

Meeting of the WHO Human Papillomavirus Vaccine Advisory Committee, April 2010

Summary

A meeting of the WHO Human Papillomavirus Vaccine Advisory Committee was held at WHO, Geneva, in April 2010 to discuss (i) the state of policy towards and research into the human papillomavirus (HPV) vaccine, (ii) integration of the vaccine into immunization programmes, (iii) delivery of the vaccine; and (iv) to advise WHO on the next steps to be taken towards worldwide delivery and implementation. In addition to members of the advisory committee, participants at the meeting included experts in: epidemiology; vaccine development; laboratory, immunization, delivery and programmatic matters; WHO staff from Geneva and 5 Regional Offices; and representatives from the pharmaceutical industry and national and academic institutions, the International Agency for Research on Cancer, the United States Centers for Disease Control and Prevention, PATH, and the GAVI Alliance.

Data on current HPV vaccine policies and experience with the vaccine, vaccine development and operational research were presented in an open forum. In sessions closed to members of the pharmaceutical industry, 3 workgroups addressed specific issues concerning these topics. Based on presentations and recommenda-

Réunion du Comité consultatif sur le vaccin anti-papillomavirus humain, avril 2010

Résumé d'orientation

Une réunion du Comité consultatif sur le vaccin anti-papillomavirus humain s'est tenue à l'OMS, à Genève, (Suisse) en avril 2010 afin d'examiner la politique et la recherche applicables à ce vaccin, l'intégration de ce dernier dans les programmes de vaccination, son administration, et de conseiller l'OMS sur les prochaines mesures à prendre pour que son administration puisse être mise en œuvre avec succès partout dans le monde. Participaient à la réunion les membres du Comité consultatif ainsi que des experts de l'épidémiologie, de la mise au point des vaccins, des techniques de laboratoire, de la vaccination, de l'administration des vaccins et des questions d'ordre programmatique; des experts du Secrétariat de l'OMS de Genève et des 5 bureaux régionaux, de l'industrie pharmaceutique et des institutions nationales et universitaires et des experts du Centre international de Recherche sur le Cancer, des *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) des Etats-Unis, de PATH et de l'Alliance GAVI.

Les données relatives aux politiques actuelles de vaccination anti-PVH et l'expérience que l'on a de ce vaccin, de sa mise au point et de la recherche opérationnelle ont été présentées dans le cadre d'un forum ouvert. Lors de séances fermées aux membres de l'industrie pharmaceutique, 3 groupes ont examiné des questions propres à ces aspects. En s'appuyant sur les

tions from these groups, the advisory committee and the secretariat considered whether policy changes might be merited, the current gaps in research, and what steps should be envisaged to ensure the global implementation of HPV vaccine.¹

Discussion in plenary sessions

Data from continuing vaccine trials were presented, with particular emphasis on addressing the knowledge gaps and priorities identified by the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE).^{2,3} The presentations therefore focused on selected areas rather than a review of all results.

Merck, 1 of the 2 companies that produces an HPV vaccine, presented data on its quadrivalent vaccine. The data demonstrated high efficacy in women aged 24–45 years (89%) and in men aged 16–26 years (91%) against a combined endpoint of incidence of persistent infection and lesions in naive individuals caused by HPV types 6, 11, 16 and 18. However, high-grade intraepithelial lesions were rarely detected in either group.

In a study of alternative dosing schedules for the quadrivalent vaccine, a group of girls aged 9–13 years who received doses at 0 (baseline) and 6 months had non-inferior antibody responses to all HPV types at month 7 compared with girls aged 9–13 years and females aged 16–26 years who received 3 doses as currently indicated, at baseline 2 and 6 months.

For the quadrivalent vaccine at month 60, antibodies to HPV types 6, 11 and 16 were sustained, but seropositivity to HPV-18 was 61%. However, no clinical breakthroughs have occurred. The best evidence for long-term protection comes from the follow-up of girls who had been vaccinated in the proof-of-principle study as part of the development programme for the monovalent HPV-16 vaccine. At 9.5 years after vaccination, the vaccine had 100% efficacy against HPV 16-related cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 1, 2 and 3 and adenocarcinoma in situ (AIS) (precancerous lesions) in those who had been naive to HPV-16 when they received the prototype vaccine.

