

Production des vaccins : Quels enseignements tirer de l'expérience COVID ?

Synthèse

Anne Bucher,
Directrice Générale de
la SANTE à la
Commission
européenne jusqu'en
Octobre 2020*

22 janvier 2021

** Cet article ne reflète
pas la position de la
Commission
européenne et
n'engage que l'auteur.*

Pour lutter contre la Covid-19, le monde s'est jeté dans une course aux vaccins sans précédent : en 6 à 12 mois, des solutions ont été mises au point, quand il faut habituellement 5 à 10 ans. Des recherches ont été partagées, des procédures exceptionnelles expérimentées et des quantités inédites d'argent public mobilisées. Sans attendre les résultats des tests, des capacités de production manufacturières et de distribution ont été mises en place dans un temps et avec une envergure record. En dépit des égoïsmes nationaux et des polémiques sur les performances ou les échecs de tel ou tel pays, un fait saute aux yeux : aucun Etat ni aucun groupe pharmaceutique n'aurait pu y arriver seul ! La course au vaccin aura été d'abord une grande aventure mondiale faite de compétition et de coopération.

Du point de vue européen, cette expérience met en exergue d'ores et déjà deux enseignements. Le premier est en ligne avec ce qui précède : les Européens sont plus forts unis que séparés. Les contrats de préachats négociés au nom des 27 Etats membres leur ont permis de sécuriser leurs approvisionnements tout en contribuant au financement du développement des vaccins.

Le second enseignement est que la politique industrielle doit être désormais pensée comme partie intégrante de la préparation aux crises sanitaires. De ce point de vue, le bilan européen souligne d'importantes faiblesses. L'UE n'a pas été capable de mettre autant d'argent sur la table que les Etats-Unis : quand Washington ajoutait 10

milliards de dollars aux financements de crise sanitaire avec l'opération Warp speed dès le mois de mai 2020, Bruxelles disposait de son côté d'une enveloppe légèrement supérieure à 3 milliards de dollars. Alors qu'elle héberge des leaders mondiaux dans l'industrie des vaccins, que deux tiers des chercheurs de ces leaders travaillaient sur son sol il y a encore dix ans, ses investissements publics dans ce domaine de recherche ont reculé, quand ceux des Etats-Unis étaient multipliés par trois. Dans le même temps, le BARDA américain (Bio-medical Advanced Research and Development Authority), établi en 2006, attirait investissements et chercheurs... Dans un tel contexte, « l'Union européenne de la santé » actuellement en discussion devrait intégrer une Health Emergency Response Authority (HERA), qui aurait des compétences similaires au BARDA. Il est à souhaiter qu'elle dispose de la même puissance de feu si les Européens veulent conserver leur rang et protéger leur souveraineté sanitaire. De la même manière que le BARDA est un dispositif fédéral qui complète l'action individuelle des Etats, il sera important que chaque pays ait également une stratégie nationale.

INTRODUCTION

Il est encore trop tôt pour évaluer le succès du développement et du déploiement des vaccins dans la pandémie de la Covid-19. Mais elle a déjà établi un précédent historique avec la rapidité inégalée de la mise au point de plusieurs vaccins en 12 à 18 mois au lieu d'au moins 5 ans pour les pandémies récentes (Ebola) et souvent beaucoup plus dans le passé. Autre performance remarquable, le développement d'une capacité de production de ces mêmes vaccins à une échelle et en un temps records. En décembre 2020, la course aux vaccins a franchi un nouveau cap : plusieurs pays ont autorisé la mise sur le marché des premiers vaccins, sont entrés dans la phase de distribution et ont lancé leur campagne de vaccination. A toutes les étapes, l'opération reste périlleuse et représente un enjeu de taille pour les pouvoirs publics, notamment dans ces premiers temps des programmes d'immunisation où ils doivent conjuguer des livraisons de doses progressives, la mise en place d'une logistique et d'un ordre de priorité complexes, et la demande des populations dans un contexte sanitaire angoissant.

Pour les pays européens, l'acquisition de vaccins pose la question du positionnement stratégique de l'Europe entre deux forces opposées : d'un côté, la concurrence technologique et le nationalisme de certains pays et, de l'autre, la nécessité de construire des formes de collaboration régionale et internationale efficaces face à un mal que les nations ne peuvent pas surmonter seules. L'Europe a soutenu les initiatives multilatérales et a joué un rôle moteur dans la collecte des fonds pour la lutte contre la Covid-19. En parallèle, elle s'est assurée qu'une grande partie des citoyens européens pourraient être vaccinés rapidement en 2021 en concluant des contrats de préachats de plusieurs vaccins couvrant les 27 Etats-membres. Mais son effort d'investissement est resté très en-deçà de l'effort américain de recherche et de soutien à la production. Et internationalement, on retiendra également en 2020 la capacité de la Chine à déployer rapidement des solutions vaccinales pour de nombreux pays à revenu bas et intermédiaire indépendamment des initiatives multilatérales. Le course aux vaccins n'échappe pas aux tensions géopolitiques du moment, contexte dans lequel l'Europe peine à s'imposer.

1. METTRE FIN A LA CRISE DE LA COVID-19 PAR LES VACCINS : UN DEFI A NOTRE PORTEE OU UNE ILLUSION ?

Que sait-on des demandes mondiale et européenne et des plans de production ?

Avec une population de 8 milliards d'individus, si l'immunité collective se situe à 75%, il faudrait vacciner au moins 6 milliards d'individus pour vaincre la pandémie. L'objectif est d'avoir 2 milliards de doses d'ici à la fin de 2021, soit un tiers de ces besoins théoriques¹. Aucun groupe pharmaceutique n'étant en mesure de fournir à lui seul et en temps voulu de telles quantités, les experts étaient unanimes au moins sur un point : la lutte contre la COVID-19 requerra plusieurs vaccins et le concours de multiples acteurs.

