamine hydrophobes et chargés positivement. [28] L'avantage d'utiliser cette approche de chromatographie est que des quantités inférieures de support de chromatographie/résine peuvent être utilisées pour purifier le produit d'ARNm plus efficacement.

Une fois que l'ARNm a traversé la colonne de chromatographie CaptoCore 700, il entre dans une deuxième opération d'unité TFF au cours de laquelle il est concentré puis lavé à l'aide d'un volume de diafiltration 10x. Les impuretés sont encore lavées et le tampon est à nouveau remplacé, cette fois par un tampon citrate de sodium. Ensuite, l'ARNm dans le

tampon citrate est filtré stérilement. Il entre ensuite dans l'étape de formulation, où l'ARNm est enfermé dans des sphères de lipides appelées nanoparticules lipidiques (LNP). Cette étape de formulation LNP nécessite le mélange d'un flux liquide contenant quatre composants lipidiques dans l'éthanol avec un autre flux liquide contenant l'ARNm dans le tampon citrate de sodium à base d'eau. Les quatre lipides sont : le lipide ionisable (c'est le composant le plus nouveau), le phospholipide, le cholestérol et un conjugué polyéthylène glycol (PEG)-lipide. L'étape de formulation LNP peut être réalisée à l'aide de mélangeurs microfluidiques, [29] des mélangeurs à jet-impact (alias mélangeurs à jonction en T), [30] ou potentiellement dans des réservoirs sous pression. [31] Pour une production rapide et à grande échelle, le mélange dans des réservoirs sous pression est l'option la plus préférée, tandis que le mélange microfluidique est l'option la moins préférée. [32] Dans le modèle présenté ici, 14 heures ont été supposées pour la réaction d'encapsulation de LNP dans un processus à grande échelle similaire à l'approche BioNTech/Pfizer. [33] L'ensemble du fonctionnement de l'unité de formulation avec la mise en place de l'équipement, le transfert dans les solutions, l'exécution de la réaction de formulation de 14 heures et le nettoyage a été modélisé pour prendre 19,24 heures au total.

La durée de cette opération d'unité de formulation LNP n'est pas publiquement disponible et peut varier selon les sociétés de fabrication de vaccins à ARNm. Cette étape est considérée comme le goulot d'étranglement dans le processus de production de la substance médicamenteuse ARNm, et par conséquent la durée de cette étape peut avoir un impact sur les performances de production du processus en termes de coûts et de quantités de production annuelles.

Le temps requis pour terminer un lot de production a été modélisé à 58,78 heures. En optimisant la planification, les lots peuvent être terminés à des intervalles de 22,25 heures (c'est-à-dire si la production d'un lot démarre dans la section amont, tandis que le lot précédent est terminé dans les sections aval et formulation du processus de production). Suite à l'étape d'encapsulation du LNP, les particules d'ARNm-LNP sont d'abord concentrées puis lavées dans une étape de diafiltration. L'éthanol et les autres impuretés sont lavés et le tampon est remplacé par le tampon de formulation final, par exemple en utilisant des volumes de diafiltration 10x. Après cela, la solution contenant l'ARNm-LNP est filtrée stérilement et placée dans des sacs en plastique (par exemple des sacs en plastique de 10 L) qui sont ensuite envoyés aux installations de remplissage et de finition.

L'approche décrite ici représente un moyen possible de purifier l'ARNm synthétisé et les complexes ARNm-LNP. Des entreprises telles que Moderna/Lonza, BioNTech/Pfizer et CureVac peuvent utiliser différentes approches de purification ; Cependant, l'objectif reste le même : séparer le produit d'ARNm d'intérêt des autres impuretés du processus afin de garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit, en utilisant des processus conformes aux cGMP.

FIGURE 2 . DIAGRAMME DU PROCESSUS DE PRODUCTION DE LA SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE DU VACCIN À ARNM OBTENU AUPRÈS DE SUPERPRO DESIGNER. DIAGRAMME HAUTE RÉOLUTION DISPONIBLE ICI.

Le processus de production se compose des trois parties clés suivantes : 1) l' étape de transcription in vitro , dans laquelle l'ARNm est coiffé par co-transcription en utilisant des analogues de coiffe 5' (par exemple CleanCap AG) ; 2) étape de purification en aval obtenue par une série d'étapes de filtration à flux tangentiel et une étape de chromatographie Capto Core 700 ; 3) Étape de formulation LNP suivie d'une autre étape de filtration à flux tangentiel. Les

étapes de filtration à flux tangentiel peuvent effectuer à la fois la concentration et la diafiltration du produit d'ARNm.

2.3. Remplissage et finition et contrôle qualité

Dans les installations de remplissage et de finition, les particules d'ARNm LNP peuvent être éventuellement encore purifiées et filtrées stérilement. À ce stade, des tests de contrôle de la qualité de la substance médicamenteuse et des flacons stérilisés peuvent également avoir lieu. Ensuite, si nécessaire, la solution de LNP-ARNm peut être diluée à la concentration dans laquelle la solution est placée dans des flacons en verre. Le vaccin NIH-Moderna (ARNm-1273) est conditionné dans des flacons en verre à 10 doses, tandis que le vaccin BioNTech-Pfizer (BNT162b2) est conditionné dans des flacons en verre à six doses. Pour cela, les flacons en verre stériles et propres sont déplacés le long d'un convoyeur et une aiguille de distribution de liquide remplit le LNP-ARNm formulé dans les flacons en verre par le haut dans un environnement stérile. Ensuite, les flacons sont bouchés, scellés et inspectés à la recherche de défauts visuels (cela peut être réalisé à l'aide de caméras et d'un traitement d'image automatisé).

Étant donné que les processus de fabrication de la substance médicamenteuse et du produit médicamenteux sont tous deux conformes aux BPF, les matières premières, les matériaux en cours de fabrication et les produits finis sont strictement contrôlés pour leur qualité. Le contrôle qualité et la libération des lots peuvent prendre plusieurs semaines (par exemple, quatre à cinq). [34] Afin d'assurer des délais uniformes entre les délais de production et la libération des lots, les cycles de production peuvent être échelonnés et le contrôle qualité des cycles de production suivants peut être effectué en parallèle.

3. Feuille de route pour la mise en œuvre

Ce rapport présente une voie pour augmenter de manière significative la production de vaccins à ARNm distribués en un an. Nous avons précédemment décrit le processus de production d'ARNm et ses avantages. Ci-dessous, nous décrivons ce qu'il faudrait pour établir une nouvelle capacité de production dans les six mois.

Nous nous appuyons en partie sur un exemple récent. En septembre 2020, BioNTech a acquis une usine de fabrication biopharmaceutique certifiée GMP (sans capacité de production de vaccins à ARNm intégrée) de Novartis à Marburg, en Allemagne et l'a adaptée à la production de vaccins à ARNm, commençant la production à l'échelle commerciale en février 2021. [35]

La feuille de route pour la mise en place de la fabrication de vaccins à ARNm distribués dans les centres régionaux, comme décrit ci-dessus, peut être divisée en quatre phases : 1) Planification précoce ; 2) Planification avancée, amélioration des installations et lancement du transfert de technologie ; 3) Transfert de technologie et mise en place de processus ; et 4) Validation et démarrage des installations et des processus.

3.1. Phase de planification précoce (1-2 mois)

Dans la première phase, afin de rationaliser l'expansion de la capacité de fabrication de vaccins à ARNm dans les plus brefs délais, un plan d'action détaillé doit être élaboré en impliquant toutes les parties concernées et les experts dès le début, dès que le financement est engagé dans le projet. Lors de cette phase de planification, une évaluation initiale des risques doit également être effectuée et un plan d'affaires peut être élaboré. Parallèlement, des experts devraient être recrutés, y compris des experts pour la fabrication, la logistique, le transfert de technologie et le contrôle de la qualité. Afin de développer l'expertise, le personnel doit être formé pour combler toutes les lacunes d'expertise et pour familiariser le personnel avec les spécificités du processus de production de vaccins à ARNm et les procédures de test de qualité. La formation du personnel peut se faire de manière centralisée,

Les autorités réglementaires ou les experts réglementaires doivent être impliqués et consultés à ce stade précoce afin de s'assurer que le projet respecte les directives

réglementaires pertinentes dès le départ. Cela peut aider à éviter les retards potentiels sur la ligne.

Les emplacements/sites candidats, dans lesquels la technologie de la plate-forme de vaccin à ARNm sera transférée, doivent être évalués. La mise en place de processus de production de vaccins à ARNm basés sur des équipements à usage unique dans les installations existantes pourrait aider à raccourcir les délais requis pour le renforcement des capacités. Les installations où le processus de production de vaccins à ARNm sera transféré doivent répondre aux exigences du processus en termes de stérilité/qualité de salle blanche, d'exigences réglementaires, d'espace au sol aux niveaux de stérilité/salle blanche requis, de services publics et de production d'eau chaude sanitaire, et d'exigences de sécurité (par exemple pour travailler avec des solutions d'éthanol inflammables et explosives, ce qui est nécessaire pour l'étape de formulation LNP). En parallèle, des équipes de transfert de technologie devraient être mises en place afin de couvrir à la fois le site d'envoi et le site de réception. L'équipe doit avoir une expertise en gestion de projet (pour diriger l'équipe de transfert de technologie), en aspects commerciaux (finance, juridique, commercial, stratégie), en ingénierie de production et en validation de processus (en s'assurant que le processus de production produit le produit requis), en analyse (pour les matières premières matériaux, contrôles en cours de processus, qualité et stabilité des produits), ingénierie (construction d'installations, installation et qualification d'équipements), fabrication (exploitation de l'usine), réglementation, qualité (systèmes de gestion de la qualité et conformité), approvisionnement et chaînes d'approvisionnement (matériaux et consommables approvisionnement, planification de la production, logistique). Avoir le savoir-faire, Les matériaux, consommables, équipements de fabrication et équipements d'analyse doivent être commandés dans les plus brefs délais.

3.2. Phase d'initiation de la planification avancée, de l'amélioration des installations et du transfert de technologie (1-2 mois)

La deuxième phase impliquerait la poursuite de la formation des experts, l'évaluation des installations/sites de réception, la mise à jour de l'évaluation des risques, la collaboration avec les autorités/experts réglementaires et la coordination avec les principaux fournisseurs.

À ce stade, une compréhension détaillée du processus de production à transférer doit être disponible. Les tests analytiques et de contrôle qualité pertinents doivent être en place pour les matières premières, les contrôles en cours de fabrication, la qualité du produit, la stabilité du produit. Des critères d'acceptation quantifiables doivent être définis pour le produit vaccinal et le processus de transfert de technologie.