GlaxoSmithKline, the producer of the bivalent vaccine against HPV types 16 and 18, showed in a dose-flexibility study that the immune response to both HPV-16 and HPV-18 was non-inferior in those receiving 3 doses at baseline, 1 month and 12 months when compared with the standard dosing regimen of baseline, 1 month and 6 months. The duration of antibody responses to the bivalent vaccine has been sustained for >7 years.

In HIV-positive individuals, data for both vaccines has been reassuring in terms of safety and tolerability. Phase I and II trials of the bivalent vaccine are under way in women aged 18–25 years. Safety and immunoge-

présentations et recommandations de ces groupes de travail, le Comité consultatif et le Secrétariat ont examiné s'il était justifié de modifier la politique appliquée, quelles étaient les lacunes actuelles de la recherche et quelle mise en œuvre il faudrait envisager pour que le vaccin anti-PVH soit utilisé partout dans le monde.¹

Discussions lors des séances plénières

Les données des essais vaccinaux en cours ont été présentées et l'on a particulièrement insisté sur le fait qu'il fallait combler les lacunes des connaissances et s'atteler aux priorités recensées par le Groupe consultatif stratégique d'experts sur la vaccination.^{2,3} De ce fait, les exposés ont été axés sur des domaines choisis et non pas sur l'examen de tous les résultats.

Merck, l'une des 2 firmes qui produisent le vaccin anti-PVH, a présenté des données relatives à son vaccin quadrivalent. Celles-ci ont mis en évidence une efficacité élevée chez les femmes âgées de 24 à 45 ans (89%) et chez les hommes âgés de 16 à 26 ans (91%) contre les variables combinées d'une incidence de l'infection persistante et de la présence de lésions chez des sujets neufs dues aux PVH de types 6, 11, 16 et 18. Toutefois, des lésions intra-épithéliales de haut grade ont été détectées en de rares occasions dans les deux groupes.

Dans une étude portant sur d'autres calendriers d'administration du vaccin quadrivalent, un groupe de filles âgées de 9 à 13 ans ayant reçu des doses à 0 (point de départ) et 6 mois ont eu à l'âge de 7 mois des réponses en anticorps contre tous les types de PVH qui n'étaient pas inférieures à celles de filles âgées de 9 à 13 ans et de femmes âgées de 16 à 26 ans ayant reçu 3 doses de vaccin, comme indiqué actuellement à 0, 2 et 6 mois.

Concernant le vaccin quadrivalent au 60^e mois, les anticorps contre les PVH de types 6, 11 et 16 étaient conservés, mais la séropositivité vis-à-vis du PVH-18 était de 61%. Toutefois, il n'y a eu aucun problème sur le plan clinique. La meilleure preuve d'une protection à long terme vient du suivi de filles qui avaient été vaccinées dans une étude de validation de principe dans le cadre du programme de développement du vaccin monovalent contre le PVH-16. Neuf ans et demi après la vaccination, le vaccin avait une efficacité de 100% contre la néoplasie cervicale intra-épithéliale (NCI) 1, 2 et 3 et l'adénocarcinome *in situ* (AIS) (lésions précancéreuses) dus au PVH-16 chez celles qui étaient neuves pour le PVH-16 lorsqu'elles avaient reçu le vaccin prototype.

GlaxoSmithKline, le producteur du vaccin bivalent contre les PVH de types 16 et 18 a montré dans une étude sur l'assouplissement des doses que la réponse immunitaire aux PVH-16 et 18 n'était pas inférieure chez les jeunes femmes recevant 3 doses à 0, 1 mois et 12 mois, par comparaison avec le schéma standard où les doses sont administrées à 0, 1 mois et 6 mois. La durée de la réponse en anticorps au vaccin bivalent a été maintenue pendant >7 ans.