L'apparition du nouveau virus a d'emblée déclenché une vive concurrence et mobilisé la presque totalité des grands acteurs de l'industrie des vaccins et un grand nombre de start-ups. On ne recense pas moins de 300 projets de vaccins à l'étude pour la COVID-19, qui se répartissent sur sept plateformes technologiques différentes sollicitant des techniques innovantes (comme l'ARN messenger de la solution BioNTech/Pfizer), très récentes (comme l'adénovirus d'AstraZeneca) ou plus classiques (usage de protéines ou de virus recombinants vivants ou vivants atténués). Près d'une vingtaine de projets sont aujourd'hui proches ou même au stade de la mise sur le marché, en phase III des essais cliniques ou déjà soumis aux autorités de régulation, voire approuvés par elles (voir tableau 1). La Chine et la Russie ont été les premiers à commencer à vacciner leurs populations avec des vaccins nationaux, qui sont progressivement autorisés dans d'autres régions (par exemple les Emirats Arabes Unis). Avec la validation des vaccins de BioNTech/Pfizer, de Moderna et dernièrement d'AstraZeneca, les Etats-Unis et le Royaume-Uni ont lancé la vaccination avant la fin de l'année 2020, suivis par l'Union européenne en même temps qu'une vingtaine d'autres pays (Canada, Japon, Israël, etc.).

Le chiffre de 6 milliards de vaccins n'est qu'une première approximation pour atteindre une immunité collective globale. Mais il doit être modulé d'abord en fonction du nombre

¹ Lors de la réunion du G20 en novembre 2020, Ursula von der Leyen déclarait : "Vaccine manufacturing production is scaling up fast towards the objective of producing 2 billion vaccine doses by the end of 2021", notant que 186 pays avaient rejoint le programme international COVAX pour produire et distribuer équitablement les vaccins.

d'injections à administrer. Or presque tous les projets les plus avancés en nécessitent deux à plusieurs semaines d'intervalle. Les besoins pourraient donc se situer au final entre 6 et 12 milliards de doses. Il faut aussi rappeler les incertitudes que seule l'expérience concrète du vaccin pourra lever : incertitudes sur la durée effective de la protection qu'il apportera aux sujets vaccinés (notamment en fonction de leur âge) et sur sa capacité à protéger contre la transmission à d'autres sujets. Même si, au moment où nous écrivons ce papier, de nombreux experts jugent très probable cette protection contre la transmission, il n'est en effet pas impossible qu'un vaccin protège la personne vaccinée mais pas son entourage², ce qui compliquerait d'autant l'efficacité collective des campagnes de vaccination. Ces différentes variables peuvent affecter de façon significative le volume des besoins : un vaccin qui ne protégerait les sujets vaccinés que 6 à 12 mois nécessiterait par exemple une production beaucoup plus importante sur la durée afin de fournir des campagnes de vaccination régulières.

Le lancement de campagnes de vaccination apporte également son lot de difficultés et de frictions. Le défi actuel pour chaque pays est de gérer une offre limitée de vaccins pour les six prochains mois dans un contexte où l'épidémie reste virulente, les systèmes de santé très exposés au risque des saturation et les mesures de distanciation sociale coûteuses et moins bien tolérées. Les gouvernements doivent agir vite et sélectionner les publics prioritaires. Comme on ne sait pas si le vaccin protège de la transmission du virus, la logique épidémiologique est de cibler les populations médicalement ou professionnellement les plus vulnérables, en pratique les personnes âgées, les professionnels de santé et les adultes atteints de comorbidité. Quasiment tous les pays accusent un retard au démarrage de la vaccination et on assiste à un jeu de reproches entre acteurs nationaux et également entre pays, sur la mauvaise gestion des commandes et des livraisons de vaccins. La réalité est un mélange de goulets d'étranglement de production³ et de difficultés logistiques dans l'organisation de l'administration du vaccin. Ces tensions devraient s'estomper d'ici la fin du

² Plus précisément encore, il n'est pas impossible qu'un vaccin protège la personne vaccinée de développer la maladie mais pas d'être contaminée, ni de la transmettre à son entourage.

³ Jusqu'ici, BioNtech/Pfizer et Moderna ont respecté leurs engagements au titre des contrats européens. Mais BioNtech a annoncé qu'il ne livrerait qu'une partie des volumes dus pour les prochaines semaines. Ce retard serait dû à des travaux dans son usine belge, visant à augmenter ses capacités de production.

premier trimestre 2021. D'autres vaccins arriveront sur le marché : l'UE pourrait notamment autoriser AstraZeneca fin janvier et Johnson&Johnson espère une autorisation de marché plus tôt que prévu, en février. Les groupes pharmaceutiques ont promis des niveaux de production plus élevés : BioNtech a annoncé début janvier une augmentation de sa capacité de production en 2021 de 1.3 à 2 milliards de doses et simultanément, l'UE a doublé ses commandes du vaccin BioNtech/Pfizer. Dans l'immédiat, les pays examinent, voire mettent en œuvre, des techniques permettant de maximiser la couverture vaccinale à offre constante. Il s'agit d'espacer l'administration de la deuxième dose et d'extraire 6 doses des flacons multi-doses de BioNtech/Pfizer, conçus initialement pour en contenir 5⁴.

Au-delà de cette phase de démarrage, il faudra compter avec d'autres incertitudes. Il n'est pas impossible que les solutions encore en tests cliniques s'avèrent plus efficaces et plus prometteuses que les solutions actuellement examinées par les régulateurs, que ce soit en termes de protection, de sécurité, de conditions de conservation et de stockage ou de coût... Ce qui serait à la fois une bonne nouvelle et une source de complexité supplémentaire (repositionnement des campagnes de vaccination, etc.). Il n'est pas impossible non plus, compte tenu de la compression exceptionnelle des délais d'études dans le cas présent⁵, que les informations tirées de la vaccino-vigilance lors des premières semaines des campagnes de vaccination rendent nécessaires des ajustements techniques (par exemple, l'identification de contre-indications en cas d'allergies, etc.). Par ailleurs, les vaccins pourraient s'avérer moins efficaces pour combattre les nouveaux variants du virus, identifiés dans les dernières semaines. Si l'on recense les volumes tels qu'annoncés par les groupes pharmaceutiques (voir tableau 1), on peut toutefois s'autoriser un certain optimisme à un horizon de 18 mois

⁴ L'OMS a validé un écart de 6 semaines entre les deux doses d'un vaccin mais ceci est contesté par l'industrie et n'est pas validé à ce stade par tous les régulateurs, notamment pas par l'Agence Européenne des Médicaments. En revanche, l'AEM a validé l'utilisation de la sixième dose des flacons pour BioNtech.