Une fois l'évaluation des installations et des emplacements terminée (cette tâche a commencé en phase 1), les installations/sites sélectionnés pour recevoir la technologie doivent être adaptés (si nécessaire) pour répondre aux exigences du processus et aux exigences réglementaires. Pour cela, les mises à niveau/améliorations nécessaires des installations/sites doivent d'abord être planifiées puis mises en œuvre. Ce travail doit garantir que l'installation de réception disposera des services publics requis, y compris l'approvisionnement en électricité (également des générateurs de secours) et la capacité de production WFI, l'élimination des déchets, et qu'elle répondra aux exigences de sécurité pour travailler avec de l'éthanol, qui est inflammable. Si des travaux importants sont nécessaires, tels que des améliorations de la cour et du site (par exemple, excavation, nivellement du site, routes, clôtures, etc.) pour la construction d'installations utilisant des modules préfabriqués,[36]

3.3. Phase de transfert de technologie et de mise en place de processus (1-2 mois)

Au début de la troisième phase, les installations reconverties devraient être évaluées et une nouvelle évaluation des risques spécifiques au site pour le projet devrait être effectuée. L'équipement de production, les consommables, les matériaux et l'équipement

analytique doivent être reçus des fournisseurs. Une fois reçu et testé, cet équipement doit être installé. Une fois le processus configuré, il doit être testé en exécutant des lots d'ingénierie. Étant donné que la plate-forme de production de vaccins à ARNm est basée sur une nouvelle technologie, qui est utilisée à l'échelle de la production pour la première fois pendant la pandémie, un temps et un financement supplémentaires devraient être accordés pour le dépannage et les tâches supplémentaires qui pourraient être nécessaires.

3.4. Validation des installations et des processus, phase de démarrage (1-2 mois)

Une fois le procédé mis en place dans une installation, conformément aux directives réglementaires applicables, la quatrième phase de validation du procédé pourrait commencer. [37] Pour la validation de processus prospective et simultanée, la production de trois lots de production réussis consécutifs est généralement requise, bien qu'il puisse y avoir des situations où des cycles de processus supplémentaires sont nécessaires pour prouver la cohérence. [38] L'objectif global est de prouver que le processus peut produire des produits de haute qualité de manière constante. Une fois le processus validé et approuvé par les autorités réglementaires, et une fois la certification cGMP reçue, la production de vaccin à ARNm peut commencer.

L'ensemble du projet d'établissement de nouvelles installations de fabrication, tel que décrit dans cette section, peut être achevé en 5 à 6 mois lorsque le processus de production de vaccins à ARNm est placé dans les installations existantes [39] et en 6 à 8 mois si de nouvelles installations sont construites en utilisant des équipements préfabriqués. modules. [40]

4. Ressources nécessaires à la production de huit milliards de doses

Dans cette partie, nous modélisons les ressources nécessaires pour mener à bien une campagne de production de huit milliards de doses en six mois à l'aide de SuperPro Designer Version 11, Build 2 d'Intelligen, Inc, en supposant un mode de fonctionnement par lots. [41] L'outil de simulation de bioprocédés SuperPro Designer est utilisé par les experts de l'industrie pour calculer les bilans matière et énergétique pour chaque opération unitaire du processus de production. [42] SuperPro Designer détermine la taille de l'équipement, calcule les besoins en main-d'œuvre, planifie les opérations et les procédures et effectue des calculs économiques à la fois pour les dépenses en capital (CapEx) et les dépenses d'exploitation (OpEx). SuperPro Designer est lié à des bases de données de produits chimiques, de consommables, d'équipements et d'autres ressources. Les résultats présentés dans ce rapport sont basés sur des travaux déjà publiés par l'un des auteurs. [43] Les modèles de bioproduction présentés ont été mis à jour pour inclure les derniers développements dans ce domaine en évolution rapide.

TABLEAU 2 : LISTE DES VACCINS ARNM CONSIDÉRÉS DANS CETTE ÉTUDE ET QUANTITÉ D'ARNM NÉCESSAIRE POUR 8 MILLIARDS DE DOSES.

Développeur	Nom du vaccin	ARNm par dose [µg/Dose]	Doses par personne	ARNm requis pour 8 milliards de doses [kg]*	Réf.
NIH-Moderna Inc.	ARNm-1273	100	2	842.1	[44]
BioNTech SE ; Pfizer Inc.	BNT162b2	30	2	252,6	[45]
CureVac NV	CVnCoV	12	2	101.1	[46]

* La quantité d'ARNm nécessaire pour 8 milliards de doses a été calculée en multipliant la quantité d'ARNm par dose par 8 milliards et en prenant en compte les 5 % de pertes supposées lors du remplissage et de la finition.

La production de huit milliards de doses du vaccin NIH-Moderna Covid-19 (ARNm-1273), qui contient 100 µg d'ARNm par dose de vaccin, nécessite au total 842,1 kg d'ARNm à produire. Huit milliards de doses du vaccin BioNTech-Pfizer Covid-19 (BNT162b2) nécessitent la production de 252,6 kg d'ARNm, tandis que 101,1 kg d'ARNm donneraient huit milliards de doses du vaccin à ARNm CureVac (CVnCoV), comme le montre le **tableau 2** ci-dessus . Pour calculer la quantité d'ARNm, une surproduction de 5 % a été considérée pour tenir compte des pertes supposées se produire dans les processus de remplissage et de finition ultérieurs.

4.1. Exigences liées aux installations pour la production de substances médicamenteuses

Les coûts d'exploitation liés à l'installation s'élèvent à environ 1 % du total des coûts d'exploitation de la production. Ceci est différent des technologies conventionnelles de production de vaccins à base de cellules, dans lesquelles les coûts liés aux installations ont tendance à représenter la principale composante des coûts d'exploitation.

Il existe deux manières principales d'augmenter rapidement la capacité de production de vaccins à ARNm : 1) mettre en place des processus de production de vaccins dans des installations existantes conformes aux BPF qui sont utilisées pour la production d'autres vaccins, d'anticorps monoclonaux, d'insuline, de vaccins vétérinaires et d'autres produits biologiques et injectables, sur la base sur l'approche adoptée par BioNTech à Marburg en Allemagne [47] ou 2) en utilisant des modules préfabriqués pour construire des installations pouvant être rapidement assemblées sur site puis équipées, sur la base de l'approche adoptée par Pfizer à Kalamazoo, Michigan. [48] Pfizer, par exemple, a utilisé des unités modulaires préfabriquées au Texas puis expédiées à Kalamazoo où elles ont été assemblées. [49] Dans les deux cas, le processus de production du vaccin à ARNm a été établi en grande partie sur la base d'équipements à usage unique.

Le nombre exact de lignes de production qui pourraient s'intégrer dans les installations existantes doit être déterminé au cas par cas en tenant compte des détails et des exigences du processus et de l'empreinte de l'installation, du niveau de stérilité/salle blanche des chambres, et les services publics, entre autres. Dans ce rapport, nous avons supposé qu'il était possible de placer trois ou quatre processus de production de vaccins à ARNm à l'échelle du volume de travail du bioréacteur 30L dans une installation existante étant donné que le processus de production d'ARNm est à une plus petite échelle par rapport aux processus de production de vaccins conventionnels pour lesquels le bioréacteur est généralement à l'échelle 2000L.

Pour produire huit milliards de doses du vaccin à ARNm NIH-Moderna Covid-19 en six mois, 55 lignes de production seraient nécessaires, comme le montre le **tableau 3** ci-dessous. Ces 55 lignes de production peuvent être réparties dans 14 installations et réaliseraient un total de 10 175 lots en six mois. Sur les 14 installations, 13 installations contiendraient quatre lignes de production par installation et la dernière installation contiendrait trois lignes de production par installation. Le coût total en capital requis pour construire, équiper, valider et démarrer les 14 installations, avec trois ou quatre lignes de production par installation, pour produire huit milliards de doses de vaccin ARNm-1273 est estimé à 3,19 milliards de dollars.

Pour produire huit milliards de doses du vaccin à ARNm BioNTech Covid-19 en six mois, 17 lignes de production et 3 145 lots seraient nécessaires, comme le montre le **tableau 3** ci-dessous. Ces 17 lignes de production peuvent être réparties dans cinq installations, trois de ces installations auraient trois lignes de production par installation et les deux autres installations contiendraient quatre lignes de production par installation. Le coût total en capital requis pour construire, équiper, valider et démarrer les cinq installations, avec trois ou quatre lignes de production par installation, pour produire huit milliards de doses de vaccin BNT162b2 est estimé à 985 millions de dollars.

Pour produire huit milliards de doses du vaccin à ARNm CureVac Covid-19 en six mois, sept lignes de production et 1 295 lots seraient nécessaires, comme le montre le **tableau 3** ci-dessous. Ces sept lignes de production peuvent être réparties dans deux installations ; l'une de ces installations aurait trois lignes de production et l'autre installation contiendrait quatre lignes de production. Le coût total en capital requis pour construire, équiper, valider et démarrer les deux installations avec trois ou quatre lignes de production par installation pour produire huit milliards de doses de vaccin CVnCoV est estimé à 405,6 millions de dollars.

Placer plus d'une ligne de production dans la même installation peut réduire les coûts globaux liés à l'installation par quantité de produit fabriqué, car certaines ressources liées à l'installation peuvent être partagées entre les lignes de production d'une même installation, par rapport au placement d'une ligne de production dans un établissement dédié. Par conséquent, avoir 3 ou 4 lignes de production contre 1 ligne de production par installation entraînerait une légère diminution des coûts liés aux installations, ce qui a déjà été pris en compte dans le modèle actuel. **Les coûts d'investissement, les coûts d'exploitation annuels et les doses produites par an, exprimés par ligne de production, sont indiqués ci-dessous dans l'annexe du tableau S2.**

Si le processus de production de vaccin à ARNm peut être isolé de l'environnement, et s'il peut être exploité comme un système de production fermé, [50] les coûts d'investissement décrits ci-dessus peuvent être encore réduits. Alternativement, les coûts d'investissement initiaux mentionnés ci-dessus peuvent également être réduits si les processus de production seront mis en place dans des installations existantes qui sont adéquates pour la production de vaccins à ARNm et si les installations répondent aux besoins du processus (par exemple en termes d'utilités et de sécurité) .

TABLEAU 3 : EXIGENCES LIÉES AUX INSTALLATIONS POUR PRODUIRE 8 MILLIARDS DE DOSES DE SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE VACCINALE À ARNM.

Nom de la ressource liée à l'installation	Exigences liées aux installations pour produire 8 milliards de doses d'ARNm-1273*	Exigences liées aux installations pour produire 8 milliards de doses de BNT162b2*	Exigences liées aux installations pour produire 8 milliards de doses de CVnCoV*
Nombre de lignes de production??	55	17	7
Nombre d'installations	14	5	2
Lignes de production par installation	4 lignes de production pour 13 installations ; 3 lignes de production dans 1 usine	4 lignes de production pour 2 installations ; 3 lignes de production pour 3 installations	4 lignes de production pour 1 installations ; 3 lignes de production pour 1 usine
Nombre total de lots requis	10.175	3 145	1 295

**Coûts
d'exploitation
totaux pour la
substance
médicamenteuse**

	17,48 milliards	5,40 milliards	2,22 milliards
--	------------------------	-----------------------	-----------------------

??

**Coûts
d'investissement
totaux**

	3,19 milliards	985 millions	405,6 millions
--	-----------------------	---------------------	-----------------------

* Les valeurs des besoins de production ont été calculées sur la base de la production de 8 milliards de doses de vaccins en 6 mois, car 6 mois supplémentaires sont nécessaires au préalable pour construire, équiper, valider et démarrer la production [51] .