Chez les sujets VIH-positifs, les données ont été rassurantes pour les 2 vaccins sur le plan de l'innocuité et de la tolérabilité. Des essais de phases I et II du vaccin bivalent sont en cours chez des femmes âgées de 18 à 25 ans. Des essais d'innocuité

¹ For a more detailed report of this meeting, please see Report of the meeting of the Human Papillomavirus Vaccine Advisory Committee (HVAC), 27–29 April 2010 (WHO/IVB/11.04). Geneva, World Health Organization, 2011.

² See No. 1–2, 2009, pp. 1–16.

³ See No. 15, 2009, pp. 118–131.

¹ Pour un rapport plus détaillé de cette réunion, veuillez vous reporter au *Report of the meeting of the Human Papillomavirus Vaccine Advisory Committee (HVAC), 27–29 April 2010*. (WHO/IVB/11.04). Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2011.

² Voir N° 1-2, 2009, pp. 1-16.

³ Voir N° 15, 2009, pp. 118-131.

nicity trials of the quadrivalent vaccine in HIV-positive children and adults, males and females, have demonstrated excellent seroconversion rates without apparent impact on CD4+ cells. Data on the efficacy of the vaccine in HIV-positive individuals remains unavailable; these studies are urgently needed.

Cross-protection has been shown for both vaccines for a proportion of women who are HPV-naïve at baseline. For the bivalent vaccine, GlaxoSmithKline reported data from the end of phase III testing. In women with normal cytology and negative to 14 oncogenic types at baseline, vaccine efficacy was 70% for any CIN 2+ compared with the 52% expected (based on lesions caused by HPV types 16 and 18) and 87% for any CIN 3+ compared with 70% expected. Efficacy against persistent infection at 12 months was 73% against HPV-31, 27% against type 33, and 79% against type 45. For the quadrivalent vaccine, efficacy against CIN 2 and CIN 3 or AIS was 70% for infection with HPV 31. Efficacy against disease caused by infection with HPV types 31, 33, 45, 52 and 58 was 33%. It is difficult to compare cross-protection because multiple types of HPV may be detected in many lesions. Determining which HPV type caused the lesions is problematic. Furthermore, the trials assessed different populations and used different clinical and laboratory methods. The clinical relevance and duration of cross-protection is unknown.

For the reasons stated above, data from different trials cannot be readily compared. However, in a head-to-head trial evaluating the immunogenicity of the 2 vaccines, the geometric mean titres of antibodies for both HPV-16 and HPV-18 in every age group at month 24 following 3 doses of vaccine were higher for the bivalent vaccine than the quadrivalent vaccine. It is not yet known whether the duration of protection will differ.

Merck is conducting a phase III clinical trial with a 9-valent vaccine (L1 proteins of virus-like particles [VLPs] of types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 and 58). Other L1 vaccines are in development, and a vaccine candidate made with a recombinant L2 protein introduced into animals has conferred broad protection.

The Bill & Melinda Gates Foundation supported demonstration projects implemented by PATH in India, Peru, Uganda and Viet Nam; the projects showed that it is possible to obtain high vaccine coverage (85–95%) and that the message that the vaccine prevents cancer is generally accepted. School-based delivery methods and others have been used successfully, but coordination between the health and education sectors and other relevant sectors is needed. Determining eligibility for vaccination can be challenging, especially in settings where girls do not know their age. Depending on the country and the delivery method used, vaccination costs varied considerably. No significant impact on health and education systems was observed, and overall an adverse event occurred with <1% of all doses administered.

et d'immunogénicité du vaccin quadrivalent chez des enfants et des adultes VIH-positifs de sexe masculin et féminin ont mis en évidence d'excellents taux de séroconversion sans effet apparent sur les lymphocytes CD4+. Les données relatives à l'efficacité du vaccin chez les sujets VIH positifs restent indisponibles et il est urgent de procéder à des études.