⁵ Habituellement, la procédure de validation d'un vaccin se fonde sur trois phases de tests successives, après quoi les agences de régulation examinent les données de résultat pour donner l'autorisation de mise sur le marché. L'ensemble de ces séquences peut s'étaler sur 5 à 10 ans dans bien des cas. Dans la pandémie qui nous occupe, on a adopté une procédure « roll-in » : 1) les phases I, II et III se sont chevauchées, 2) les agences de régulation ont commencé à évaluer les données disponibles au fil de l'eau sans attendre la fin de la phase III. In fine, les premières injections ont été pratiquées environ trois mois après celles des volontaires des tests cliniques de phase III, là où la procédure habituelle entraîne d'ordinaire un délai de 2 ans de recul.

quant à la capacité de relever le défi de la vaccination au niveau européen ou international en dépit des difficultés et des incertitudes.

Vaccins	Pays d'origine	plateforme technologique	Status	production mondiale annoncée (nombre de doses)	Commandes européennes (nombre de doses) (***)	Commandes américaines (nombre de doses)
AstraZeneca (2 doses)	RU	Adenovirus	approuvé au RU - déc 2020	3 milliards en 2021	300 millions +100 millions additionnels	300 millions
Johnson & Johnson (1dose)	USA	Adenovirus	phase 3	1 milliard en 2021	200 millions +200 millions additionnels	300 millions
BioNTech/Pfizer (2 doses) (*)	Allemagne/USA	ARN messenger	approuvé aux USA et dans l'UE - déc 2020	2 milliards en 2021	200 millions +400 millions additionnels	200 millions +400 millions additionnels
CureVac (**)	Allemagne	ARN messenger	phase 3	300 millions en 2021 - 600 millions en 2022	225 millions + 180 millions additionnels	Pas d'achat annoncé
MODERNA (2 doses)	USA	ARN messenger	approuvé aux USA - déc 2020	Entre 500 millions et 1 milliard en 2021	80 millions +80 millions additionnels	200 millions + 300 millions additionnels
Novavax (2 doses)	USA	Protéine recombinante	phase 3	1 à 2 milliards en 2021	100 millions + 100 millions additionnelles (oréaccord)	100 millions
Medicago/GSK (2 doses)	CANADA/RU	Protéine recombinante	phase 2/3	80 millions en 2021	Pas d'achat annoncé	Pas d'achat annoncé
Gamaleya (2 doses)	Russie	Adenovirus	approuvé provisoirement en Russie	1,2 à 2,4 milliards de doses (niveau des commandes)	Pas d'achat annoncé	Pas d'achat annoncé
Sinopharm 1 (2 doses)	Chine	virus inactivé	approuvé provisoirement en Chine.	1 milliard de doses en 2021	Pas d'achat annoncé	Pas d'achat annoncé
Sinopharm 2 (2 doses)	Chine	virus inactivé	approuvé en Chine - déc 2020		Pas d'achat annoncé	Pas d'achat annoncé
CanSino (1 dose)	Chine	Adenovirus	approuvé provisoirement en Chine - juin 2020	300 millions en 2021	Pas d'achat annoncé	Pas d'achat annoncé
SinoVac (2 doses)	Chine	virus inactivé	approuvé provisoirement en Chine	300 millions en 2021	Pas d'achat annoncé	Pas d'achat annoncé
ZFSW (**)	Chine	Protéine recombinante	Phase 3	300 millions en 2021	Pas d'achat annoncé	Pas d'achat annoncé
Bharat Biotech (2 doses)	Inde	virus inactivé	approuvé provisoirement en Inde - Jan 2021	300 à 500 millions	Pas d'achat annoncé	Pas d'achat annoncé
Sanofi-GSK (*) (**)	France/RU	Protéine recombinante	Phase 2	1 milliard en 2021	300 millions	100 millions + 500 millions additionnels

(*) les chiffres de production incluent les récents accords qui ont permis à BioNTech d'augmenter leur capacité de 1.3 à 2 milliards de doses. Les commandes européennes prévoyaient initialement 100 millions de doses additionnelles, portées à 400 millions suite à un nouveau contrat en date du 8/1/2021

(**) dosage non-spécifié

(***) l'UE négocie également un contrat de 60 millions de doses avec Valneva - vaccin du type "virus inactivé" développé en France

Source : Vaccine Tracker du Financial Times (mise à jour du 5 janvier 2021); communiqués de presse de la Commission européenne; site de l'agence BARDA (<https://medicalcountermeasures.gov/app/barda/coronavirus/COVID19.aspx> - mise à jour du 5 janvier 2021)

L'UE a sécurisé ses approvisionnements. Elle a, à ce jour, signé des contrats de préachat avec six partenaires⁶ avant même que les résultats de phase 3 soient connus (AstraZeneca, Sanofi-GSK, Johnson & Johnson, BioNtech/Pfizer, CureVac, Moderna). Elle a également conclu un accord préliminaire avec Novavax et négocie pour l'achat de Valneva. Compte tenu de l'avancement des essais cliniques de ces vaccins, ces engagements semblent à première vue en mesure de couvrir les besoins immédiats de l'UE. Il est déjà acquis que la distribution entre Etats Membres se fera au prorata de leur population.