?? Lignes de production à l'échelle du volume de travail du bioréacteur 30L.

¥ Ce coût d'exploitation est calculé pour la période de 6 mois nécessaire pour produire 8 milliards de doses et il inclut les coûts d'investissement annualisés dépendant de l'installation.

4.2. Matériaux utilisés dans le processus de production de la substance médicamenteuse

Les matériaux représentent la principale composante des coûts de production de la substance médicamenteuse du vaccin à ARNm, représentant environ 73 % des coûts de production totaux. Sur la base des connaissances du processus et des contributions d'autres experts, nous estimons qu'il y a des pertes d'ARNm dans le processus de production, y compris 30 % dans la purification en aval, 20 % dans la formulation et les étapes de purification ultérieures, et jusqu'à 5 % dans les processus se produisant à les sites de remplissage et de finition. Cela se traduit par un total d'environ 53 % de pertes dans l'ensemble du processus de production. Par conséquent, les quantités de matières premières utilisées dans le processus de production sont plus élevées afin de tenir compte de ces pertes. Par exemple, la quantité de matières premières entrant dans l' in vitro bioréacteur de transcription sont presque le double de la quantité nécessaire pour produire la quantité d'ARNm équivalente sans tenir compte des pertes.

Certains des matériaux utilisés pour la substance médicamenteuse du vaccin à ARNm sont également nouveaux et manquent d'une chaîne d'approvisionnement diversifiée, avec un nombre limité de fournisseurs fournissant ces matériaux clés. Nous nous concentrons uniquement sur ces matériaux clés. Par exemple, nous n'avons pas modélisé la production d'ADN plasmidique, car il est mieux connu de l'industrie, a déjà été mis à l'échelle par rapport à la production de certains ingrédients clés de la production de vaccins à ARNm (par exemple CleanCap AG) et peut être acheté auprès de divers fournisseurs.

Une liste complète des matériaux et de leurs quantités estimées à utiliser pour la production de substances médicamenteuses est répertoriée dans le **tableau S3** de l'annexe, exprimée par ligne de production et pour produire huit milliards de doses du NIH-Moderna (ARNm-1273), BioNTech-Pfizer (vaccins BNT162b2) et CureVac (CVnCoV). Les coûts estimés de ces matériaux sont répertoriés dans le **tableau S4** , exprimés par ligne

de production et pour la production de 8 milliards de doses de vaccins à ARNm-1273, BNT162b2 et CVnCoV.

4.2.1. Matières premières utilisées dans la réaction de transcription in vitro

Les matières premières clés utilisées dans la réaction de transcription in vitro dont on pense qu'elles sont en quantité limitée comprennent l'analogue de la coiffe 5' (par exemple CleanCap AG) et les nucléotides modifiés. [52] De plus, en raison d'une augmentation soudaine de la demande, les fournisseurs pourraient avoir du mal à produire des quantités suffisantes de l'ARN polymérase T7, de l'ADN matrice linéarisé, de l'enzyme DNase I et de l'inhibiteur de RNase. Cependant, la production de ces composants est basée sur des procédés bien établis et évolutifs (par exemple la fermentation dans Escherichia coli). Si le coiffage en 5' de l'ARNm est effectué par voie enzymatique, les quantités d'enzymes de coiffage doivent être prises en compte au lieu des analogues du capuchon en 5' (par exemple CleanCap AG). Les quantités de ces matériaux nécessaires par ligne de production (à l'échelle du volume de travail du bioréacteur 30L), et les quantités de matériaux ainsi que les coûts nécessaires pour produire 8 milliards de doses sont indiqués ci-dessous dans le **tableau 4**.

TABLEAU 4 : LES MONTANTS ET COÛTS ESTIMÉS DES MATIÈRES PREMIÈRES CLÉS UTILISÉES DANS LA RÉACTION DE TRANSCRIPTION IN VITRO POUR LA PRODUCTION DE VACCINS À ARNM.

Nom du composant pur	Quantité par an par ligne de production* [g/an]	Exigences matérielles clés pour produire 8 milliards de doses d'ARNm-1273		Exigences matérielles clés pour produire 8 milliards de doses de BNT162b2		Exigences matérielles clés pour produire 8 milliards de doses de CVnCoV	
		Les montants [g / 8 milliards de doses]	Frais [USD / 8 milliards de doses]	Les montants [g / 8 milliards de doses]	Frais [USD / 8 milliards de doses]	Les montants [g / 8 milliards de doses]	Frais [USD / 8 milliards de doses]
CleanCap SA	50 972	1 471 906	5.887.608.320	441 572	1 766 282 496	176 629	706 512 998
Désoxyribonucléase I (DNase I)	28	809	426 336	243	127 901	97	51 160
Inhibiteur de l'enzyme RNase	139	4 014	3 411 413	1 204	1 023 424	482	409.370
ARN polymérase T7	185	5,342	728 176 702 1 603		218 453 011	641	87 381 204

ADN modèle linéaire	555	16 027	1 762 928 524	4 808	528 878 557	1 923	211 551 423
1- méthylpseudouridine-5'-triphosphate (mod-UTP)	21 496	620 735	2 931 813 779	186 220	879.544.1 34	0	0

* Ligne de production à l'échelle du volume de travail du bioréacteur 30L, produisant 29162 grammes d'ARNm par an.

Pour plus de détails, voir les tableaux S3 et S4 en annexe.

4.2.2. Matières premières utilisées pour la formulation de nanoparticules lipidiques

Chacun des trois vaccins à ARNm du Covid-19 présentés dans cette étude est formulé dans des nanoparticules lipidiques (LNP). [53] Ces LNP sont des sphères composées de quatre lipides différents avec l'ARNm enfermé à l'intérieur. [54] Les quatre types de lipides constituant ces sphères sont : les lipides ionisables (c'est-à-dire les lipides cationiques), le cholestérol, les phospholipides et les lipides de polyéthylène glycol (PEG). [55] Ces classes de lipides sont cohérentes pour les 3 vaccins à ARNm, comme indiqué dans le **tableau 5**, cependant les lipides individuels varient entre ces vaccins, comme indiqué dans la note de bas de page sous le **tableau 5**. On pense que BioNTech-Pfizer et CureVac utilisent une approche de formulation similaire, basée sur le lipide ionisable (ALC-0315, (4-hydroxybutyl)azanediyl)bis(hexane-6,1-diyl)bis(2-hexyldécanoate)). [56] D'autre part, le candidat NIH-Moderna utilise un lipide ionisable différent ((SM-102, heptadecan-9-yl 8-((2-hydroxyethyl)(6-oxo-6 (undecyloxy)hexyl)amino octanoate) et a une composition lipidique différente.

Le vaccin NIH-Moderna (ARNm-1273) contient 1,93 mg de lipides au total par dose de vaccin. [57] Cependant, la quantité exacte des 4 lipides constitutifs n'est pas divulguée. Ici, la quantité des 4 lipides dans le vaccin à ARNm-1273 a été estimée en supposant les mêmes rapports lipidiques que dans le vaccin BNT162b2. La quantité totale de lipides requise pour produire 8 milliards de doses de l'ARNm-1273 a été estimée à 20,34 tonnes métriques, et plus de la moitié de cette quantité était constituée de lipides ionisables.

Le vaccin BioNTech-Pfizer (BNT162b2) contient 0,77 mg de lipides par dose de vaccin, avec des quantités connues des quatre types de lipides. [58] Le rapport lipide/ARNm est plus élevé dans le vaccin BNT162b2 par rapport au vaccin ARNm-1273. Au total, on estime que 8,13 tonnes métriques de lipides seraient nécessaires pour produire 8 milliards de doses de BNT162b2. Les quantités de lipides ionisables, de phospholipides, de cholestérol et de lipides PEG pour 8 milliards de BNT162b2 ont été estimées à 4,54, 0,95, 2,11 et 0,53 tonnes métriques, respectivement.

La quantité de lipides contenue dans une dose de CureVac (CVnCoV) n'était pas disponible publiquement. Cependant, cela a été estimé sur la base de la similitude de la composition lipidique avec le vaccin BNT162b2 et en tenant compte de la différence dans la quantité d'ARNm par dose de ces deux vaccins. Ainsi, la quantité totale de lipides par dose de CVnCoV a été estimée à 0,31 mg. La quantité totale de lipides nécessaire pour produire 8 milliards de doses de CVnCoV a été estimée à 3,25 tonnes métriques. Les quantités de lipides ionisables, de phospholipides, de cholestérol et de lipides PEG pour 8 milliards de CVnCoV ont été estimées à 1,82, 0,38, 0,84 et 0,21 tonnes métriques, respectivement.

En raison du manque d'informations détaillées concernant les processus de formulation et de purification des différents vaccins, il a été supposé que 32 % des lipides sont perdus au cours des étapes de formulation et de purification pour les trois vaccins. En réalité, le pourcentage de pertes peut différer entre ces trois vaccins en raison des différences de formulation (par exemple microfluidique vs macrofluidique) et des opérations ultérieures de l'unité de purification.

TABLEAU 5 : QUANTITÉS ESTIMÉES DE COMPOSANTS LIPIDIQUES NÉCESSAIRES POUR PRODUIRE 8 MILLIARDS DE DOSES DE VACCIN À ARNM.

Vaccin à ARNm	Nom du lipide	Quantité de lipides par dose [mg]	Quantité de lipides pour 8 milliards de doses [tonnes métriques] *	Réf
NIH-Moderna; ARNm-1273	Lipide ionisable une	1,09	11,48	[59]
	Phospholipide b	0,24	2,49	
	Cholestérol	0,47	4,96	
	PEG lipide c	0,13	1,42	
	Lipides totaux	1,93	20,34	
BioNTech- Pfizer ; BNT162b2	Lipide ionisable ré	0,43	4,54	[60]
	Phospholipide e	0,09	0,95	
	Cholestérol	0,2	2,11	
	PEG lipide F	0,05	0,53	
	Lipides totaux	0,77	8,13	
CureVac; CVnCoV	Lipide ionisable g	0,17	1,82	[61]
	Phospholipide h	0,04	0,38	
	Cholestérol	0,08	0,84	
	PEG lipide je	0,02	0,21	
	Lipides totaux	0,31	3,25	

une heptadécane-9-yl 8-((2-hydroxyéthyl)(6-oxo-6-(undécyloxy)hexyl)amino)octanoate (SM-102); **b** 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC); **c** 1,2-dimyristoyl-rac-glycéro-3-méthoxypolyéthylène glycol-2000 (PEG2000 DMG); **ré** (4-hydroxybutyl)azanediyl)bis(hexane-6,1-diyl)bis(2-hexyldécanoate) (ALC-0315); **e** 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine; **F** 2[(polyéthylène glycol)-2000]-N,N-ditétradéacylacétamide; **g** probablement (4-hydroxybutyl)azanediyl)bis(hexane-6,1-diyl)bis(2-hexyldécanoate) (ALC-0315); **h** 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC); **je** probablement 2[(polyéthylène glycol)-2000]-N,N-ditétradéacylacétamide.

* Il a été supposé que 32% des lipides sont perdus dans le processus de production.