On a mis en évidence une protection croisée avec les 2 vaccins chez un certain nombre de femmes au départ neuves pour le PVH. Pour le vaccin bivalent, GlaxoSmithKline a rapporté des données de la fin d'essais de phase III. Chez les femmes ayant au départ une cytologie normale et négative pour 14 types oncogènes, l'efficacité vaccinale a été de 70% pour n'importe laquelle des NCI 2+, par comparaison avec les 52% attendus (sur la base des lésions provoquées par les PVH de types 16 et 18) et de 87% pour les NCI 3+, par rapport aux 70% attendus. L'efficacité à 12 mois contre une infection persistante par le PVH 31 a été de 73%; contre le type 33 de 27%; et contre le type 45 de 79%. Pour le vaccin quadrivalent, l'efficacité contre la NCI 2 et la NCI 3 ou l'AIS a été de 70% pour l'infection à PVH 31. L'efficacité contre les maladies dues à une infection par les PVH de types 31, 33, 45, 52 et 58 a été de 33%. Il est difficile de comparer la protection croisée conférée parce que de nombreux types de PVH peuvent être détectés dans de nombreuses lésions. Il est également difficile de déterminer avec certitude quel est le type de PVH qui a provoqué les lésions. De plus, les essais ont porté sur différentes populations et ont fait appel à différentes méthodes cliniques et de laboratoire. Par ailleurs, on ignore quel est l'intérêt clinique et la durée de cette protection croisée.

Il est difficile de comparer les données de différents essais. Cependant, dans un essai tête-à-tête visant à évaluer l'immunogénicité de 2 vaccins, les titres moyens géométriques d'anticorps contre le PVH-16 et le PVH-18 dans chaque classe d'âge au 24^e mois suite à l'administration de 3 doses de vaccin étaient plus élevés pour le vaccin bivalent que pour le vaccin quadrivalent. On ignore si la durée de la protection conférée sera différente.

Merck effectue actuellement un essai clinique de phase III d'un vaccin 9-valent (protéines L1 de particules de type viral (VLP) des types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58). D'autres vaccins L1 sont en cours de développement, et un vaccin candidat préparé à partir d'une protéine L2 recombinée introduite chez les animaux a conféré une protection élargie.

La Fondation Bill & Melinda Gates a soutenu les projets de démonstration mis en œuvre par le PATH en Inde, au Pérou, en Ouganda et au Viet Nam; ces projets ont montré qu'il est possible d'obtenir une couverture vaccinale élevée (85-95%) et que le message selon lequel le vaccin prévient le cancer est accepté. Des méthodes d'administration en milieu scolaire et d'autres ont été utilisées avec succès, mais il faut pour cela une coordination entre les secteurs de la santé et de l'éducation et autres secteurs concernés. Il peut être difficile de déterminer les conditions requises pour la vaccination, surtout dans les situations où les filles ignorent leur âge. En fonction du pays et de la méthode d'administration, les coûts de la vaccination présentent des variations considérables. On n'a observé aucune conséquence importante sur les systèmes de la santé et de l'éducation et, dans l'ensemble, des manifestations indésirables se sont produites pour <1% de toutes les doses administrées.

Workgroup discussions

Three groups discussed specific questions in the closed portion of the meeting, then presented their conclusions and recommendations to the full meeting.

Group 1 considered vaccine efficacy, trial end-points and recommendations. The group concluded that given current knowledge about the natural history of HPV infection, it seems clear that the ability to prevent persistent infection will be strongly correlated with preventing disease. Hence, for trials of future vaccines that use VLP technology, it will be feasible to use end-points measuring HPV DNA, but protection will need to be type-specific and high (>90%). However, a standardized definition of "persistent infection" is needed. Specific vaccine characteristics will also affect the choice of trial end-points.

For an L1 vaccine based on a new technology, such as a Salmonella-based vaccine, the use of the end-points of non-inferiority of immune response and HPV DNA should be considered. If broad type-specific coverage is expected, such as with an L2 vaccine, then all disease end-points without regard to type could be considered.

The group concluded that an internationally recognized entity is needed to manage laboratory proficiency in testing for HPV in clinical trials, and to monitor, establish and maintain international standards.

The group also considered that it was premature to recommend any changes to the vaccine schedule. A permissive recommendation for vaccine use in males could be considered. The group did not make a statement about differences in cross-protection between the 2 vaccines pending more thorough analysis of the data. Efficacy against HPV types 16 and 18 is excellent, and is comparable between the 2 vaccines.