Les Etats-Unis avaient devancé l'UE en lançant une opération de grande envergure : le 15 mai 2020, le Président Trump avait annoncé l'opération Warp Speed, visant à assurer 300 millions de doses d'un vaccin pour les citoyens américains. L'Opération Warp Speed coordonne l'ensemble des acteurs fédéraux impliqués dans la gestion des crises sanitaires ainsi que les financements exceptionnels, qu'elle a abondés avec une allocation de 10 milliards de dollars. C'est un dispositif intégré de recherche, développement, production et distribution. Autrement dit, les fonds pouvaient être utilisés pour mettre en place des capacités de production sans attendre les résultats de la recherche, au risque de faire des investissements à perte. Ces fonds ont financé un portefeuille de neuf projets (AstraZeneca, Sanofi, Johnson & Johnson, BioNtech/Pfizer, Moderna, Novavax, Inovio, Immunity Bio, Vaxart).

Au niveau global, l'initiative multilatérale COVAX⁷ a instauré un mécanisme de solidarité pour garantir l'accès aux vaccins pour les pays à revenu faible et intermédiaire. COVAX regroupe plus de 180 pays et soutient à l'heure actuelle également neuf projets de vaccins dont AstraZeneca, Moderna, CureVac, Novavax pour lesquels des contrats de préachats sont en cours de négociation au moment où nous rédigeons ce papier. Cette solidarité internationale a toutefois des limites. La décision des Etats-Unis et de la Russie de ne pas y participer et le ralliement tardif de la Chine à l'automne ont affaibli le dispositif. A ce jour, la facilité COVAX pour les pays à revenu faible et intermédiaire est encore sous financée et, en l'absence de

⁶ Voir le communiqué de presse du 17/12/2020 à l'adresse suivante https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/fr/ip_20_2305

⁷ Sous l'égide de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la Commission européenne et des ONG internationales telles que l'alliance pour les vaccins, GAVI ; CEPI (Coalition for Epidemic Preparedness Innovations) ; Bill and Melinda Gates Foundation.

cadre multilatéral, de nombreux pays, tels que l'Inde, l'Arabie Saoudite, le Mexique, le Chili, etc. procèdent déjà à des commandes des vaccins mis sur le marché.

Il est rassurant d'observer que, à un horizon de dix-huit mois, les chiffres globaux d'offre et de demande globales des 13 vaccins les plus avancés convergent. Mais la mise à disposition des différents vaccins sera graduelle et les tensions à l'intérieur de l'Union européenne et aux Etats-Unis avec la mise sur le marché des vaccins de BioNtech/Pfizer et de Moderna en décembre 2020 indiquent la fragilité du marché dans les mois à venir. Tout d'abord les contrats de préachats que les Etats-Unis ont été les premiers à signer ont de facto fixé des standards restrictifs pour les autres contrats internationaux. Ces standards tendent à renchérir le prix des vaccins et constituent des obstacles pour l'accès des pays à revenu faible et intermédiaire aux vaccins. En effet, ils laissent aux groupes pharmaceutiques l'exercice des droits de propriété intellectuelle. Ils transfèrent sur les acheteurs une partie de la responsabilité des producteurs en cas d'effets négatifs du vaccin. Ils contiendraient également des clauses de restrictions à l'exportation des doses produites aux Etats-Unis. De façon plus générale, la distribution des vaccins est fortement biaisée en faveur des pays à revenu élevé. L'ensemble des pays à haut revenu, les Etats-Unis, l'UE, le Royaume-Uni, le Canada, le Japon, ont signé des contrats de préachats et bénéficient donc de livraisons prioritaires. Une recherche récente⁸ a mis en évidence des déséquilibres importants : 51% des vaccins couverts par des contrats de préachats sont destinés aux populations des pays à haut revenu, qui ne représentent pourtant que 14% de la population mondiale. Les pays à revenu faible et intermédiaire ont concentré leurs préachats sur les vaccins moins prisés et/ou moins coûteux, soit en pratique les produits d'AstraZeneca (Royaume-Uni), de Gamaleya (Russie) et SinoVac (Chine). L'étude estime qu'un quart de la population mondiale n'aura pas accès aux vaccins avant 2022. Ainsi, si la coopération internationale a fonctionné, elle n'a pas atteint l'objectif défendu par de nombreux partisans du multilatéralisme : faire du vaccin un bien commun global⁹, qui serait distribué de façon équitable entre pays et qui

⁸ Voir A.D. So & J. Woo (2020)

⁹ Yumus et al. (2020)

imposerait aux groupes pharmaceutiques de répercuter le bénéfice de financements publics massifs sur les prix en renonçant notamment aux droits de propriété intellectuelle.

La production de vaccins : un réseau de partenariats privés

La fabrication d'un vaccin est complexe. Elle prend d'ordinaire plusieurs mois et près de 70% du temps de production est consacré aux procédures de contrôle de qualité. Elle exige une ligne de production pour le vaccin lui-même (antigène et adjuvant, par exemple) et une ligne de production pour le remplissage et la finition du produit¹⁰. La première dépend de la technologie de production. Les plateformes traditionnelles peuvent éventuellement être rapidement adaptées pour la production d'un vaccin contre la COVID-19 issu de la même technologie, comme par exemple pour les vaccins recombinants vivants ou les vaccins protéiques (sous-unité). Pour de nouvelles plateformes, comme les ARN messagers (à l'instar de la solution BioNTech/Pfizer), les unités de production sont à créer mais, le processus relevant de la synthèse chimique et non de manipulations biologiques, leur développement est plus rapide et ne requiert pas les 3 à 6 ans nécessaires pour la certification d'une unité de production pour une technologie biologique. En outre, comme la technologie était en phase de maturation, au moment où la pandémie a démarré, avec des recherches très avancées sur d'autres vaccins ou dans d'autres domaines tels que l'oncologie, l'industrie ne part pas de zéro : elle peut démarrer en utilisant les capacités développées pour le pipeline des produits de recherche antérieurs aux produits de la COVID-19. BioNTech/Pfizer et Moderna ont tous deux annoncé des sites de production opérationnels aux Etats-Unis et en Europe pour les vaccins ARN messenger (validés aux Etats-Unis et en Europe pour le premier, ou en cours de validation). Pour la finition, les unités existantes peuvent traiter plusieurs technologies et la sous-traitance à des façonniers est dès lors une option, largement utilisée dans le cas de la COVID-19. La crainte initiale de pénuries de matériel et d'intrants s'est dissipée. Il semble que les industries pharmaceutiques elles-mêmes aient été capables d'anticiper ces besoins.