Il convient également de noter qu'environ 17,8 000 tonnes métriques d'eau pour injection (eau purifiée sans RNase) sont nécessaires par an et par ligne de production (**tableau S3**). Cette exigence d'eau pour injection (WFI) doit être prise en compte lors de la conception des utilités et des systèmes de production de WFI. Les besoins totaux en WFI pour produire 8 milliards de doses sont estimés à 514,4 000 tonnes métriques, 154,3 000 tonnes métriques et 61,7 000 tonnes métriques pour les vaccins ARNm-1273, BNT162b2 et CVnCoV respectivement.

Le prix d'achat annuel total estimé des matériaux par ligne de production à l'échelle du volume de travail du bioréacteur de 30 L est de 456,6 millions de dollars par an, ce qui représente environ 73 % des coûts de production totaux. Dans ce montant du coût des matériaux, environ 45% est le prix d'achat de CleanCap AG. Au total, les matériaux sont estimés à 13,2 milliards de dollars, 4 milliards de dollars et 1,6 milliard de dollars pour la production de 8 milliards de doses des vaccins à ARNm-1273, BNT162b2 et CVnCoV respectivement.

4.3. Consommables et équipements utilisés dans le processus de production de la substance médicamenteuse

Le deuxième élément de coût le plus élevé du processus de production de la substance médicamenteuse du vaccin à base d'ARNm est le coût des consommables, représentant environ 24 % des coûts de production totaux. Le processus de production du vaccin à ARNm peut être basé sur des équipements et des consommables à usage unique, qui sont remplacés après chaque lot de production. L'équipement et les consommables à usage unique comprennent :

- Sacs de doublure en plastique à usage unique pour bioréacteurs ;
- Sacs de rangement en plastique à usage unique;
- Tubes en plastique (par exemple en silicone), connecteurs aseptiques à usage unique, colliers de serrage ; et
- Membranes filtrantes jetables, ensembles filtrants à usage unique et colonnes de chromatographie.

Dans certains cas, les membranes filtrantes et certains types de résines de chromatographie peuvent être réutilisés, ce qui permet de réduire les coûts. Cependant, la réutilisation de ces composants doit être validée. Les consommables à usage unique sont généralement maintenus en place par des structures plus permanentes (par exemple, un sac de revêtement de bioréacteur en plastique à usage unique est placé à l'intérieur d'un cadre de support cylindrique en acier qui peut avoir des fenêtres en verre ou en plastique). L'avantage d'utiliser un équipement à usage unique est que le processus peut être assemblé beaucoup plus rapidement par rapport à l'installation d'un équipement en acier inoxydable. Les coûts d'investissement initiaux pour l'équipement à usage unique sont inférieurs à ceux de l'équipement permanent en acier inoxydable, mais les coûts d'exploitation pourraient augmenter dans le cas d'un équipement à usage unique par rapport à l'équipement en acier inoxydable. De plus, comme la production à usage unique

nécessite considérablement moins de nettoyage, elle peut réduire les coûts de main-d'œuvre ainsi que les besoins en eau et en agent de nettoyage, minimiser la validation du nettoyage et augmenter les vitesses de production.

La production de vaccins à ARNm à l'échelle du volume de travail du bioréacteur 30L nécessiterait environ 150 millions de consommables par an sur la base des résultats de modélisation des coûts de processus obtenus avec SuperPro Designer, en utilisant le modèle présenté à la **figure 2**. Le coût des consommables nécessaires pour produire 8 milliards de doses des vaccins à ARNm-1273, BNT162b2 et CVnCoV est estimé à 4,3 milliards de dollars, 1,3 milliard de dollars et 520 millions de dollars, respectivement. Les quantités de résines de chromatographie et de membranes TFF ont également été estimées, en supposant que 5 g d'ARNm peuvent être purifiés par m² de membrane TFF, 50 g d'ARNm peuvent être purifiés par L de support de chromatographie en flux (par exemple Capto Core 700), 1,8 g d'ARNm peuvent être purifiés par L de résine oligo dT [62], et que 5 g/L d'ARNm peut être purifié par L de résine de chromatographie multimodale qui combine la chromatographie par liaison hydrogène et par échange d'anions (par exemple Prima S). Ces valeurs ont été obtenues auprès des fournisseurs de consommables et de discussions avec des experts en bioproduction. Pour TFF, il a également été pris en compte que 3 opérations d'unités TFF différentes ont été utilisées au total pour la purification de l'ARNm et la purification post-formulation. La quantité de ces consommables nécessaires pour produire 8 milliards de doses est indiquée ci-dessous dans le **tableau 6**. Il convient de noter que certains de ces consommables (par exemple les membranes TFF, les résines oligo dT et les résines Prima S) peuvent être réutilisés pour plusieurs lots, ce qui réduirait les quantités requises pour ces consommables. Cependant, la réutilisation de ces consommables doit être rigoureusement testée et validée.

TABLEAU 6 : ESTIMATION DES QUANTITÉS DE CONSOMMABLES NÉCESSAIRES À LA PRODUCTION DE 8 MILLIARDS DE DOSES DE VACCIN ARNM.

Nom des consommables clés et leur unité de mesure pour le montant	Exigences clés en matière de consommables pour produire 8 milliards de doses d'ARNm-1273	Exigences clés en matière de consommables pour produire 8 milliards de doses de BNT162b2	Exigences clés en matière de consommables pour produire 8 milliards de doses de CVnCoV
Membrane de filtration à flux tangentiel [m²]	505.262	151 579	60 631
Flux à travers le support de chromatographie, par exemple Capto Core 700 [L] *	16 842	5 053	2 021
Résine de chromatographie Oligo dT [L] *	467 836	140 351	56 140
Chromatographie	168 421	50 526	20 210

**multimodale,
Chromatographie par
liaison hydrogène et
échange d'anions, p.ex.
Prima S [L] ***

* Sur ces trois types de résines de chromatographie, un ou potentiellement deux peuvent suffire à purifier la substance médicamenteuse de l'ARNm en combinaison avec une filtration à flux tangentiel.

4.4. Main-d'œuvre requise dans le processus de production de la substance médicamenteuse

Le coût de la main-d'œuvre dans le processus de production du vaccin à ARNm représente moins de 3 % des coûts de production totaux. Sur la base des résultats de modélisation obtenus de SuperPro Designer, en utilisant le modèle présenté à la **figure 2**, le besoin annuel total en main-d'œuvre de l'opérateur est de 113 186 heures par ligne de production à l'échelle de volume de travail du bioréacteur de 30 L. Le taux de main-d'œuvre de base pour les opérateurs de processus de production a été supposé à 35 \$ l'heure. Après avoir pris en compte les avantages, les fournitures, la supervision et l'administration, le coût total de la main-d'œuvre a été estimé à 80,5 \$ l'heure.

Le coût de la main-d'œuvre peut varier selon les différents emplacements géographiques, pays et continents, mais le coût de la main-d'œuvre ne devrait pas avoir un impact substantiel sur les coûts de production globaux. Dans l'outil de modélisation SuperPro Designer, il a également été supposé que 60 % des heures de travail sont utilisées directement pour la production du produit et que les 40 % restants sont utilisés pour d'autres activités. [63]

Afin de calculer le nombre de personnes nécessaires pour faire fonctionner le processus de production, le total annuel de 113 186 heures de travail requis par ligne de production a été divisé par le nombre moyen d'heures de travail d'une personne par an (2 760 heures). La valeur a été obtenue en multipliant un nombre élevé de 345 jours de travail par an et par personne (en raison de la forte demande mondiale de vaccins induite par la pandémie) par huit heures de travail par jour et par personne. Cela a entraîné la nécessité d'environ 41 personnes pour exploiter chaque ligne de production. Cependant, Lonza a indiqué qu'il fallait plus de 70 employés par ligne de production. [64] La différence entre les besoins en personnel de Lonza et les valeurs obtenues par le modèle peut être due à la main-d'œuvre nécessaire pour effectuer les tests de contrôle qualité, l'entreposage des matériaux entrants et sortants, la logistique et l'administration. Pour éviter de sous-estimer les besoins en main-d'œuvre, les valeurs indiquées ci-dessous dans le **tableau 7** ont été mises à jour en supposant que 80 employés sont nécessaires par ligne de production. Pour produire 8 milliards de doses des vaccins à ARNm-1273, BNT162b2 et CVnCoV en six mois, environ 6,38 millions d'heures de travail, 1,91 million d'heures de travail et 765,12 000 heures de travail, respectivement, seront nécessaires. Cela se traduit par 4 620 personnes, 1 386 personnes et 554 personnes requises respectivement, comme le montre le **tableau 7** ci-dessous.

TABLEAU 7 : MAIN D'ŒUVRE NÉCESSAIRE À LA PRODUCTION DE 8 MILLIARDS DE DOSES DE VACCIN ARNM.

Nom	ARNm-1273*	BNT162b2*	CVnCoV*
Nombre total d'heures pour produire 8	6 375 988	1 912 796	765 119

milliards de doses

**Nombre total de
personnes pour**

produire 8	4 620	1 386	554
-------------------	--------------	--------------	------------

**milliards de
doses***

**Coûts de main-
d'œuvre totaux**

pour produire 8	514 millions	154 millions	62 millions
------------------------	---------------------	---------------------	--------------------

**milliards de
doses***

* Les valeurs des besoins de production ont été calculées sur la base de la production de 8 milliards de doses de vaccins en 6 mois, car 6 mois supplémentaires sont nécessaires au préalable pour construire, équiper, valider et démarrer la production. [65] La main-d'œuvre nécessaire pour construire, équiper, valider et démarrer le processus de production n'est pas incluse dans cette analyse.

4.5. Autres besoins en ressources pour la production de substances médicamenteuses

Les autres besoins en ressources comprennent : 1) le laboratoire, le contrôle qualité et l'assurance qualité ; 2) les services publics ; 3) ressources de vente ; 4) traitement et élimination des déchets, élimination des produits échoués ; 5) transport et divers. Au total, ceux-ci ont été estimés à moins de 1 % des coûts de production totaux. Parmi ceux-ci, les coûts de laboratoire, de contrôle qualité et d'assurance qualité sont les éléments de coût les plus élevés et ont été supposés représenter 50 % du total des coûts de main-d'œuvre. En outre, l'évaluation des redevances et des droits de licence pour certains composants, y compris les lipides cationiques utilisés dans la formulation LNP, n'entrent pas dans le cadre de ce rapport.