Group 2 addressed the properties of and considerations for future vaccine candidates. Cost is one of the central issues and determines access, although a vaccine that would protect against all oncogenic HPV types would be highly desirable. However, it is more important to ensure that there is high coverage with currently licensed vaccines than to await a vaccine with broad genotype coverage. Therefore, the priority is to develop low-cost, generic vaccines that can be produced by emerging manufacturers globally. Because of the lag between HPV infection and the development of cervical cancer, there is a pressing need for correlates of protection, and for research in this area. It may be difficult for serological end-points to be used by regulatory authorities, since there are no correlates of immunity to HPV infection.

Group 3 assessed strategies for delivering the vaccine. Each delivery option has advantages and disadvantages. Options considered included school-based, clinic-based (through the regular Expanded Programme on Immunization [EPI] or special clinic services), other outreach

Discussions entre les groupes

Lors des séances à huis clos de la réunion, 3 groupes ont examiné des questions particulières et présenté des recommandations aux participants à la réunion.

Le *premier groupe* s'est intéressé à l'efficacité vaccinale, aux résultats des essais et aux recommandations. Il a conclu qu'étant donné les connaissances actuelles que l'on a de l'histoire naturelle de l'infection à PVH, il semble clair que la capacité à prévenir une infection persistante sera fortement corrélée à la prévention de la maladie. De ce fait, pour les essais des futurs vaccins qui font appel à la technologie VLP, il sera possible d'utiliser des paramètres mesurant l'ADN du PVH, mais la protection devra être spécifique de type et élevée (>90%). Cependant, on a besoin d'une définition normalisée de ce qu'est une « infection persistante ». Les caractéristiques spécifiques du vaccin auront également une incidence sur le choix des paramètres de l'essai.

Pour un vaccin L1 basé sur une nouvelle technologie, par exemple un vaccin préparé à partir d'une *Salmonelle*, l'utilisation de critères de non-infériorité de la réponse immunitaire et liés à l'ADN du PVH doit être envisagée. Si l'on mise sur une couverture spécifique de type élargie, comme avec un vaccin L2, alors on pourrait prendre en compte tous les paramètres de la maladie indépendamment du type.

Le groupe a également conclu qu'une entité reconnue au plan international est nécessaire pour gérer la compétence des laboratoires s'agissant de la recherche du PVH dans les essais cliniques et pour contrôler, fixer et garantir des normes internationales.

Le groupe a également estimé qu'il était prématuré de recommander des modifications du calendrier vaccinal. On pourrait envisager une recommandation souple pour l'utilisation des vaccins chez l'homme. Le groupe n'a pas voulu faire de déclaration sur les différences observées dans la protection croisée conférée par les 2 vaccins avant que les données puissent être analysées plus soigneusement. L'efficacité contre des PVH de types 16 et 18 est excellente et comparable pour les 2 vaccins.

Le *deuxième groupe* s'est penché sur les propriétés et les éléments d'appréciation des futurs vaccins candidats. Le coût est l'une des questions centrales car il détermine l'accessibilité, encore qu'un vaccin qui protégerait contre tous les types de PVH oncogènes soit hautement souhaitable. Toutefois, il est plus important de veiller à ce qu'il y ait une couverture élevée des vaccins actuellement homologués que d'attendre un vaccin qui aurait une couverture génotypique élargie. Par conséquent, la priorité est de développer des vaccins génériques à bas prix, pouvant être produits par de nouveaux fabricants partout dans le monde. Le décalage qu'il y a entre l'infection par le PVH et le développement d'un cancer du col utérin fait qu'on a un besoin pressant d'indicateurs de protection, un domaine dans lequel des recherches devraient être menées. Il peut être difficile pour les autorités de réglementation d'utiliser des critères sérologiques puisqu'il n'y a pas d'indicateurs de l'immunité contre l'infection à PVH.