¹⁰ Voir UNIDO et OMS (2017)

Les groupes pharmaceutiques se sont fortement mobilisés pour relever le défi du vaccin de la COVID-19. Ils ont mis au point différents modèles de partenariat pour organiser le développement, la production et la distribution à grande échelle¹¹. Les start-ups ou plus petits acteurs, tels que BioNtech, Oxford University ou plus récemment CureVac se sont associés à des géants pharmaceutiques (respectivement Pfizer, AstraZeneca et Bayer) pour bénéficier de leur savoir-faire. Certains vaccins sont le résultat de partenariats tels que Sanofi-GSK. Dans la presque totalité des cas, la production des vaccins fait appel à la sous-traitance, notamment avec des façonniers (comme Vibalogics et Catalent pour J&J, Lonza pour Moderna). Un autre modèle pour relever le défi d'une production rapide à grande échelle repose sur des licences globales : c'est l'option qu'a choisie AstraZeneca qui a des contrats de production avec au moins 12 des principaux façonniers. Le modèle de sous-traitance offre beaucoup de flexibilité : BioNtech/pfizer et Moderna négocient actuellement avec des sous-traitants d'éventuelles augmentations de production en 2021. Parmi ces différents modèles d'investissement, la construction de nouveaux sites exigeant des fonds de quelques centaines de millions à un milliard de dollars est plutôt l'exception : BioNtech a avancé le démarrage de sa nouvelle usine à Marburg, J&J a ainsi annoncé de nouvelles capacités de production aux EU, ainsi que Sanofi en France.

2. QUEL ROLE JOUENT LES POUVOIRS PUBLICS ?

Dans une situation de pandémie, on l'a vu, les industries engagent simultanément les efforts de recherche, de développement et de production : concrètement, elles investissent en matériel, fournitures et équipements pour la production alors que la recherche ou les essais cliniques sont encore en cours. Les contrats avec les sous-traitants sont eux-mêmes signés avant la finalisation des travaux de recherche. Ces investissements sont à haut risque car les chances de succès de la recherche sont faibles et, même en cas de succès, les besoins en vaccins au-delà de la pandémie sont incertains. Ils dépendent notamment du nombre total de vaccins sur le marché dans un contexte de grande concurrence. Ainsi un risque

¹¹ Voir F. Barry (2020)

d'obsolescence s'ajoute à un risque d'échec ou à la concurrence classique par les prix. Les pouvoirs publics ont un rôle clé à jouer en période de crise pour partager ce risque ou réduire l'incertitude¹². Idéalement, ce rôle devrait être anticipé comme partie intégrante des responsabilités de prévention et préparation aux crises. Ce rôle est multiple :

1. Financer la recherche : Les pouvoirs publics peuvent agir directement par le financement de la recherche, du développement et de la production. Seuls les Etats-Unis ont mis en place avec BARDA¹³ et l'opération Warp Speed des financements significatifs pour influencer la recherche. Avec une allocation complémentaire de 10 milliards de dollars pour l'opération Warp Speed, ils ont été les premiers investisseurs dans le nouveau vaccin. Dès février 2020, ils ont commencé à financer les activités de recherche. Les financements publics peuvent aussi faciliter des partenariats publics-privés ou un investissement direct en capacité de production physique.

Le dispositif de l'opération Warp Speed permet d'accompagner chaque projet de vaccin tout au long de son développement en finançant les essais cliniques, le développement des capacités de production ou des filières de remplissages et de finition. Chacun des 9 projets sélectionnés par BARDA a pour objectif de fournir 300 millions de doses s'il arrive à maturité et l'aide à la production que fournit le gouvernement fédéral américain lui assure l'acquisition de 100 millions de doses et l'option d'acheter 200 millions de doses additionnelles. Les financements sont flexibles : ainsi les Etats-Unis ont déjà exercé leur droit de tirage de 100 millions de doses pour BioNTech/Pfizer et Moderna, acheté dans les deux cas 100 millions de doses additionnelles et augmenté leurs options d'achats pour arriver à un total de 600 millions de doses pour BioNtech/Pfizer et 500 millions pour Moderna. L'opération Warp Speed est de grande envergure : elle a mis à disposition, entre février et décembre 2020, 1,6 milliard de dollars pour AstraZeneca, 2,1 milliards de dollars pour Sanofi, 1,5 milliard de dollars pour Johnson & Johnson, 4 milliards de dollars pour BioNtech/Pfizer, 4,1 milliards de dollars pour Moderna, 1,6 milliard de dollars pour

¹² Voir OCDE (2020)

¹³ Bio-medical Advanced Research and Development Authority, fondée en 2006 sous la tutelle du Département de la Santé aux Etats-Unis

Novavax¹⁴. En comparaison, l'Union Européenne disposait pour l'ensemble des contrats de préachats des vaccins d'une enveloppe inférieure à 2,7 milliards d'euros (soit 3.2 milliards de dollars) qui correspond à la dotation du fonds d'urgence. Pour la recherche totale pour la COVID-19, y compris les vaccins, elle a financé des projets pour un montant total d'un milliard d'euros¹⁵. A ces montants s'ajoutent des financements nationaux, notamment au Royaume Uni. Mais aucune stratégie n'a eu une couverture aussi large que la stratégie américaine et n'a d'une façon aussi systématique mis à disposition des montants élevés projet par projet sans obligation de résultats comme l'opération Warp Speed.