4.6. Exigences de remplissage et de finition

Après la production de la substance médicamenteuse du vaccin à ARNm, cet ingrédient actif est mis dans des sacs en plastique et expédié aux installations de remplissage et de finition, où il est rempli dans des flacons à l'aide de lignes de remplissage aseptiques fonctionnant conformément aux directives cGMP. Le coût du remplissage des flacons dépend principalement de la technologie de remplissage et de la taille du flacon ou du conteneur. Le coût par dose a tendance à diminuer à mesure que la taille du flacon augmente. L'ARNm-1273 NIH-Moderna est rempli dans des flacons à 10 doses, tandis que le vaccin BioNTech-Pfizer BNT162b2 est rempli dans des flacons à 5 doses, qui ont finalement été approuvés comme flacons à 6 doses. Bien que la taille du flacon pour le CVnCoV de CureVac ne soit pas connue, compte tenu de sa thermostabilité, [66] des flacons multidoses plus grands (par exemple des flacons de 10 doses ou plus) seraient plus rentables. Le coût de production de remplissage et de finition (y compris le coût du flacon) a été estimé à 0,27 \$ par dose et 0,37 \$ par dose pour le remplissage dans des flacons de 10 doses et des flacons de 5 doses, respectivement. Les estimations de coûts ont été obtenues à l'aide de l'outil de modélisation de bioprocédés SuperPro Designer. Le remplissage de huit milliards de doses de vaccin à ARNm-1273 dans des flacons de 10 doses coûterait 2,16 milliards de dollars. Le remplissage de huit milliards de doses de

vaccin BNT162b2 dans des flacons de 5 doses (ou 6 doses) est estimé à 3,04 milliards de dollars, comme le montre le **tableau 8** ci-dessous .

Les auteurs ont estimé qu'environ 15 lignes de remplissage de flacons sont nécessaires pour remplir huit milliards de doses de vaccin dans des flacons de 10 doses en six mois. Pour remplir huit milliards de doses de vaccin dans des flacons de 5 doses en 6 mois, environ 25 lignes de remplissage de flacons sont nécessaires. Pour ces estimations, un taux de remplissage de 400 flacons par minute et 5 % de pertes dans le remplissage et la finition ont été supposés à 60 % d'efficacité globale de l'équipement (OEE). La quantité de flacons en verre vides nécessaires pour 8 milliards de doses de vaccin est de 842,1 millions de flacons et de 1,684 milliard de flacons pour les flacons 10 doses et 5 doses, respectivement, après avoir pris en compte les 5 % de pertes au remplissage et à la finition.

TABLEAU 8 : BESOINS CLÉS EN RESSOURCES DE REMPLISSAGE ET DE FINITION POUR PRODUIRE 8 MILLIARDS DE DOSES DE VACCIN À ARNM.

Nom de la ressource de remplissage et de finition	Exigences de remplissage et de finition pour la production de vaccins à ARNm-1273	Exigences de remplissage et de finition pour la production de vaccins BNT162b2	Exigences de remplissage et de finition pour la production de vaccins CVnCoV
Doses par flacon	dix	6	dix**
Nombre total de lignes de remplissage pour produire 8 milliards de doses*	15	25	15
Nombre de flacons en verre vides pour produire 8 milliards de doses, avec 5% de pertes	842,1 millions	1,684 milliard	842,1 millions
Coûts d'exploitation totaux de remplissage et de finition pour la production de 8 milliards de	2,16 milliards	3,04 milliards	2,16 milliards

doses***

* Les valeurs des besoins de production ont été calculées sur la base de la production de 8 milliards de doses de vaccin en 6 mois.

** La taille du flacon pour le CVnCoV de CureVac n'est pas disponible publiquement et elle a été supposée à 10 doses par flacon, en raison de la thermostabilité plus élevée de ce vaccin [67] .

*** Comprend le coût des flacons en verre vides, cependant, le coût de la substance médicamenteuse n'est pas inclus dans cette estimation. Cela comprend le coût en capital annualisé des installations de remplissage et de finition.

5. Conclusion

Dans ce rapport, nous montrons une voie à suivre pour établir une capacité de production de vaccins à ARNm distribué pour la riposte mondiale à une pandémie. Ceci peut être réalisé rapidement en réaffectant les installations existantes, en installant des équipements de production à usage unique, en validant le processus et en démarrant la production - le tout possible dans les six mois. Ensuite, dans les six mois restants, la production de huit milliards de doses de vaccins pourra être réalisée si des ressources suffisantes sont mobilisées. Le nombre d'installations, la quantité de matériaux, de consommables et de main-d'œuvre nécessaires pour produire huit milliards de doses de vaccins dépendent des trois vaccins à ARNm présentés dans cette étude. Le vaccin à ARNm-1273 est le plus gourmand en ressources à produire, suivi respectivement du vaccin BNT162b2 et du vaccin CVnCoV.

Afin de produire huit milliards de doses du vaccin NIH-Moderna mRNA-1273 en six mois, 55 lignes de production à l'échelle du volume de travail du bioréacteur de 30 L sont nécessaires. Ces 55 lignes de production peuvent être réparties dans 14 usines de fabrication réparties géographiquement, avec trois ou quatre lignes de production par usine. La production de huit milliards de doses du vaccin BioNTech/Pfizer BNT162b2 en six mois, nécessite 17 lignes de production, qui peuvent être placées dans un total de cinq installations, avec trois ou quatre lignes de production par installation. L'objectif de production de huit milliards de vaccins CureVac CVnCoV peut être atteint en six mois avec sept lignes de production, hébergées dans deux installations avec trois ou quatre lignes de production par installation.

annexe

Méthodes complémentaires : Modélisation technico-économique

La modélisation de la production de substances médicamenteuses (alias fabrication primaire) ainsi que la modélisation de la fabrication de produits médicamenteux (alias remplissage et finition, fabrication secondaire) ont été réalisées à l'aide de SuperPro Designer Version 11, Build 2 d'Intelligen, Inc. Les paramètres d'entrée et les hypothèses pour La modélisation technico-économique de la substance médicamenteuse et du produit médicamenteux dans SuperPro Designer est répertoriée dans le **tableau S1** au dessous de. La plupart de ces paramètres répertoriés dans le tableau S1 ont été conservés aux valeurs par défaut de SuperPro Designer, car ces valeurs par défaut sont représentatives du processus de production biopharmaceutique et de la modélisation des coûts. Le coût de construction dans les coûts directs utilisés pour les calculs CapEx est passé de la valeur par défaut à 250 % du coût total d'achat d'équipement (TEPC), car cette valeur est plus représentative des processus de production BPF qui ont des coûts d'installation plus élevés. La mise à jour de ce coût de construction à 250% du TEPC a été recommandée par Demetri Petrides d'Intelligen, Inc, qui a développé SuperPro Designer. La période de coût du fonds de roulement a été réduite de la valeur par défaut à 10 jours car la

production de vaccins à ARN est plus rapide par rapport à la production biopharmaceutique conventionnelle à base de cellules pour laquelle la valeur de la période de coût du fonds de roulement par défaut était représentative. Les coûts de contrôle qualité (CQ) et d'assurance qualité (AQ) en laboratoire ont été portés à 50 % des coûts totaux de main-d'œuvre (TLC) car il s'agit d'une nouvelle technologie et les tests de qualité sont susceptibles d'être plus coûteux que les technologies plus établies. L'impact du QC/QA sur le coût par dose a été fixé à 50 % de la CCM, l'impact sur le coût par dose a été minime. Tous les processus de production ont été modélisés pour fonctionner 345 jours par an. Le temps entre les lots consécutifs (c'est-à-dire le temps mort du cycle) a été fixé à 3 heures pour les modèles de processus de production à l'échelle 30L. Le nombre de campagnes par an a été fixé à 1 dans tous les modèles de fabrication de substances médicamenteuses et de produits médicamenteux. Le coût de la main-d'œuvre pour les processus de production de substances médicamenteuses (fonctionnés en mode batch) a été calculé à partir de l'estimation détaillée de la main-d'œuvre, en fonction du taux de main-d'œuvre de base, des prestations, des fournitures d'exploitation, du coût de supervision et du coût d'administration.

TABLEAU S1 : PARAMÈTRES D'ENTRÉE ET HYPOTHÈSES UTILISÉES POUR LA MODÉLISATION TECHNIQUE-ÉCONOMIQUE DANS SUPERPRO DESIGNER.

Utilisation

des paramètres	Classe de paramètres	Le nom du paramètre	Valeur	Unité
Calcul des CapEx	Coût direct (CC)	Coût de la tuyauterie	35	% de TEPC
		Coût de l'instrumentation	40	% de TEPC
		Coût d'isolation	03	% de TEPC
		Coût des installations électriques	dix	% de TEPC
		Coût des bâtiments	250	% de TEPC
		Coût d'amélioration de la cour	15	% de TEPC
		Coût des installations auxiliaires	40	% de TEPC
		Coût d'achat d'équipement non répertorié (UEPC)	30	% de TEPC
		Coût d'installation des équipements non répertoriés	50	% de l'UEPC
		Coût indirect (CI)	Coût indirect (CI)	Coût d'ingénierie
Coût de construction	35			% de DC

Autre coût (OC)	Honoraires de l'entrepreneur	5	% de (IC + DC)	
	Contingence	dix	% de (IC + DC)	
	Fonds de roulement – pour couvrir les dépenses de	10 ARNm et ARNsa	jours	
	Frais de démarrage et de validation	30	% de DFC	
Divers	R&D en amont	0	DOLLARS AMÉRICAINS \$	
	Redevances initiales	0	DOLLARS AMÉRICAINS \$	
Calcul des dépenses d'exploitation	Maintenance : multiplicateurs spécifiques à l'équipement			
	Amortissement : contribution du coût d'achat non amorti de chaque équipement			
	Dépend de l'installation	Assurance	1	% de DFC
		Taxes locales	2	% de DFC
		Dépenses d'usine	5	% de DFC
	Taux de base de la main-d'œuvre de l'opérateur (BOLR)	35	USD × heure- 1	
	Facteur d'avantages	40	% de BOLR	
	Facteur de fournitures d'exploitation	dix	% de BOLR	
	La main d'oeuvre	Facteur de surveillance	20	% de BOLR
		Facteur administratif	60	% de BOLR
Taux forfaitaire de main-d'œuvre de l'opérateur		80,5	USD × heure- 1	
Taux de main-d'œuvre de base ajusté de l'opérateur*		80,5	USD × heure- 1	
	Utilisation directe du temps de travail - batch	60	%	

	Utilisation directe du temps de travail – continue	70	%
Laboratoire, QC, AQ	Laboratoire, contrôle qualité, assurance qualité	50	% CCM
	Électricité standard	0,1	US\$× (kW×h) ⁻¹
	Eau glacée	0,4	\$ US × tonne- 1
Utilitaires	Eau refroidie	0,1	\$ US × tonne- 1
	Fumer	12	\$ US × tonne- 1
	Eau pour injection	0,12	\$ US × kg-1
	R&D fixe	0	\$ US × an-1
	R&D variable	0	\$ US × g MP- 1
Divers	Validation du processus en cours	0	\$ US × an-1
	Autre fixe	0	\$ US × an-1
	Autre variable	0	\$ US × g MP- 1
Évaluation économique globale	Période de construction	20	mois
	Période de démarrage	4	mois
	Durée de vie du projet	20	années
Valorisation du temps	Inflation	4	%
	Intérêt VAN – Faible	7	%
	Intérêt VAN – Moyen	9	%
	Intérêt VAN – Élevé	11	%
Financement	Intérêts d'emprunt pour DFC	9	%
	Intérêts d'emprunt pour le fonds de roulement	12	%
	Intérêts d'emprunt pour la R&D initiale	12	%

	Intérêts d'emprunt pour les redevances initiales	12	%
	Durée du prêt pour DFC	dix	années
	Durée du prêt pour le fonds de roulement	6	années
	Durée du prêt pour la R&D initiale	6	années
	Période de prêt pour les redevances initiales	6	années
	Dépense DFC pour 1st année	30	% de DFC
	Dépense DFC pour 2sd année	40	% de DFC
	Dépense DFC pour 3rd année	30	% de DFC
	Dépense DFC pour 4e année	0	% de DFC
	Dépense DFC pour 5e année	0	% de DFC
	Durée d'amortissement linéaire	dix	années
	Valeur de récupération	5	% de DFC
	Capacité d'exploitation pour chaque année	100	%
Niveau de production	Taux d'échec du produit	5	%
	Coût d'élimination	0	\$ US × g MP- 1
	Impôt sur le revenu	40	%
	Frais fixes de publicité et de vente	0	\$ US × an-1
Divers	Frais de publicité et de vente variables	0	\$ US × g MP- 1
	Frais de redevances de fonctionnement variables	0	\$ US × g MP- 1

Abréviations utilisées dans le tableau S1 : CapEx – dépenses en capital ; OpEx – dépenses d'exploitation ; TEPC – coût total d'achat de l'équipement ; UEPC – coût d'achat d'équipement non répertorié ; DFC – capital fixe direct ; CD – coût direct ; IC – coût indirect ; OC – autre coût ; TLC – coûts totaux de la main-d'œuvre ; BOLR – taux de main-d'œuvre de base de l'opérateur ; g MP – gramme de produit principal.