Le *troisième groupe* a évalué les stratégies d'administration du vaccin. Chaque option présente des avantages et des inconvénients; celles qui ont été envisagées sont l'administration en milieu scolaire, en milieu clinique (par le Programme élargi de vaccination (PEV) habituel ou des services spéciaux), par

services (regular outreach, child health days, special campaigns), and combinations of these. A combination of strategies based on the characteristics of individual countries or the region may be needed to achieve the desired high coverage; EPI will usually have the leadership role but will also coordinate with other health departments or sectors.

Most countries will need some form of demonstration or carefully evaluated pilot project to enhance their evidence base and refine their delivery strategies. To facilitate introduction of the vaccine in a country, educational and communication materials about the vaccine and training manuals may be useful. Additionally, countries may need assistance with planning to introduce the vaccine and in monitoring coverage. It would be helpful if countries evaluated the usefulness of such tools.

The group considered that operational research to facilitate the design of comprehensive prevention programmes for cervical cancer should address the feasibility and cost of HPV immunization demonstrations projects and early-adopter programmes; operational research should also assess the capacity of screening programmes. Operational research is also needed to determine appropriate designs for adolescent health records and vaccine-registration systems. Moreover, extended monitoring will be required to measure the impact of vaccination on precancerous lesions and cervical cancer.

The group suggested that WHO could help countries prepare to introduce the vaccine by assessing their readiness, addressing information gaps, summarizing experiences and piloting local strategies. WHO should lobby for financial resources and reductions in the price of the vaccine. Countries may want to join together and cooperate creatively to negotiate with the pharmaceutical industry for lower prices. WHO should keep abreast of data from vaccine trials, given the potential relevance of this data for recommendations on vaccine use.

Finally, the meeting noted that, as the role of the Human Papillomavirus Vaccine Advisory Committee is ending, a new process will be needed for the review of new data and consideration of issues involved in the development of HPV vaccine. ■

d'autres services périphériques (réguliers, journées de la santé de l'enfant, campagnes spéciales) et par une combinaison de tout cela. Il pourra être nécessaire de combiner diverses stratégies en fonction des caractéristiques de chaque pays ou Région pour atteindre la couverture élevée souhaitée; le PEV aura habituellement le rôle de chef de file mais coordonnera également ses activités avec d'autres départements ou secteurs.

La plupart des pays auront besoin d'une forme de démonstration, ou de projet pilote soigneusement évalué, pour renforcer leur base factuelle et affiner leurs stratégies d'administration. Pour faciliter l'introduction du vaccin dans un pays, des matériels pédagogiques et de communication relatifs au vaccin et des manuels de formation peuvent être utiles. De plus, les pays peuvent avoir besoin d'assistance pour planifier l'introduction du vaccin et surveiller la couverture. Il serait intéressant que des pays évaluent l'utilité de ces outils.

Le groupe a estimé que la recherche opérationnelle visant à faciliter la conception de programmes complets de prévention du cancer du col utérin devrait se pencher sur la faisabilité et le coût de projets de démonstration de la vaccination contre le PVH et de programmes d'adoption précoce; la recherche opérationnelle devra également évaluer la capacité des programmes de dépistage. Elle est également nécessaire pour déterminer les modèles appropriés de dossiers de santé des adolescents et de systèmes d'enregistrement des vaccins. En outre, un suivi étendu sera nécessaire pour mesurer les effets de la vaccination sur les lésions précancéreuses et le cancer du col utérin.

Le groupe a suggéré que l'OMS aide les pays à se préparer à introduire le vaccin en évaluant leur état de préparation, en comblant les lacunes de l'information, en récapitulant les expériences et en pilotant des stratégies locales. Elle pourrait intervenir pour obtenir des ressources financières et des réductions du prix des vaccins. Par ailleurs, les pays pourraient vouloir s'associer et coopérer de manière créative afin de négocier des prix plus bas avec l'industrie pharmaceutique. L'OMS doit se tenir au courant des données des essais vaccinaux, étant donné l'importance potentielle de ces dernières pour les recommandations.

Parce que le rôle du Comité consultatif sur le vaccin anti-papillomavirus s'achève, un nouveau processus sera nécessaire pour pouvoir examiner les données et questions nouvelles propres au développement du vaccin anti-PVH. ■