2. Structurer la demande : En tant qu'acheteurs quasi exclusifs des vaccins, les pouvoirs publics peuvent structurer la demande, en l'agréant et en l'anticipant au moyen de contrats de préachats, comme l'ont fait les Etats-Unis et l'UE. Ces contrats permettent de réserver un volume de doses et d'anticiper le paiement d'une certaine partie des coûts par des paiements forfaitaires ou intégrés dans les frais de réservation des doses. De tels contrats fixent le prix unitaire des futures doses et peuvent dans certains cas prévoir le remboursement d'une partie des montants avancés en cas de non-aboutissement de la recherche du vaccin. Ils permettent donc également de partager les risques de l'investissement en recherche et en production entre les acteurs privés et publics. Malheureusement, il est difficile de dire dans quelle mesure les contrats signés sur les vaccins ont agi dans ce sens. Les contrats sur les vaccins, comme la plupart des marchés publics pour les approvisionnements en médicaments, relèvent de procédures de marchés publics négociés, qui ont des clauses de confidentialité fortes pour protéger la concurrence tant que les négociations sont en cours, ainsi que les informations commerciales. On n'a donc qu'une information lacunaire et anecdotique sur l'intégration des coûts de développement et de déploiement dans les prix unitaires des vaccins. Les informations disponibles indiquent une large fourchette de prix. J&J et AstraZeneca ont communiqué sur

¹⁴ <https://medicalcountermeasures.gov/app/barda/coronavirus/COVID19.aspx>

¹⁵ Voir P. Aghion et al. (2020)

leur décision de facturer leurs vaccins à prix coutants pour la durée de la pandémie – 2 à 4 dollars la dose. Les vaccins les plus chers sont ceux issus de l'ARN messenger, technologie plus simple mais nouvelle avec de facto des coûts de développement et de déploiement plus élevés qui se traduisent pour BioNtech/Pfizer ou Moderna par des prix au-delà de 15 euros la dose. On sait que les Etats-Unis, l'UE et le Royaume-Uni ont apporté des financements importants, mais on ne sait pas à quelles conditions. L'UE n'a communiqué que sur les volumes achetés. Ce déficit de transparence sur l'utilisation de fonds publics est au cœur de vives polémiques publiques¹⁶. Un des risques est d'alimenter les arguments de la campagne anti-vax sur la collusion des géants de l'industrie pharmaceutique avec les gouvernements, de façon inopportune à un moment où le déploiement des vaccins exige la confiance des citoyens et leur adhésion à la stratégie d'immunisation.

3. Le rôle du régulateur : Les pouvoirs publics sont aussi les régulateurs pour les vaccins. A ce titre, ils peuvent en accélérer la mise sur le marché. Les Etats-Unis disposent d'une procédure d'urgence. L'UE a, elle, une procédure d'autorisation de mise sur le marché conditionnelle qui est plus exigeante et potentiellement plus longue. Les Etats-membres de l'UE peuvent par ailleurs utiliser les dispositions d'usage compassionnel qui permettent à un pays d'autoriser l'usage d'un médicament qui n'est pas (encore) autorisé dans l'UE. C'est, par exemple, la procédure qui a été suivie en décembre 2020 pour le vaccin de BioNtech/Pfizer par le Royaume-Uni qui, en vertu de l'Accord de Retrait en vigueur jusqu'au 31 décembre 2020, était encore assujéti à la législation européenne. La procédure d'autorisation de mise sur le marché conditionnelle offre non seulement des garanties de sécurité et d'efficacité du vaccin mais aussi rend le titulaire de l'autorisation de marché responsable du vaccin. Il est important de garder à l'esprit cette différence sur la clause de responsabilité dans les comparaisons avec d'autres régions : la vaccination aux Etats-Unis et au Royaume-Uni a démarré plus rapidement que dans l'UE mais au prix de la prise en charge de la responsabilité par les gouvernements pour la sécurité des vaccins.

¹⁶ Voir *Financial Times* 23/11/2020, "Vaccine contracts shrouded in secrecy despite massive public funding", ou *Politico* 3/12/2020/12 : <https://www.politico.eu/article/commission-under-fire-for-lack-of-vaccine-transparency/>

4. La responsabilité de la vaccination : ce rôle est au cœur des polémiques en ce début d'année 2021 alors que démarrent les campagnes de vaccination. En pratique, la majeure partie des pays sont accusés de lenteur avec de vives polémiques nationales, autant en France avec un taux de vaccination de 0.65% au 17 janvier qu'aux Etats-Unis avec un taux de vaccination de 3.2% ou au Royaume-Uni avec un taux de 5.7%. Certains critiquent une montée en régime de la production trop lente ; d'autres accusent les gouvernements d'avoir sous-estimé les besoins, comme en Allemagne. Il semble cependant que la majeure partie des difficultés à ce stade soient liées à l'organisation de l'administration des vaccins par les systèmes de santé. C'est clairement le cas en France avec un choix de départ privilégiant la médecine de ville et les hôpitaux plutôt que des grands centres de vaccination collective¹⁷ et un ciblage prioritaire étroitement défini sur les plus de 75 ans en EHPAD, deux choix initiaux récemment révisés. Par ailleurs, dans plusieurs pays, comme en France, la logistique pour l'acheminement et le stockage des vaccins et les pénuries de personnel font aussi partie des difficultés de démarrage de ces campagnes de vaccination, qui sont des opérations techniquement complexes, a fortiori dans un contexte de très grande sensibilité de l'opinion publique et de pression politique extrême.

3. QUELLES LEÇONS POUR L'AVENIR ?

Le Coronavirus a pris le monde par surprise. Le fait que l'épicentre de la Covid-19 se soit rapidement déplacé de la Chine vers l'UE dans les premiers mois de 2020, puis aux Etats-Unis, la vigueur de la deuxième vague de la pandémie à l'automne et l'apparition de nouveaux variants plus virulents ont ouvert un débat dans les pays développés : nos systèmes de santé sont-ils préparés aux crises ? Nos politiques visant à contenir la transmission du virus ont-elles été efficaces ? Les acteurs et les décideurs publics, chacun à son niveau, seront amenés à tirer les leçons de la pandémie.