*calculé en fonction des prestations, des fournitures de fonctionnement, des frais de supervision et des frais d'administration.

Résultats supplémentaires

TABLEAU S2 . LES COÛTS ESTIMÉS ET LES DOSES PRODUITES PAR AN ET PAR LIGNE DE PRODUCTION DE SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE POUR LES VACCINS NIH-MODERNA (ARNM-1273), BIONTECH-PFIZER (BNT162B2) ET CUREVAC (CVNCOV).

Nom de l'indication	Montant par ligne de production pour la production de la substance médicamenteuse du vaccin ARNm-1273 *	Montant par ligne de production pour la production de la substance médicamenteuse du vaccin BNT162b2 *	Montant par ligne de production pour la production de la substance médicamenteuse du vaccin CVnCoV *
Coût en capital, CapEx [USD]	57 947 000	57 947 000	57 947 000
Coût d'exploitation, OpEx [USD/an]	635 690 000	635 690 000	635 690 000
Doses par an	291 620 000	972 066 667	2 430 166 667

* Basé sur la production à l'échelle du volume de travail du bioréacteur de 30 L, produisant 29162 grammes d'ARNm par an.

TABLEAU S3 : QUANTITÉS ESTIMÉES DE MATIÈRES PREMIÈRES UTILISÉES DANS LE PROCESSUS DE PRODUCTION DE LA SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE DU VACCIN ARNm-LNP SUR LA BASE DU PROCESSUS DE FABRICATION ILLUSTRÉ À LA FIGURE 2. **

Nom du composant pur	Quantités de matières par an par ligne de production*	Quantité matérielle pour produire 8 milliards de doses d' ARNm-1273	Quantité matérielle pour produire 8 milliards de doses de BNT162b2	Quantité matérielle pour produire 8 milliards de doses de CVnCoV

[g/an]

		[g / 8 milliards de doses]	[g / 8 milliards de doses]	[g / 8 milliards de doses]
Acide acétique	9 926 646	286 649 349	85 994 805	34 397 922
Adénosine-5'- triphosphate (ATP)	22 519	650 276	195 083	78 033
Chlorure de calcium (CaCl ₂)	5 977	172 596	51 779	20 712
Cholestérol	187 675	5 419 445	1 625 834	650 333
Acide citrique	1 357 085	39 188 214	11 756 464	4.702.586
CleanCap SA	50 972	1 471 906	441 572	176 629
cytidine-5'-triphosphate (CTP)	21 452	619 464	185 839	74 336
Désoxyribonucléase I (DNase I)***	28	809	243	97
Phosphate disodique (Na ₂ HPO ₄)	17 130 535	494 674 304	148 402 291	59 360 916
Dithiothréitol (DTT)	18 193	525 355	157 606	63 043
Alcool éthylique (éthanol)	93 049 356	2 686 963 682	806.089.105	322.435.642
Guanosine-5'- triphosphate (GTP)	23 229	670 778	201 233	80 493
Lipide ionisable	434 380	12.543.486	3 763 046	1 505 218
ADN modèle linéaire	555	16 027	4 808	1 923
Chlorure de magnésium (MgCl ₂)	30 890	892 003	267 601	107 040
Phosphate monopotassique (KH ₂ PO ₄)	31 146	899 395	269 819	107 927
Phospholipide	94 139	2 718 429	815 529	326 211
Lipide de polyéthylène glycol (PEG)	53 576	1 547 101	464 130	185 652
Chlorure de potassium (KCl)	30 119 051	869.740.530	260 922 159	104 368 864
Pyrophosphatase***	888	25 643	7 693	3 077
Inhibiteur de l'enzyme	139	4 014	1 204	482

RNase

L'acétate de sodium	46 324 346	1 337 696 902	401 309 071	160 523 628
Chlorure de sodium (NaCl)	124 585 712	3 597 631 384	1 079 289 415	431 715 766
Citrate de sodium	7 291 590	210 557 476	63 167 243	25 266 897
Hydroxyde de sodium (NaOH)	8 795 066	253 972 987	76 191 896	30 476 758
spermidine	3 225	93 128	27 938	11 175
Saccharose	761 772	21 997 505	6 599 252	2 639 701
ARN polymérase T7***	185	5,342	1 603	641
Chlorhydrate de Tris (Tris HCl)	272.325	7 863 863	2.359.159	943 664
Eau pour injection (WFI), sans RNase	17 811 917 463	514 350 419 836	154 305 125 951	61 722 050 380
1-méthylpseudouridine- 5'-triphosphate (mod- UTP)	21 496	620 735	186 220	0

* Ligne de production à l'échelle du volume de travail du bioréacteur 30L, produisant 29162 grammes d'ARNm par an.

** Pour calculer les besoins en matériaux pour produire 8 milliards de doses et 5 % de pertes supplémentaires ont été supposées se produire dans le processus de remplissage et de finition. Il s'agit de la liste de tous les matériaux utilisés dans le processus de production, y compris les matériaux utilisés pour le nettoyage.

*** La quantité d'enzymes requise dépend de l'activité spécifique des enzymes et cela peut varier d'un fournisseur à l'autre.

TABLEAU S4 : COÛT ESTIMÉ DES MATIÈRES PREMIÈRES UTILISÉES DANS LE PROCESSUS DE PRODUCTION DE LA SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE DU VACCIN ARNM-LNP SUR LA BASE DU PROCESSUS DE FABRICATION ILLUSTRÉ À LA FIGURE 2. **

Nom de la solution ou du matériau	Quantités de matières par an par ligne de production n*	Coût matériel annuel par ligne de production n*	Coûts matériels pour produire 8 milliards de doses d' ARNm-1273	Coûts matériels pour produire 8 milliards de doses de BNT162b	Coûts matériels pour produire 8 milliards de doses de CVnCoV
-----------------------------------	---	---	---	---	--

	[kg/an]	[USD/an]	[USD / 8 milliards de doses]	[USD / 8 milliards de doses]	[USD / 8 milliards de doses]
0,1 M de CaCl ₂ Solution	23	133	3 841	1 152	461
0,1 M de solution de spermidine	221	27 112	782,907	234 872	93 949
1M de solution TNT	126	109 170	3 152 476	945 743	378 297
1 MgCl ₂ Solution	66	204	5 891	1 767	707
1 M de solution de NaOH	13 616	1 571	45 365	13.610	5 444
Solution de Tris HCl 1 M	961	98 887	2 855 536	856.661	342 664
1 mg/ml de solution de matrice d'ADN	552	61 050 086	1 762 928 524	528 878 557	211 551 423
Solution d'ATP 100 mM	442	5 549 985	160 265 571	48 079 671	19 231 868
Solution CleanCap AG 100 mM	449	203 887 446	5.887.608.32 0	1 766 282 496	706 512 998
Solution CTP 100 mM	442	5 538 693	159 939 494	47 981 848	19 192 739
Solution GTP 100 mM	442	5 549 984	160 265 542	48 079 663	19 231 865
Solution mod- UTP 100 mM	442	101 528 497	2 931 813 779	879.544.134	351 817 654
Solution de KCl 250 mM	1 621 076	551 973	15 939 190	4 781 757	1 912 703
Cholestérol	188	4 691 877	135 486 194	40 645 858	16 258 343
DNase I	11	14 764	426 336	127 901	51 160
Alcool éthylique	93 049	744 395	21 495 714	6 448 714	2 579 486

Lipide ionisable	434	21 719 000	627 174 294	188 152 288	75 260 915
Tampon de citrate de sodium	405 377	200 225	5.781.849	1 734 555	693 822
Solution PBS	15 573 214	1 877 842	54 225 988	16 267 796	6 507 119
PEG lipide	54	1 071 520	30 942 023	9 282 607	3 713 043
Phospholipide	94	1 412 086	40 776 465	12 232 939	4 893 176
Solution de pyrophosphatase	468	14.714.660	424 911 667	127 473 500	50 989 400
Solution d'inhibiteur de l'enzyme RNase	276	118 137	3 411 413	1 023 424	409.370
L'acétate de sodium	330 888	766 536	22 135 074	6 640 522	2 656 209
Saccharose	762	3 809	109 992	32 997	13 199
Solution d'ARN polymérase T7	184	25 216 706	728 176 702	218 453 011	87 381 204
Tampon Tris-HCl 1x	102 680	162 239	4.684.936	1 405 481	562.192
Eau pour injection (WFI), sans RNase	6 178	741	21 398	6 419	2 568
LE TOTAL	18 152 715	456 608 278	13 185 366 482	3 955 609 944	1 582 243 978

* Ligne de production à l'échelle du volume de travail du bioréacteur 30L, produisant 29162 grammes d'ARNm par an.

** Pour calculer les besoins en matériaux pour produire 8 milliards de doses et 5 % de pertes supplémentaires ont été supposées se produire dans le processus de remplissage et de finition. Il s'agit de la liste des matériaux utilisés dans le processus de production qui entrent en contact direct avec le produit d'ARNm, à l'exclusion des matériaux auxiliaires (par exemple, les matériaux utilisés pour le nettoyage).

En plus de ces coûts, il pourrait également y avoir des coûts de licence supplémentaires pour l'utilisation des lipides dans l'étape de formulation LNP, en particulier pour le lipide ionisable.

Remerciements

Ce rapport a été rédigé par le Dr Zoltán Kis et Zain Rizvi. Il a été édité par Peter Maybarduk, Rhoda Feng et Josephine Fonger chez Public Citizen.

Le Dr Kis est chercheur associé, Centre for Process Systems Engineering, Department of Chemical Engineering, Imperial College London. Son travail sur ce rapport utilise des outils et des ensembles de données qu'il a développés précédemment dans le cadre de travaux financés par le ministère de la Santé et des Affaires sociales à l'aide d'un financement du Royaume-Uni, géré par le Conseil de recherche en génie et en sciences physiques (EPSRC, numéro de subvention : EP/R013764/1) .