¹⁷ M. Heard, T. Pech (2021)

Dans ce contexte, la mise au point en seulement quelques mois de plusieurs vaccins, leur production et leur déploiement à l'échelle planétaire sont en passe de devenir un succès salubre, avec toutefois un bémol concernant les pays à revenu bas et intermédiaire. Ces vaccins sont le résultat d'un effort massif de recherche internationale, d'une vive concurrence au sein de l'industrie pharmaceutique et d'un soutien financier public d'envergure au travers de subventions et de contrats d'achats. Deux enseignements s'imposent un an après l'apparition du virus COVID-19 : le premier concerne la nécessité d'une coopération internationale ; le second, le besoin d'une politique industrielle comme partie intégrante d'une meilleure préparation aux crises sanitaires.

Pour comprendre les implications politiques de la course aux vaccins pour la Covid-19, il faut rappeler les tendances lourdes de l'industrie des vaccins sur les quarante dernières années. Le marché des vaccins est très différent des marchés de médicaments en général. La technologie de production est complexe mais, compte-tenu du rôle des vaccins dans les politiques de prévention des infections, c'est aussi traditionnellement un marché impliquant des acteurs publics, du côté de la demande comme du côté de l'offre. C'est aussi une industrie où les exigences de sécurité et de qualité liées au processus biologique ou chimique de fabrication imposent un recours à une main d'œuvre qualifiée et des conformités réglementaires strictes. Ceci signifie notamment que l'industrie ne délocalise pas pour produire moins cher ailleurs et réimporter les produits destinés à l'usage domestique, comme c'est le cas pour d'autres médicaments. Les contextes réglementaires de développement des vaccins russe et chinois, par exemple, rendent peu probables à ce stade leur commercialisation dans l'Union Européenne.

En très longue période, le marché des vaccins est un marché porteur avec une demande globale en constante croissance : la production mondiale a triplé entre 2000 et 2008¹⁸. C'est un marché innovant avec la mise au point de nouveaux vaccins protégeant d'un nombre croissant de maladies. La demande a été surtout soutenue par la multiplication de grandes campagnes internationales d'immunisation qui ont favorisé le développement d'une industrie des vaccins dans les pays émergents, qui doit beaucoup à l'aide humanitaire. Cet essor s'est

¹⁸ OMS (2011)

accompagné dans une certaine mesure d'une baisse des prix des vaccins. Les pays industriels développés ont connu, en réaction à ces tendances, une concentration croissante de la production pour bénéficier des économies d'échelle et certains groupes pharmaceutiques ont abandonné la production de vaccins au profit d'autres médicaments plus rentables.

Ce mouvement a commencé au milieu des années 1990 et ne s'est jamais réellement arrêté : par exemple, en 2015, Novartis a cédé sa branche Europe vaccin à GSK dans une opération de fusion¹⁹. En 2010, l'OMS estimait que quinze sociétés (dont Sanofi, GSK, Pfizer, Merck, etc.) assuraient 90% de la production mondiale. En période de crise sanitaire, ceci représente un double risque pour un pays : un risque de dépendance à l'égard d'un nombre limité de producteurs pas nécessairement présents sur son territoire pour la fourniture du vaccin, et un risque pour l'investissement en recherche au niveau national qui peine à faire émerger des projets d'envergure internationale. En pratique, un pays ou une région héberge deux ou trois des grands acteurs de l'industrie du vaccin et même si l'industrie de sous-traitance est mieux implantée dans un grand nombre de pays, la production dépend de la politique des acteurs internationaux en matière de licences et de contrats de transfert technologique pour le savoir-faire industriel.

Dans ce contexte, aucun pays, pas même les Etats-Unis, ne peut prétendre à un contrôle purement national de la chaîne de production des vaccins en période de pandémie. Cet enseignement s'applique évidemment aussi à la France. Sur les achats, la France a participé aux contrats d'options sur les vaccins signés par l'UE. Ces contrats lui donnent un droit de tirage sur les volumes négociés à hauteur de sa part dans la population de l'UE, c'est-à-dire 15%. En signant ces contrats, la France s'interdit de négocier un contrat bilatéral avec les entreprises concernées. Mais elle peut négocier des contrats additionnels. Du côté de la production, la France dispose de capacités de production des vaccins, Sanofi étant un acteur important du secteur : ce groupe produira en partie en France le vaccin en cours de développement. La France a aussi un réseau de façonniers que peuvent solliciter les

¹⁹ Voir le communiqué de presse de la Commission européenne sur ce cas : https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/IP_15_3841

industries pharmaceutiques. AstraZeneca produit en France ; Delpharm pourrait produire une partie des vaccins BioNTech/Pfizer et Recipharm pourrait produire celui de Moderna. Que ce soit pour la recherche, les essais cliniques, la production, ou même l'achat, la construction de partenariats transnationaux s'impose donc comme une réalité du marché des vaccins. Même si la coopération internationale n'a pas été optimale, la convergence d'initiatives multilatérales ou régionales, de partage des données scientifiques et de partenariats publics-privés ou privés pour la recherche et la fabrication des vaccins ont largement contribué à apporter une réponse globale à la pandémie.

Un deuxième enseignement de la courte expérience de cette crise nous vient des Etats-Unis qui, avec le dispositif BARDA et l'opération Warp Speed, ont joué un rôle de premier plan dans le soutien à la recherche. Le dispositif intégré de financement de la recherche, de la production et du déploiement de plusieurs vaccins a permis aux Etats-Unis d'attirer sur leur sol de nouveaux investissements pour la production des vaccins et de sécuriser leurs approvisionnements nationaux. La création du BARDA en 2006 répondait en tout premier lieu à des préoccupations de sécurité sanitaire, mais elle avait également une dimension de politique industrielle visant à maintenir une capacité de production nationale de vaccins : les subventions à la recherche et à l'investissement ont en effet pour contrepartie l'implantation d'unités de production sur le sol national et le dispositif inclut la mise en réseau des fournisseurs pour le remplissage et la finition.