M. Rizvi est chercheur en droit et politique au sein du programme Public Citizen's Access to Medicines.

Public Citizen a commandé cette analyse au Dr Kis dans le cadre d'un projet de conseil. Le Dr Kis remercie chaleureusement le professeur Nilay Shah (Imperial College London, Royaume-Uni), le Dr Cleo Kontoravdi (Imperial College London, Royaume-Uni) et John Liddell (Centre for Process Innovation, Royaume-Uni).

Les références

[1] BioNTech, « BioNTech va acquérir un site de fabrication GMP pour étendre sa capacité de production de vaccins COVID-19 au premier semestre 2021 », BioNTech SE , 2020 <<https://investors.biontech.de/news-releases/news-release-details/biontech-acquire-gmp-manufacturing-site-expand-covid-19-vaccine>> [consulté le 20 novembre 2020].

[2] Erika Solomon, "'Where the Magic Happens' — inside BioNTech's Innovative Vaccine Plant', Financial Times , 2021 <<https://www.ft.com/content/cf5d6113-3698-4cc7-9d5b-8f0f29fd6a35>> [consulté 14 mai 2021].

[3] BioNTech, « BioNTech va acquérir un site de fabrication GMP pour étendre sa capacité de production de vaccins COVID-19 au premier semestre 2021 » ; Technologie pharmaceutique, « Installation de fabrication de vaccins COVID-19 de BioNTech, Marburg », Verdict Media Limited , 2021 ; James; Krellenstein et Christian Urrutia, Hit Hard, Hit Fast, Hit Globally – A Model for Global Vaccine Access (New York, NY, USA, 2021) ; BioNTech, 'BioNTech Provides Update on Vaccine Production Status at Marburg Manufacturing Site', BioNTech SE , 2021 [consulté le 14 mai 2021].

[4] Ce rapport s'appuie sur des travaux déjà publiés par l'un des auteurs. Zoltán Kis, Cleo Kontoravdi, Robin Shattock et autres, « Ressources, échelles de production et temps requis pour la production de vaccins à ARN pour la demande mondiale en cas de pandémie », Vaccins , 2021, 1-14 <<https://doi.org/10.3390/vaccines9010003> > ; Zoltán Kis, Cleo Kontoravdi, Antu K Dey et autres, « Développement rapide et déploiement de vaccins à haut volume pour la réponse à la pandémie », Journal of Advanced Manufacturing and Processing , 2.3 (2020), e10060 <<https://doi.org/10.1002/amp2.10060>>. Les modèles de bioproduction qui y sont présentés ont été mis à jour pour inclure les derniers développements dans ce domaine en évolution rapide. Krellenstein et Urrutia.

[5] La Banque mondiale estime que 5 milliards de personnes vivent dans des pays à revenu faible et intermédiaire, à l'exclusion de la Chine (6,4 milliards – 1,4 milliard). En supposant que l'immunité collective est de 80%, 4 milliards de personnes ont besoin de vaccins. Avec un vaccin à deux doses, cela signifie que 8 milliards de doses sont nécessaires.

[6] Le candidat CureVac est toujours en essais cliniques et n'a pas reçu d'autorisation d'utilisation en urgence.

[7] Si Moderna recevait l'autorisation réglementaire pour une dose d'ARNm inférieure de 50 µg, cela pourrait réduire considérablement les coûts.

[8] Technologie pharmaceutique ; Krellenstein et Urrutia.

[9] Organisation mondiale de la santé, 6e réunion du Conseil de facilitation de l'accélérateur d'accès aux outils COVID-19 (ACT)

< [https://www.who.int/news-room/events/detail/2021/05/12/default-calendar/6e-access-to-covid-19-tools-\(act\)-accelerator-facilitation-council-meeting](https://www.who.int/news-room/events/detail/2021/05/12/default-calendar/6e-access-to-covid-19-tools-(act)-accelerator-facilitation-council-meeting) > (à 45:51)

[10] US Food and Drug Administration (FDA), 'Current Good Manufacturing Practice (CGMP) Regulations, 21 CFR Part 210, 211, 600, <<https://www.fda.gov/drugs/pharmaceutical-quality-resources/current-good-manufacturing-practice-cgmp-regulations>> [consulté le 27 avril 2021] ; Organisation mondiale de la Santé, Annexe 2 – Bonnes pratiques de fabrication de l'OMS pour les produits pharmaceutiques (Genève, Suisse, 2016) <<https://www.who.int/publications/m/item/annex-2-WHO-gmp-for-biological-products>> ; ICH Expert Working Group, ICH Harmonised Tripartite Guideline on Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients Q7 (Genève, Suisse, 2000) <https://database.ich.org/sites/default/files/Q7_Guideline.pdf>.

[11] Zoltán Kis, Cleo Kontoravdi, Robin Shattock et autres, « Ressources, échelles de production et temps requis pour la production de vaccins à ARN pour la demande mondiale en cas de pandémie », *Vaccins*, 2021, 1-14 <<https://doi.org/10.3390/vaccins9010003>> ; Zoltán Kis, Cleo Kontoravdi, Antu K Dey et autres, « Développement rapide et déploiement de vaccins à haut volume pour la réponse à la pandémie », *Journal of Advanced Manufacturing and Processing*, 2.3 (2020), e10060 <<https://doi.org/10.1002/amp2.10060>>.

[12] EP Wen, RJ Ellis et NS Pujar, *Vaccine Development and Manufacturing*, Wiley Series in Biotechnology and Bioengineering (Hoboken, New Jersey, États-Unis : John Wiley & Sons, Inc., 2015) <<https://doi.org/10.1002/9781118870914>>; Kis, Shattock, Shah et autres.

[13] Wen, Ellis et Pujar ; Kis, Shattock, Shah et autres ; Joanna Sugden, « Le vaccin Covid-19 d'Oxford-AstraZeneca aide le Royaume-Uni à mener la course pour atteindre les foyers de soins », *The Wall Street Journal*, 2021 <<https://www.wsj.com/articles/oxford-astrazenecas-covid-19-vaccine-help-uk-lead-race-to-reach-nursing-homes-11611138601>> [consulté le 28 avril 2021].

[14] DL Nelson et MM Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*, 6e édition (Macmillan Learning, 2012) <<https://books.google.co.uk/books?id=n9e1NAEACAAJ>> ; Wen, Ellis et Pujar ; Deutsche Welle, 'AstraZeneca COVID Vaccine's Complex EU Supply Chain', *Deutsche Welle – Business*, 2021 <<https://www.dw.com/en/astrazeneca-covid-vaccine-oxford/a-56427963>> [consulté le 12 mai 2021] ; Jenny ; Strasbourg et Laurence Norman, 'Behind AstraZeneca's Covid-19 Vaccine Stumble', *The Wall Street Journal*, 2021 <<https://www.wsj.com/articles/behind-astrazenecas-covid-19-vaccine-stumble-11611871968>> [consulté le 13 mai 2021].

[15] Kis, Kontoravdi, Dey et autres ; Kis, Kontoravdi, Shattock et autres.

[16] Alice Park et Aryn Baker, 'Exclusive: Inside the Facilities Making the World's Most Prevalent COVID-19 Vaccine', *Time*, 2021 <<https://time.com/5955247/inside-biontech-vaccine-facility/>> [consulté le 27 avril 2021].

[17] Sugden ; Wen, Ellis et Pujar.

[18] Kis, Kontoravdi, Dey et autres ; Kis, Shattock, Shah et autres.

[19] Wen, Ellis et Pujar ; Parc et Boulanger.

[20] Parc et Boulanger.

[21] Organisation mondiale de la santé, *Surveillance environnementale des salles blanches dans Installations de fabrication de vaccins* (Genève, Suisse, 2016) <<https://www.who.int/publications/m/item/annex-2-WHO-gmp-for-biological-products>> (en notant les différences dans les exigences de salle blanche pour et systèmes fermés)

[22] Norbert Pardi et autres, « Vaccins à ARNm — une nouvelle ère en vaccinologie », *Nature Reviews. Drug Discovery*, 17.4 (2018), 261–79 <<https://doi.org/10.1038/nrd.2017.243>>.

- [23] Hopkins Jared, « Pfizer lève les objectifs de production de vaccins Covid-19 pour 2021, 2022 », The Wall Street Journal <<https://www.wsj.com/articles/pfizer-lifts-covid-19-vaccine-production-objectifs-pour-2021-2022-11620425904>>.
- [24] Ugur Sahin et autres, « Le vaccin COVID-19 BNT162b1 suscite des réponses d'anticorps humains et de cellules T TH1 », Nature , 586.7830 (2020), 594–99 <<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2814-7>> ; Katalin Karikó et autres, « L'incorporation de pseudouridine dans l'ARNm produit un vecteur non immunogène supérieur avec une capacité de traduction accrue et une stabilité biologique. », Thérapie moléculaire : The Journal of the American Society of Gene Therapy , 16.11 (2008), 1833–40 <<https://doi.org/10.1038/mt.2008.200>>.
- [25] Bancel et autres ; Scorza Francesco Berlanda et autres ; Heartlein et autres; Funkner et autres; Kis, Shattock, Shah et autres ; Kis, Kontoravdi, Dey et autres ; Centre for Process Innovation Limited; Kis, Kontoravdi, Shattock et autres ; Gagnon, Purification of Nucleic Acids – A Handbook for Purification of DNA Plasmids and MRNA for Gene Therapy and Vaccines ; Gagnon, 'Une nouvelle piste pour la purification de l'ARN messenger'.
- [26] Bancel et autres ; Scorza Francesco Berlanda et autres ; Heartlein et autres; Funkner et autres; Kis, Shattock, Shah et autres ; Kis, Kontoravdi, Dey et autres ; Centre for Process Innovation Limited; Kis, Kontoravdi, Shattock et autres ; Gagnon, Purification of Nucleic Acids – A Handbook for Purification of DNA Plasmids and MRNA for Gene Therapy and Vaccines ; Gagnon, 'Une nouvelle piste pour la purification de l'ARN messenger'.
- [27] Demetri Petrides, Guide de l'utilisateur de SuperPro Designer - Un outil de simulation complet pour la conception, la modernisation et l'évaluation de produits chimiques spécialisés, biochimiques, pharmaceutiques, de produits de consommation, alimentaires, agricoles, de traitement des minéraux, d'emballage ET de purification de l'eau, des eaux usées (Scotch Plains, NJ, États-Unis, 2013) <http://www.intelligen.com/downloads/SuperPro_ManualForPrinting_v10.pdf (consulté le 22 mars 2020)> ; Demetri Petrides, « Bioprocess Design and Economics », dans Bioseparations Science and Engineering , 2e édition (Oxford, Royaume-Uni : Oxford University Press, 2015), pp. 1–83 <http://www.intelligen.com/downloads/BioProcessDesignAndEconomics_March_2015.pdf (consulté le 12.Mai.2020)> ; Kis, Kontoravdi, Shattock et autres.
- [28] Cytiva, CaptoMTChromatographie Core 700 (Uppsala, Suède, 2020) <<https://cdn.cytivalifesciences.com/dmm3bwsv3/AssetStream.aspx?mediaformatid=10061&destinationid=10016&assetid=16124>> ; Avis de propriété intellectuelle, The Biopharma et GE Healthcare, CaptoMTNoyau 700 dans le traitement des vaccins (Uppsala, Suède, 2020) <<https://cdn.cytivalifesciences.com/dmm3bwsv3/AssetStream.aspx?mediaformatid=10061&destinationid=10016&assetid=17547>>.
- [29] Michael D Buschmann et autres, « Nanomaterial Delivery Systems for MRNA Vaccines », Vaccines , 2021 <<https://doi.org/10.3390/vaccines9010065>>.
- [30] Buschmann et autres ; Amanda Sealy, « Manufacturing Moonshot : Comment Pfizer fabrique ses millions de doses de vaccins contre le Covid-19 », CNN , 2021 <<https://edition.cnn.com/2021/03/31/health/pfizer-vaccine-manufacturing/index.html>> [consulté le 27 avril 2021].
- [31] Parc et Boulanger.
- [32] Buschmann et autres.
- [33] Parc et Boulanger.
- [34] BioNTech, « Next Generation Immunotherapy » (Mayence, Allemagne : BioNTech SE, 2021), pp. 1–59 <<https://investors.biontech.de/static-files/53947c63-dd5c-44d3-8543-87c1ecad96a1>>.
- [35] BioNTech, « BioNTech va acquérir un site de fabrication GMP pour étendre sa capacité de production de vaccins COVID-19 au premier semestre 2021 » ; Technologie

pharmaceutique ; Krellenstein et Urrutia ; BioNTech, « BioNTech fournit une mise à jour sur l'état de la production de vaccins sur le site de fabrication de Marburg ».