L'aspect de politique industrielle dans le cas des vaccins mérite une réflexion toute particulière en France et dans l'Union européenne. L'industrie européenne bénéficiait historiquement d'atouts très favorables avec un leadership européen dans la recherche et l'innovation avec la mise au point de nouveaux vaccins. En 2008, d'après les enquêtes de Vaccine Europe, l'UE hébergeait 60% des projets de développements de vaccins et deux chercheurs sur trois spécialisés dans la recherche dans ce secteur travaillaient sur le sol européen²⁰. Mais contrairement aux Etats-Unis où l'investissement public dans la recherche en vaccins est passé de 13 à 42.2 millions d'euros entre 2002 et 2008, les pouvoirs publics en Europe se sont désengagés de la recherche en vaccins, les subventions passant de 23.2

²⁰ Vaccine Europe (2010)

millions à 1.9 million d'euros sur la même période. Il n'est donc pas surprenant de retrouver des vaccins européens dans le portefeuille des premiers vaccins pour la COVID-19. Mais on peut s'étonner que la plus grande partie des financements de la recherche soit venue d'outre-Atlantique et que la production ne se fasse maintenant que très partiellement en Europe.

Ainsi, dans une perspective de sécurité sanitaire comme d'un point de vue industriel, il est indispensable de repenser la stratégie européenne en matière de vaccins. Un premier élément de réponse se trouve dans le projet d'une Union européenne de la Santé, adopté par la Commission européenne le 11 novembre 2020 en réponse à la crise de la COVID-19²¹. Ce projet propose de mettre en place une HERA, Health Emergency Response Authority, qui aurait des compétences similaires au BARDA américain. Cette proposition permettra de consolider l'expérience récente de l'achat de vaccins au niveau de l'UE. Elle couvre aussi les équipements de protections, les traitements et les tests. De la même manière que le BARDA est un dispositif fédéral qui complète l'action individuelle des Etats, l'HERA viendra en complément des plans nationaux de préparation et de réponse aux pandémies. Ce projet peut potentiellement améliorer la réponse aux crises. Il est à espérer qu'il intégrera également une stratégie industrielle plus offensive et que les Etats membres répliqueront des stratégies nationales similaires.

²¹ Commission européenne (2020a)

Références

- P. Aghion et al. (2020) : How to strengthen European industries' leadership in vaccine research and innovation – VoxEU – 1 Septembre 2020 – <https://fondazionecerm.it/wp-content/uploads/2020/09/VoxEUHow-to-strengthen-European-industries-leadership-in-vaccine-research-and-innovation.pdf>
- F. Barry (2020) : COVID-19 Vaccine Manufacturing Challenges Spark Surge In Outsourcing Deals in : PharmaSource GlobalData – 19 Octobre 2020 - <https://www.outsourcedpharma.com/doc/covid-vaccine-manufacturing-challenges-spark-surge-in-outsourcing-deals-0001>
- Commission européenne (2020): Stratégie de l'Union européenne concernant les vaccins contre la COVID-19 – COM(2020)245 – 17 Juin 2020 – <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:52020DC0245&from=EN>
- Commission européenne (2020a): Construire une Union européenne de la santé : renforcer la résilience de l'UE face aux menaces transfrontières pour la santé – COM(2020)724 – 11 Novembre 2020 – <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/ALL/?uri=COM%3A2020%3A0724%3AFIN>
- *Financial Times* (2020) : Covid vaccine tracker: How do the leading jabs compare? – 5 Janvier 2021.
- D. Funk, C. Laferrière, A. Ardakani (2020) : Snapshot of the Global Race for Vaccines Targeting SARS-CoV-2 and the COVID-19 Pandemic – 19 Juin 2020 – in : Frontiers in Pharmacology – <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2020.00937/full>
- M.Heard-T.Pech (2021) : Les leçons du H1N1 plaident pour des centres de vaccination collective - Série de contributions "Coronavirus : regards sur une crise" de Terra Nova – 5 janvier 2021 – https://tnova.fr/system/contents/files/000/002/274/original/Terra-Nova_cycle-covid_Les-lecons-du-H1n1-plaident-pour-des-centres-de-vaccination_060121.pdf?1609922840

- OCDE (2020) : Treatments and a vaccine for Covid-19 : policies for coordinating R&D, manufacturing and access. Policy Brief – 29 Mai 2020.
- OMS : Vaccine market – Global vaccine supply. https://www.who.int/immunization/programmes_systems/procurement/market/global_supply/en/
- OMS (2011) : Increasing access to vaccines through technology transfer and local production. https://www.who.int/phi/publications/Increasing_Access_to_Vaccines_Through_Technology_Transfer.pdf
- Gaétan de Rassenfosse et al. (2020): The take of innovation economists on the COVID-19 crisis – VoxEU – 6 Mai 2020 – <https://voxeu.org/article/take-innovation-economists-covid-19-crisis>
- Smith, J., M. Lipsitch and J. Almond (2011), Vaccine production, distribution, access, and uptake – *The Lancet*, Vol. 378/9789, pp. 428-438, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60478-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60478-9)
- A.D. So & J. Woo (2020), Reserving coronavirus disease 2019 vaccines for global access: cross sectional analysis, in : *BMJ* 2020;371:m4750 – 15 Décembre 2020 – <https://www.bmj.com/content/371/bmj.m4750>
- UNIDO and OMS (2017) : Establishing Manufacturing Capabilities for Human Vaccines – 2017 – <https://www.unido.org/sites/default/files/files/2017-12/Establishing-Manufacturing-Capabilities-for-Human-Vaccines-ebook.pdf>
- Vaccine Europe (2010) : Vaccines contribution to Europe's future – Mars 2010 – <https://www.vaccineseurope.eu/wp-content/uploads/2012/12/Vaccines-contribution-to-Europes-future-March-2010.pdf>
- M. Yunus, C. Donaldson, J.L. Perron (2020) COVID-19 Vaccines A Global Common Good. In *The Lancet – Health Longevity* – vol 1 – issue 1 – E6-E8 – 1 Octobre 2020 – [https://www.thelancet.com/journals/lanhl/article/PIIS2666-7568\(20\)30003-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanhl/article/PIIS2666-7568(20)30003-9/fulltext)