[36] Sealy.

[37] FDA, autorisation d'utilisation d'urgence des vaccins pour prévenir le COVID-19 ; US Food and Drug Administration (FDA), <<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/emergency-use-authorization-vaccines-prevent-covid-19>>.

[38] FDA, autorisation d'utilisation d'urgence des vaccins pour prévenir le COVID-19 ; US Food and Drug Administration (FDA), <<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/emergency-use-authorization-vaccines-prevent-covid-19>>.

[39] Technologie pharmaceutique; Krellenstein et Urrutia.

[40] Sealy; Krellenstein et Urrutia.

[41] L'échelle des processus de production a été exprimée en fonction du volume de travail du bioréacteur de production et l'échelle de cette étude a été fixée à l'échelle du volume de travail du bioréacteur de 30 L. Les lots de production ont été programmés pour maximiser l'utilisation des équipements, maximisant ainsi le nombre de lots de production par an. Cependant, le processus de production n'a pas été désengorgement.

[42] Petrides, « Conception et économie des bioprocédés » ; Demetri Petrides et autres, « Optimisation des processus biopharmaceutiques avec des outils de simulation et de planification », Bioingénierie (Bâle, Suisse : MDPI, 2014), 154–87

<<https://doi.org/10.3390/bioengineering1040154>> ; Petrides, Guide de l'utilisateur de SuperPro Designer - Un outil de simulation complet pour la conception, la modernisation et l'évaluation de produits chimiques, biochimiques, pharmaceutiques, de consommation, alimentaires, agricoles, de traitement des minéraux, d'emballage ET de purification de l'eau, des eaux usées .

[43] Kis, Kontoravdi, Shattock et autres ; Kis, Kontoravdi, Dey et autres.

[44] Agence européenne des médicaments, rapport d'évaluation – COVID-19 Vaccine Moderna (Amsterdam, Pays-Bas, 2021), EMA/15689/ <https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/covid-19-vaccine-moderna-epar-public-assessment-report_en.pdf>; US Food and Drug Administration (FDA), « Fiche d'information pour les prestataires de soins de santé administrant – Vaccin (fournisseurs de vaccination) – Autorisation d'utilisation d'urgence (EUA) du vaccin Moderna Covid-19 pour prévenir la maladie à coronavirus 2019 (Covid-19) », US FDA , 2020, pp. 1–22 <<https://www.fda.gov/media/144637/download>> [consulté le 25 janvier 2021].

[45] US Food and Drug Administration (FDA), Fiche d'information pour les prestataires de soins de santé administrant un vaccin (fournisseurs de vaccins) - Autorisation d'utilisation d'urgence (EUA) du vaccin Pfizer-BioNTech Covid-19 pour prévenir la maladie à coronavirus 2019 (Covid-19) , FDA des États-Unis , 2021, viii

<<https://www.fda.gov/media/144413/download>> ; Pfizer Manufacturing Belgium NV, Fiche d'information sur le vaccin Pfizer-BioNTech Covid-19 pour les prestataires de soins de santé administrant un vaccin (fournisseurs de vaccination) - Autorisation d'utilisation d'urgence (EUA) du vaccin Pfizer-BioNTech Covid-19 pour prévenir la maladie à coronavirus 2019 (Covid-19) ', 2021 <<http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=14471>> [consulté le 20 avril 2021].

[46] Buschmann et autres ; CureVac, Protocole d'essai clinique, COVID-19 : une étude clinique multicentrique de phase 2b/3, randomisée, à l'insu d'un observateur, contrôlée par placebo, évaluant l'efficacité et l'innocuité du vaccin ARNm expérimental SARS-CoV-2 CVnCoV chez les adultes de 18 ans et plus (Francfort, Allemagne, 2020)

<https://www.curevac.com/wp-content/uploads/2020/12/20201214-CureVac-HERALD-Clinical-Trial-Protocol-of-Phase-2b_3_CVnCoV.pdf> .

[47] BioNTech, « BioNTech va acquérir un site de fabrication GMP pour étendre sa capacité de production de vaccins COVID-19 au premier semestre 2021 » ; Technologie

pharmaceutique ; Krellenstein et Urrutia ; BioNTech, « BioNTech fournit une mise à jour sur l'état de la production de vaccins sur le site de fabrication de Marburg ».

[48] Sealy.

[49] Sealy.

[50] Jeffery Odum, 'Closed Systems in Bioprocessing', Encyclopedia of Industrial Biotechnology , Major Reference Works, 2010, pp. 1–6
<<https://doi.org/doi:10.1002/9780470054581.eib235>>.

[51] Technologie pharmaceutique ; Krellenstein et Urrutia.

[52] Si le coiffage 5' de l'ARNm est effectué par voie enzymatique, les quantités d'enzymes de coiffage doivent être prises en compte au lieu des analogues du capuchon 5' (par exemple CleanCap AG).

[53] Agence européenne des médicaments, EMA/15689/; US Food and Drug Administration (FDA), « Fiche d'information pour les prestataires de soins de santé administrant - Vaccin (fournisseurs de vaccination) - Autorisation d'utilisation d'urgence (EUA) du vaccin Moderna Covid-19 pour prévenir la maladie à coronavirus 2019 (Covid-19) »); US Food and Drug Administration (FDA), viii; Pfizer Manufacturing Belgium NV ; Buschmann et autres; CureVac, Protocole d'essai clinique, COVID-19 : une étude clinique multicentrique de phase 2b/3, randomisée, à l'insu d'un observateur, contrôlée par placebo, évaluant l'efficacité et l'innocuité du vaccin ARNm expérimental SARS-CoV-2 CVnCoV chez les adultes de 18 ans et plus vieux .

[54] Buschmann et autres.

[55] Agence européenne des médicaments, EMA/15689/; US Food and Drug Administration (FDA), « Fiche d'information pour les prestataires de soins de santé administrant - Vaccin (fournisseurs de vaccination) - Autorisation d'utilisation d'urgence (EUA) du vaccin Moderna Covid-19 pour prévenir la maladie à coronavirus 2019 (Covid-19) »); US Food and Drug Administration (FDA), viii; Pfizer Manufacturing Belgium NV ; Buschmann et autres; CureVac, Protocole d'essai clinique, COVID-19 : une étude clinique multicentrique de phase 2b/3, randomisée, à l'insu d'un observateur, contrôlée par placebo, évaluant l'efficacité et l'innocuité du vaccin ARNm expérimental SARS-CoV-2 CVnCoV chez les adultes de 18 ans et plus vieux .

[56] Buschmann et autres.

[57] Agence européenne des médicaments, EMA/15689/; US Food and Drug Administration (FDA), « Fiche d'information pour les prestataires de soins de santé administrant - Vaccin (fournisseurs de vaccination) - Autorisation d'utilisation d'urgence (EUA) du vaccin Moderna Covid-19 pour prévenir la maladie à coronavirus 2019 (Covid-19) »).

[58] US Food and Drug Administration (FDA), viii; Pfizer Manufacturing Belgium NV.

[59] Agence européenne des médicaments, EMA/15689/; US Food and Drug Administration (FDA), « Fiche d'information pour les prestataires de soins de santé administrant - Vaccin (fournisseurs de vaccination) - Autorisation d'utilisation d'urgence (EUA) du vaccin Moderna Covid-19 pour prévenir la maladie à coronavirus 2019 (Covid-19) »).

[60] US Food and Drug Administration (FDA), viii; Pfizer Manufacturing Belgium NV.

[61] Buschmann et autres ; CureVac, Protocole d'essai clinique, COVID-19 : une étude clinique multicentrique de phase 2b/3, randomisée, à l'insu d'un observateur, contrôlée par placebo, évaluant l'efficacité et l'innocuité du vaccin ARNm expérimental SARS-CoV-2 CVnCoV chez les adultes de 18 ans et plus vieux .

[62] Thermofisher Scientific, 'Fiche d'information sur le produit - POROSMToligo (DT) 25 Affinity Resin', Thermofisher Scientific , 2020, pp. 1–8

<<https://www.thermofisher.com/order/catalog/product/A47382#/A47382>> [consulté le 12 mai 2021].

[63] Edmond Girasek et al., 'Headcount and FTE Data in the European Health Workforce Monitoring and Planning Process', *Human Resources for Health* , 14.Suppl 1 (2016), 42 <<https://doi.org/10.1186/s12960-016-0139-2>>.

[64] John Miller, 'Exclusive: Lonza Fixes New Goal to Make Moderna COVID-19 Vaccine Ingredients', *Reuters* , 2021 <<https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-vaccine-lonza-excl/exclusive-lonza-sets-new-goal-to-make-moderna-covid-19-vaccine-ingredients-idUSKBN2392C4>> [consulté le 26 avril 2021] ; John Miller, « Aide recherchée : Lonza cherche des travailleurs pour augmenter la production de vaccins Moderna », *Reuters* , 2021 <<https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/switzerlands-lonza-boost-production-moderna-covid-19-vaccine-2021-04-29/>> [consulté le 12 mai 2021].

[65] Technologie pharmaceutique ; Krellenstein et Urrutia.

[66] CureVac, « CureVac's COVID-19 Vaccine Candidate, CVnCoV, Adapté à la logistique de température de réfrigérateur standard », CureVac AG, Tübingen, Allemagne , 2020 <<https://www.curevac.com/en/2020/11/12/curevacs-covid-19-vaccine-candidate-cvncov-suitable-for-standard-fridge-temperature-logistics/>> [consulté le 14 mars 2021].

[67] CureVac, « Candidat de vaccin COVID-19 de CureVac, CVnCoV, adapté à la logistique de température de réfrigérateur standard ».